



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Génétique Moléculaire*

Intitulé :

Etude rétrospective du lymphome hodgkinien entre 2006 et 2016 dans la région de Constantine

Présenté et soutenu par : *SAM Ramzi Immad Eddine*
BOUDJELLAL Seif Eddine

Le : 03 /07/2017

Jury d'évaluation :

Président du jury : *Dr REZGOUNE Mohamed Larbi* (MC (B) - UFM Constantine 1).

Rapporteur : *Dr BENHIZIA Hayet* (MC (B) - UFM Constantine 1).

Examineurs : *Melle BENLATRECHE Moufida* (MA (A) - UFM Constantine 1).

Année universitaire
2016 - 2017

Remerciement

Nous remercions en premier lieu le bon dieu, le tout puissant d'avoir éclairé notre vie, renforcé notre courage et notre volonté pour achever bien et en bonne santé le parcours de nos études.

Nous souhaitons remercier avec beaucoup de reconnaissance notre encadreur Dr. BENHZIA Hayet pour son soutien, sa patience, ses remarques et ses orientations ; et pour le temps qu'elle nous a accordé le long de cette période.

Nous ne saurons oublier de remercier également tout le personnel du service hématologie CHU Constantine, en particulier le médecin chef Pr.Sidimansour, le chef service Mr.Bouabelou, Dr.Messoudane et surtout les personnes du secrétariat Mme Feyrouz et Mme Ratiba.

Par la même occasion, nous adressons nos sincères remerciements à tous nos enseignants des départements de la biologie animale et de la biologie appliqué qui ont contribué à notre formation durant notre cursus universitaire.

Ainsi que tous les enseignants qui nous ont accompagnés tout le long de notre parcours.

Nous adressons vivement nos remerciements à tous les membres du jury pour avoir accepté de présider le présent travail.

Enfin, nos vifs remerciements à nos parents, à nos familles respectifs et nos amis pour leurs soutiens aux moments difficiles.

✧BOUDJELLAL SEIF EDDINE✧

✧SAM RAMZY IMMAD EDDINE✧



Résumé

Le lymphome est un cancer du système lymphatique qui se développe aux dépens des lymphocytes, cellules jouant un rôle essentiel dans les réactions de défense immunitaire.

Ces tumeurs cancéreuses se développent dans différents organes contenant du tissu lymphoïde ; Il existe 2 types de lymphome : le lymphome hodgkinien, également appelé maladie de Hodgkin, et le lymphome non hodgkinien.

Le lymphome hodgkinien est marqué par la présence, dans l'organe touché, d'une cellule tumorale particulière baptisée « cellule de Reed Sternberg » du nom du médecin qui l'a découverte. La maladie de Hodgkin touche essentiellement les adolescents et les jeunes adultes de 20 à 40 ans ; Cette forme de cancer du système lymphatique est classée en quatre stades, selon le degré d'atteinte, qui est un indicateur de gravité : du stade I (atteinte d'un seul groupe ganglionnaire) au stade IV (atteinte touchant un ou plusieurs viscères).

Pour étudier les caractéristiques de cette maladie, nous avons réalisé une étude statistique rétrospective sur 203 dossiers au niveau du service d'hématologie du centre hospitalière universitaire Abdelhamid Ibn Badis-Constantine sur une période d'un mois.

Cette étude nous a permis de dégager des statistiques concernant le sexe prédominant qui a été privilégié par le côté féminin. Rappelant que nous avons 104 femmes soit 51% et 99 hommes soit 49% (rapport H/F est de 0.95).

Nous nous sommes basées sur l'est algérien où nous retrouvons la wilaya de Constantine en tête avec un pourcentage de 32.14%.

D'autre part, le LHc est subdivisé en 04 types histologiques où on remarque la prédominance du type scléro-nodulaire avec : 60-80%.

Certes cette maladie est dangereuse voire mortelle, toutefois elle reste curable avec un diagnostic précoce et une bonne prise en charge.

Mots clefs : lymphome hodgkinien, cellule de Reed Sternberg, cancer.

Abstract

Lymphoma is a cancer of the lymphatic system that develops in lymphocytes. These are cells playing an essential role in immune defense reactions.

These tumors develop in different organs containing lymphoid tissue, there are two types of lymphoma: Hodgkin's lymphoma, also called Hodgkin's disease, and non-Hodgkin's lymphoma.

Hodgkin's lymphoma is marked by the presence, in the affected organ, of a particular tumor cell named "Reed Sternberg cell" from the name of the doctor who discovered it. Hodgkin's disease primarily affects adolescents and young adults between the ages of 20 and 40; this form of cancer goes through four stages, depending on the degree of impairment, which is an indicator of severity, from stage I (involvement of a single lymph node group) to stage IV (involvement in one or more viscera).

To study the characteristics of this disease, we carried out a retrospective statistical study 203 files, at the hematology department of the university hospital center Abdelhamid Ibn Badis-Constantine, over a period of one month.

This study showed that women are more affected than man by a small percentage. It should be noted that we have 104 women, which is 51% and 99 men, which is 49% (M / W ratio is 0.95).

We based ourselves on eastern Algeria where we find the wilaya of Constantine tops with a 32.14%.

On the other hand, the LHC is subdivided into 04 histological types where one notices the predominance of the nodular sclerosis type to the rate of 60-80%.

Certainly, this disease is dangerous or even deadly however, it remains curable with an early diagnostic and a good management.

Keywords: Hodgkin's lymphoma, Reed Sternberg cell, cancer.

ملخص

سرطان الغدد الليمفاوية هو كل ورم خبيث يتطور على حساب الخلايا الليمفاوية، التي يتمثل دورها الأساسي في الدفاع عن الجسم، تتطور هذه الأورام في مختلف الأعضاء التي تحتوي أنسجة لمفاوية.

ينقسم سرطان الغدد الليمفاوية الى نوعان: سرطان الغدد الليمفاوية من نوع هودجكين، ويسمى أيضا مرض هودجكين وسرطان الغدد الليمفاوية غير هودجكين.

يتميز مرض هودجكين بظهور خلايا ريد ستيرنبرغ -نسبة الى مكتشفها- كما أنه يصيب في المقام الأول المراهقين والشباب التي تتراوح أعمارهم بين 20 و 40 سنة، تنقسم الإصابة بهذا النوع من السرطان الى أربع مراحل على حساب حدة الإصابة التي تعتبر مؤشرا على نسبة الخطورة من المرحلة 1 (إصابة سطحية في مجموعة واحدة من العقد الليمفاوية) الى المرحلة 4 (إصابة عميقة تصل حتى الأعضاء الصدرية).

لمعرفة خصائص هذا المرض، أجرينا دراسة إحصائية في مصلحة الدم بالمستشفى الجامعي عبد الحميد ابن باديس بقسنطينة ل 203 ملف في فترة امتدت لحوالي شهر لاحظنا من خلالها ان الاناث أكثر تضررا من الرجال بنسبة قليلة حيث مثل عدد النساء نسبة 51% بعدد 104 مريضة، في حين كانت نسبة الرجال 49% بعدد 99 مريض (نسبة الجنس 0.95) اقتصرنا دراستنا على الشرق الجزائري، أين مثلت مدينة قسنطينة النسبة الأعلى في عدد المصابين بهذا المرض، 32.14%.

من ناحية أخرى فان مرض هودجكين الكلاسيكي ينقسم الى أربعة أنواع نسيجية، حيث لاحظنا غلبة نوع التصلب العقدي بحوالي 60 الى 80%.

من المؤكد أن هذا المرض خطير وأحيانا مميت، لكنه يبقى قابل للشفاء مع تشخيص مبكر وعناية جيدة بالمريض.

الكلمات المفتاحية: مرض هودجكين، خلايا ريد ستيرنبرغ، سرطان.

Table des matières

Introduction.....	01
1 ^{ère} PARTIE : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE	
I. Rappel sur le système lymphatique.....	03
1. Définition du système lymphatique	03
2. Le réseau lymphatique.....	03
3. Les organes lymphoïdes	03
1. Les organes lymphoïdes centraux : moelle et thymus.....	03
2. Les organes lymphoïdes secondaires	04
II. Les lymphomes	06
1. Définition et généralité	06
2. Les lymphomes non Hodgkiniens	09
1. Les LNH indolents	09
2. Les LNH agressifs	09
III. Les lymphomes Hodgkiniens.....	10
1. Historique	10
2. Définition	11
3. Classification histologique des LH.....	12
1. lymphomes hodgkiniens classique.....	12
1. Riche en lymphocytes.....	13
2. Scléronodulaire	14
3. Cellularité mixte	15
4. Déplétion lymphocytaire	15
2. Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire	16
4. Epidémiologie.....	17
5. Aspect Génétique	18
1. Les cellules de Hodgkin, les CRS et les cellules LP	18
2. Origine des CRS et des cellules LP.....	21
1. Origine des CRS	21
2. Origine des cellules LP	22
3. La survie des CRS.....	23
1. Activation constitutive de NFκB	23
2. Activation constitutive de la voie Akt/ phosphatidyl-inositide 3 kinase	25
3. Activation aberrante des récepteurs tyrosine kinase	26

4.	Altérations des voies de l'apoptose	26
4.	Le LH et le virus d'Epstein-Barr	27
6.	Aspect clinique.....	28
1.	Symptômes	28
2.	Diagnostic	28
1.	Diagnostic positif	28
1.	Étude anatomopathologique.....	28
2.	Immunohistochimie.....	29
2.	Diagnostic différentielle	29
3.	Bilan d'extension	30
4.	Bilan d'évolutivité	31
5.	Classification selon l'extension et l'évolutivité	31
7.	Traitement.....	32
1.	Radiothérapie	32
2.	Chimiothérapie	33
3.	Autogreffe de cellules souches périphériques	33
4.	Traitements symptomatiques	33
5.	Complication du traitement	33
1.	Complications malignes	33
2.	Autres Complications	34
6.	Surveillance après le traitement	34
2^{ème} PARTIE : PARTIE PRATIQUE		
I.	Population étudiée.....	35
II.	Méthode.....	35
III.	Résultats.....	36
1.	Répartition des patients selon l'année.....	36
2.	Répartition des patients selon la wilaya d'origine.....	37
3.	Répartition des patients selon le sexe.....	38
4.	Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	38
5.	Répartition des patients selon la situation familiale.....	39
6.	Répartition des patients selon le rang de naissance.....	40
7.	Antécédents familiaux.....	40
8.	Répartition des patients selon le type du lymphome.....	41
9.	Répartition des patients selon le stade d'Ann Arbor.....	41
IV.	Discussion des résultats.....	43
	Conclusion.....	46
	Références bibliographiques.....	47

Liste des abréviations

ABVD : Adriamycin, Blénoxane, Velbe, DTIC.

AID: Activation-induced cytidine deaminase.

AKT : Protéine kinase B.

ALK : Kinase du lymphome anaplasique.

BCL-2: B-cell lymphoma 2.

BCL-6: B-cell lymphoma 6.

BCR: B-Cell Signaling Receptor.

BEAM: Carmustine, Melphalan, Etoposide, Cytarabine.

C-FLIP: Cellular caspase-8 (FLICE) inhibitory protein.

CHU : Centre hospitalier universitaire

CRS : Cellule de Reed Sternberg.

DISC: Death-inducing signaling complex.

EBER 1 et 2 : EBV-encoded RNA 1 et 2.

EBNA: Epstein- Barr virus Nuclear Antigen.

EBV: Epstein - Barr virus.

EGFR: Epidermal Growth Factor.

EMA: Antigen Epithelial Membranaire.

FADD: Fas-Associated protein with Death Domain.

Fas/CD95: TNF superfamily receptor 6.

G-CSF: Granulocyte colony-stimulating factor

HE: Hématéine Eosine

HLA: Human Leukocyte Antigen.

Ig: Immunoglobulines.

IHC: Immunohistochimique

JAK/STAT: Janus Kinase/ Signal Transducer and Activator of Transcription.

LH : Lymphome hodgkinien (de Hodgkin).

LHc : lymphome de Hodgkin classique.

LHc-CM : Lymphome hodgkinien classique à cellularité mixte.

LHc-DL : Lymphome hodgkinien classique à déplétion lymphoïde.

LHc-RL : Lymphome hodgkinien classique riche en lymphocytes.

LHc-SN : Lymphome hodgkinien classique scléro-nodulaire.

LHNPL : Lymphome hodgkinien Nodulaire à Prédominance Lymphocytaire.

LMP : Latent Membrane Protein.

LNH : lymphome non hodgkinien.

LP : Pour « lymphocyte predominant », la cellule tumorale des LHNPL.

MALT: Mucosa Associated Lymphatic Tissu.

MGG: May-Grunwald-Giemsa.

MOPP : méthylchlorétamine, vincristine, procarbazine, prednisone.

mTOR: Mammalian target of rapamycin.

NFκB: Nuclear Factor-Kappa B.

NFS : Numération formule sanguine.

NK : Naturel killer.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PAL : Phosphatase alcaline.

PDGFR A et B: Platelet-derived growth factor receptors A et B.

PET-Scan: positron emission tomography scan.

Pi3 kinas: phosphatidyl-inositide 3 kinase.

RANK: Receptor Activator of NFκB.

REAL: Revised European-American Lymphoma.

REL: Reticuloendotheliosis oncogene cellular homolog.

RTK : récepteur tyrosine kinase.

TCR : T-cell receptor (récepteur des lymphocytes T).

T_{FH}: lymphocyte T « follicular helper ».

TKRA: Tyrosine kinase receptor A.

TNFα : Tumor Necrosis Factor-α (Facteur nécrosant des tumeur-α).

TNF-AIP3: Tumor Necrosis Factor-Alpha-Induced Protein 3.

TPCG : transformation progressive des centres germinatifs.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

XIAP: X-linked inhibitor of apoptosis.

Liste des figures

Figure 01 : cascade hématopoïétique.....	04
Figure 02 : Maladie de Hodgkin classique. Présence de cellules anormales de type Hodgkin et Reed-Sternberg.....	13
Figure 03 : LHc Riche en lymphocytes	14
Figure 04 : LHc scléronodulaire.....	14
Figure 05 : LHc à Cellularité mixte.....	15
Figure 06 : LHc a Déplétion lymphocytaire.....	15
Figure 07 : Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire.....	17
Figure 08 : Frottis réalisé après cytoponction ganglionnaire.....	19
Figure 09 : CRS avec expression du CD30+, LMP-1+ et CD15+.....	20
Figure 10 : Cellules « popcorn » ou LP cells	20
Figure 11 : Origine des cellules de Hodgkin et Reed-Sternberg.....	22
Figure 12 : L'activation constitutive de la voie de signalisation NF- κ B dans les CRS.....	25
Figure 13 : Les différents Stades de lymphome de Hodgkin.....	32
Figure 14 : Courbe montrant la répartition des patients selon l'année.....	36
Figure 15 : Graphique à barres montrant la répartition des patients selon la wilaya.....	37
Figure 16 : Graphique en secteurs montrant la répartition des patients selon le sexe.....	38
Figure 17 : Histogramme montrant la répartition des patients selon les tranches d'âge.....	39
Figure 18 : Graphique en secteurs montrant la répartition des patients selon la situation familiale.....	39
Figure 19 : Répartition des patients selon le rang de naissance.....	40
Figure 20 : Histogramme montrant la répartition des patients selon le type.....	41
Figure 21 : Graphique en secteur (3D) montrant la répartition des patients selon le stade d'Ann Arbor..	42
Figure 22 : Histogramme montrant la répartition des patients selon l'état clinique.....	42

Liste des tableaux

Tableau 01 : Classification d'Ann Arbor.....	31
Tableau 02 : Répartition des patients selon l'année.....	36
Tableau 03 : Répartition des patients selon la wilaya d'origine.....	37
Tableau 04 : Répartition des patients selon le sexe.....	38
Tableau 05 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.....	38
Tableau 06 : Répartition selon le type.....	41
Tableau 07 : Répartition des patients selon le stade.....	41

INTRODUCTION

Introduction

Les cancers sont très divers, ils correspondent à une multitude de maladies caractérisées par la présence dans l'organisme d'une tumeur maligne.

Les cancers diffèrent par la nature de l'organe atteint, le type histologique et le grade de malignité.

Les tumeurs malignes ou cancers résultent d'une croissance illimitée et autonome d'un clone cellulaire anormal ; Cette prolifération cellulaire aboutit à la formation d'une masse tumorale ou néoplasie maligne. Celle-ci détruit le tissu normal et envahit les tissus environnants et peut donner des métastases à distance. En absence de traitement, le cancer finit par provoquer la mort du patient [1].

Les lymphomes malins constituent un groupe de cancers du tissu lymphoïde, ganglionnaire ou extraganglionnaire, liés à la transformation néoplasique d'une cellule lymphocytaire. Cet ensemble constitue le plus grand groupe des hémopathies malignes, les plus fréquentes et environ 5% des cancers rencontrés chez l'adulte. On y distingue classiquement le lymphome de Hodgkin (LH) et les Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH) [2].

Le lymphome de Hodgkin (LH) représente environ 11% De tous les lymphomes malins, Les caractéristiques morphologiques de ce lymphome ont été décrites il y a plus de 100 ans ; Il se caractérise par la présence de cellules de Reed-Sternberg (CRS) dans les Lymphomes Hodgkiniens classiques (LHc) et de lymphocytes prédominants (LP) dans le Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL) [3].

L'étiologie de la LH est encore mal connue. Dans la plupart des cas, les cellules malignes (CRS) sont d'origine monoclonale et dérivées des cellules germinales de la lignée B.

Le virus d'Epstein Barr (EBV) est souvent mis en évidence dans les CRS des LHc, alors qu'il est considéré toujours négatif dans le LHNPL [4]. Cette négativité de l'EBV représentait une clé pour le diagnostic différentiel entre le LHNPL et le LHc [5].

L'objectif de ce travail est d'établir une étude épidémiologique sur cette maladie dans la région de Constantine.

Nous avons réalisé une étude rétrospective sur plus de 200 dossiers au service d'hématologie du centre hospitalière universitaire Abdelhamid Ibn Badis-Constantine sur une

période d'un mois. Cette étude nous a permis de dégager des statistiques concernant le type prédominant, la wilaya la plus touchée, l'âge critique, et d'autres paramètres.

Notre travail comporte :

- Un premier chapitre qui est consacré à l'analyse bibliographique où on présente des notions générales de la maladie et de son traitement.
- Un deuxième chapitre qui expose les résultats, sous forme de tableaux, courbes histogrammes, et diagrammes.
- La discussion des résultats suivie d'une conclusion.

SYNTHÈSE
BIBLIOGRAPHIQUE

I Rappel sur le système lymphatique

I.1 Définition

Le système lymphatique regroupe à la fois le réseau lymphatique et les organes lymphatiques. Il a de nombreuses fonctions dont la principale est la circulation des cellules immunitaires dans tout le corps et l'activation de la réponse immunitaire lors d'une infection. Il contribue également à la circulation des hormones et des nutriments et permet le drainage des excès de liquide au niveau des tissus [6].

I.2 Le réseau lymphatique

Le réseau lymphatique est composé de tous les vaisseaux qui font circuler la lymphe, un liquide biologique comparable au sang, contenant des globules blancs, mais dépourvu de globules rouges.

Un Homme possède en moyenne un à deux litres de lymphe (contre cinq à six litres de sang). Le réseau lymphatique est présent dans tout l'organisme, à l'exception du système nerveux central, des muscles, du cartilage et de la moelle osseuse.

Le système lymphatique ne comporte pas de pompe, comme c'est le cas pour la circulation sanguine avec le cœur. Ce sont les mouvements du corps, les contractions des muscles et des fibres des parois des vaisseaux lymphatiques qui permettent la circulation de la lymphe [6].

I.3 Les organes lymphoïdes

I.3.1 Les organes lymphoïdes centraux : moelle et thymus

La moelle comprend un tissu lymphoïde diffus, non folliculaire, en étroite interaction avec le microenvironnement médullaire.

Le thymus a une structure non folliculaire, avec des lobules comprennent une zone corticale, riche en thymocytes immatures ($CD3^+ CD4^+ CD8^+$), et une zone médullaire dans laquelle les thymocytes sont des lymphocytes T mature $CD3^+ CD4^+$ ou $CD3^+ CD8^+$. Ces cellules quittent ensuite le thymus par voie sanguine pour migrer vers les organes lymphoïdes périphériques, dans une cascade nommée cascade hématopoïétique (figure1).

Apparue dès la sixième semaine chez l'embryon, le thymus diminue progressivement après la naissance, involue à partir de la puberté et persiste à l'état de traces jusqu'à 60 ans environ [7].

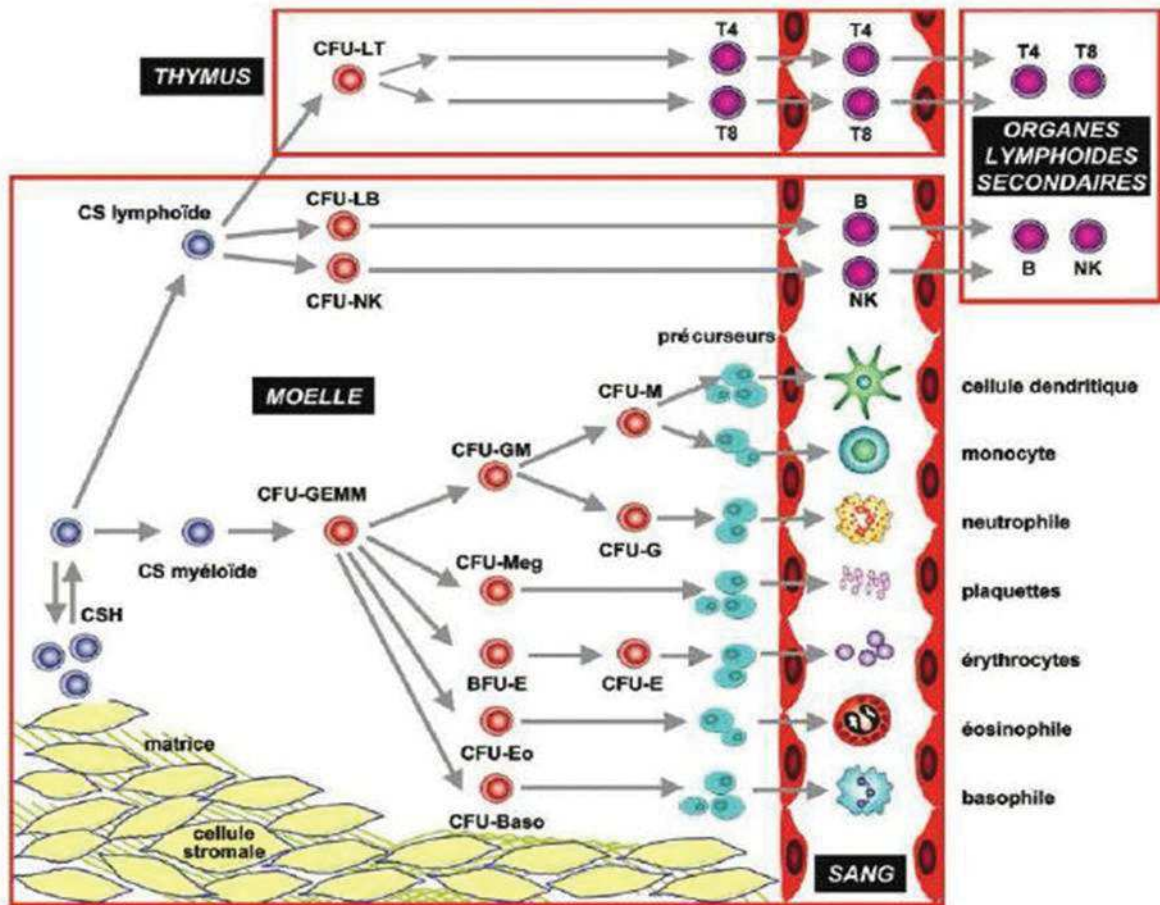


Figure 1 : Cascade hématopoïétique. D'après [7].

I.3.2 Les organes lymphoïdes secondaires

a- Le ganglion lymphatique est composé d'une zone médullaire et d'une zone corticale. Dans la zone corticale, les lymphocytes B sont regroupés en structures arrondies dénommées follicules primaires. Les lymphocytes T siègent en zone interfolliculaire. Les lymphocytes B activés par la rencontre d'un antigène prolifèrent et transforment l'architecture du follicule : celui-ci prend le nom de follicule secondaire. On y distingue :

1 : le centre germinatif, qui présente une zone sombre faite de centroblastes (lymphocytes B en prolifération), siège de mutations somatiques et de la commutation isotypique (switch) et une zone claire faite de centrocytes (lymphocytes B « switchés », sélectionnés).

2 : la zone du manteau, composée de lymphocytes B naïfs semblables à ceux du follicule primaire et qui entourent le centre germinatif, comme repoussés en périphérie par la prolifération.

3 : la zone marginale, en périphérie du manteau, qui est une conception artificielle dans le ganglion, tandis que c'est une zone bien individualisée dans la rate, zone qui est le siège de l'immunité spécifique indépendante de l'antigène, notamment par les lymphocytes B mémoires [8].

b- La rate est composée de la pulpe rouge (sinus sanguins et cordons de Billroth) et de la pulpe blanche qui est un agrégat de tissu lymphoïde intimement associé aux artérioles issues de l'artère splénique. Ce manchon lymphatique péri-artériolaire est composé de lymphocytes T. Les follicules lymphoïdes faits de lymphocytes B présentent des centres germinatifs si une stimulation antigénique a eu lieu. Ils sont disposés à intervalles réguliers dans le manchon péri-artériolaire. La zone marginale est bien individualisée en périphérie du manchon péri-artériolaire et contient des cellules capables d'une réponse immunitaire spécifique indépendante de l'antigène (lymphocytes B, LB mémoire et macrophages).

c- Les autres organes lymphoïdes périphériques : le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (mucosa-associated lymphoid tissue, MALT) peut être aussi le siège de proliférations malignes (MALT gastrique, MALT des annexes oculaires, MALT pulmonaire, par exemple) [8].

La lymphopoïèse débute dans la moelle à partir de la cellule souche lymphoïde :

a- Les lymphocytes T achèvent leur maturation dans le thymus où les lymphocytes T autoréactifs sont détruits. Les lymphocytes T matures expriment à leur surface un récepteur spécifique de l'antigène : le récepteur T (TCR). Ils colonisent les organes lymphoïdes, où ils participent à la réponse immunitaire spécifique dite cellulaire de deux façons :

1. deux tiers des lymphocytes T sont auxiliaires (ou «helper»), expriment la molécule CD4 à leur surface et coopèrent avec les lymphocytes B pour permettre la synthèse d'anticorps ;
2. un tiers sont des lymphocytes T cytotoxiques exprimant CD8, ils assurent des fonctions cytolytiques.

b- Les lymphocytes B achèvent leur maturation dans la moelle. Les lymphocytes B matures expriment le CD20 et des immunoglobulines de surface IgM et IgD. Dans les organes

lymphoïdes, leur maturation se poursuit, stimulée par la rencontre avec un antigène et par leur coopération avec les lymphocytes T. On distingue :

1 : les lymphocytes B du précentre germinatif (naïfs, avant la rencontre avec l'antigène)

2 : les lymphocytes B du centre germinatif (en cours de prolifération, siège de commutation de classe d'immunoglobuline)

3 : les lymphocytes B post-centre germinatif (lymphocytes mémoires et plasmocytes -degré de différenciation ultime-, permettant la synthèse d'anticorps et la phase effectrice de l'immunité spécifique dite humorale)

c- Les lymphocytes NK (*Natural Killer*) jouent un rôle d'élimination de cellules cancéreuses ou infectées ne portant pas d'antigènes HLA. Ils sont un des acteurs de l'immunité innée [8].

II Les lymphomes

II.1 Définition, généralité

Les lymphomes sont des tumeurs malignes développées à partir des cellules centrales de l'immunité, les lymphocytes. Ils se développent préférentiellement dans les ganglions lymphatiques (90% des cas), mais également en situation extraganglionnaire (10% des cas environ) notamment dans les tissus physiologiquement riches en lymphocytes tel que le tractus digestif.

Dans la plupart des cas ces maladies se traduisent par un syndrome tumoral d'importance variable, d'apparition plus ou moins rapide, éventuellement associé à des signes généraux voire à des signes d'insuffisance médullaire lorsque la moelle hématopoïétique est envahie [9].

Les lymphomes constituent un groupe très hétérogène de maladies tant d'un point de vue :

- Epidémiologique : existence ou non de prédispositions héréditaires, âge d'apparition, variations ethniques et géographiques, incidence.
- De la présentation clinique et de l'évolutivité : on oppose notamment les lymphomes de bas grade (qualifiés également d'indolents) et les lymphomes de haut grade (lymphomes agressifs).
- Des aspects histologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires.

- Du pronostic et de la prise en charge thérapeutique [9].

Ils sont favorisés par un terrain d'immunodépression, tel que l'infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine), mais surviennent le plus souvent en dehors de toute immunodépression connue.

Un lymphome peut avoir n'importe quelle localisation et donc se manifester par des symptômes cliniques et biologiques très variés.

Les lymphomes sont aujourd'hui classés selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes publiée pour la première fois en 2001 et réactualisée en 2008 [9].

Le principe de cette classification est de décrire des entités cliniquement pertinentes et identifiables à l'aide de techniques histologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires.

Ces techniques sont mises en œuvre, dans l'idéal, sur une pièce chirurgicale d'exérèse ganglionnaire, parfois sur une biopsie médullaire ou sur tout autre tissu susceptible d'être atteint par le lymphome.

L'importance relative de chaque technique est variable d'une entité à l'autre mais les caractéristiques cytologiques et histologiques conventionnelles -sur un étalement cytochimique coloré au May Grunwald Giemsa, ou sur une coupe histologique colorée à l'hématéine éosine- sont toujours prépondérantes, chaque entité étant *avant tout* définie par l'aspect de ses cellules et leur agencement entre elles tel qu'on le voit en microscopie conventionnelle. Ainsi décrit-on notamment des lymphomes « à petites cellules » (majoritairement de bas grade), des lymphomes « à grandes cellules » (correspondant à des lymphomes de haut grade), des lymphomes d'architectures diffuse ou folliculaire.

L'étude immunophénotypique en immunohistochimie et/ou cytométrie de flux permet de caractériser les antigènes exprimés par les cellules lymphomateuses et constitue le deuxième niveau d'investigation, elle permet de confirmer un diagnostic fortement suspecté à l'étape morphologique, de départager des entités d'aspects histologiques proches -par exemple au sein du groupe des lymphomes B à petites cellules-, de caractériser des cellules dont la morphologie est peu spécifique.

Pour certaines entités le critère immunophénotypique est indispensable à l'établissement du diagnostic, comme par exemple la mise en évidence de l'expression du CD30, constamment

présente dans les lymphomes Hodgkiniens classiques (LHc) ou les lymphomes anaplasiques, ou celle du CD5 constamment exprimé par les lymphomes lymphocytiques et les lymphomes du manteau.

Enfin certaines entités comportent une anomalie cytogénétique très spécifique telle que la translocation (14 ; 18) IgH-BCL2 des lymphomes folliculaires, la translocation [11 ; 14] IgH-CCND1 des lymphomes du manteau ou les translocations impliquant ALK des lymphomes anaplasiques. La mise en évidence de ces anomalies cytogénétiques n'est pas systématiquement réalisée en pratique diagnostique quotidienne, mais elle permet, dans des cas complexes où le phénotype histologique et immunohistochimique est ambigu, de confirmer un diagnostic ou d'accumuler des arguments en sa faveur ; Dans certains cas, comme les lymphomes de Burkitt, la mise en évidence d'une anomalie cytogénétique (en l'occurrence un réarrangement isolé de myc) peut être indispensable à l'affirmation du diagnostic.

La plupart des entités sont ainsi définies par rapport à une « contrepartie » bénigne, c'est à dire le type de cellule « d'origine », son stade de maturation ou le compartiment cellulaire à partir duquel survient le lymphome, la référence à cette « cellule d'origine » peut être particulièrement explicite dans l'appellation de l'entité comme par exemple « lymphome à cellules du manteau », « lymphome de la zone marginale » [9].

Bien sûr les critères cliniques -notamment la localisation ganglionnaire ou extraganglionnaire, le caractère localisé ou étendu et l'épidémiologie- sont également pris en compte, certaines entités se rencontrant plus volontiers, voire exclusivement, dans certains contextes : citons par exemple les lymphomes de l'immunodéprimé ou les lymphomes du sujet âgé reliés à l'Epstein Barr Virus (EBV) [10].

Un comité clinique regroupant une quarantaine d'oncologues et onco-hématologues a pris part à l'élaboration de la classification afin de garantir sa pertinence et son utilité clinique [11].

La classification reconnaît trois grands groupes d'hémopathies lymphoïdes :

- 1-les hémopathies lymphoïdes B.
- 2-les hémopathies lymphoïdes T et NK.
- 3-les lymphomes Hodgkiniens.

II.2 Les lymphomes non Hodgkiniens

Pathologie maligne lymphoprolifératives provenant des lignées de cellules B (LNH-B) ou de cellules T (LNH-T). Dépendant de l'évolution clinique, il est possible de distinguer les lymphomes de haute malignité (agressifs) ou de faible malignité [12].

Les LNH répartis en plus de 30 sous-groupes, peuvent se localiser pratiquement dans l'ensemble de l'organisme représentent environ 85% des lymphomes ; La détermination des différents types repose essentiellement sur la lignée lymphocytaire d'origine (lymphocytes T ou B) et le degré de différenciation des cellules cancéreuses. Ils se répartissent en deux grands sous-groupes mais il existe aussi des formes mixtes [13].

II.2.1 Les LNH indolents

Représentent environ 40% des LNH. On retrouve dans cette catégorie : les lymphomes folliculaires, les lymphomes du MALT (Mucosa Associated Lymphatic Tissu), les lymphomes cutanés, les lymphomes de la zone marginale, les lymphomes lymphoblastocytaires et d'autres lymphomes indolents [14].

Ces lymphomes se développent lentement et passent longtemps inaperçus en raison de la discrétion de leurs manifestations et du peu d'importance des phénomènes douloureux qui les accompagnent (comme leur nom l'indique). Ils se soignent difficilement. Les récurrences après une première thérapie couronnée de succès sont fréquentes [13].

II.2.2 Les LNH agressifs

Représentent 60% des LNH. On retrouve dans cette catégorie : les lymphomes à grandes cellules de type B, les lymphomes du manteau, les lymphomes de Burkitt, les lymphomes lymphoblastiques, les lymphomes anaplasiques, les lymphomes cérébraux et d'autres lymphomes agressifs [14] ; Ces lymphomes se développent rapidement (comme leur dénomination le suggère) et se remarquent vite en raison de leurs manifestations générales plus marquées. Les taux de guérison sont relativement bons lorsqu'ils sont traités mais leur évolution naturelle peut être fatale en quelques mois [13].

III Les lymphomes Hodgkiniens

III.1 Historique

En 1832, Thomas Hodgkin, décrit au St. Guy's Hospital de Londres les observations autopsiques de sept patients atteints d'adénomégalies, associées dans six cas à une splénomégalie ; Etablissant un lien entre les deux faits, il pensait qu'il pouvait s'agir d'une entité morbide originale, bien qu'un patient fût atteint de syphilis et un autre de tuberculose. Près d'un quart de siècle plus tard, en 1856, dans le même hôpital, Samuel Wilks rapportait des cas similaires, retrouvait la communication de Thomas Hodgkin, définissait l'évolution de l'affection, la classait parmi les affections malignes, et y attachait le nom de son prédécesseur [15].

La maladie de Hodgkin a été établie dans son originalité après que les anatomopathologistes du XIXe siècle comme Virchow aient progressivement distingué les leucémies des lymphomes. Ce sont les viennois Paltauf et son élève Sternberg (1898) qui sont crédités de l'identification des cellules caractéristiques, ainsi que Dorothy Reed (1902).

En dépit de la précision de leurs descriptions, Sternberg et Reed considéraient l'affection comme étant de nature inflammatoire [15] ; Aussi, pendant la première moitié du présent siècle, a-t-on beaucoup cherché une étiologie infectieuse à la maladie, en incriminant tour à tour et sans succès des mycobactéries, des bactéries ou des virus.

Mais parallèlement à ces controverses infructueuses, la connaissance de la maladie de Hodgkin a progressé d'une part grâce à la description de sous-types histologiques par Rosenthal (1936) et surtout Jackson et Parker (1947), d'autre part grâce au lien établi par Vera Peters au Canada (1950) entre l'extension de la maladie et son évolution après radiothérapie [15].

En 1956 Smetana et Cohen décrivent la forme scléronodulaire qui sera incluse en 1964 dans la classification de Lukes, Butler et Hicks, puis en 1965 dans la classification simplifiée de Rye qui reconnaît 4 types de LH :

- type 1, riche en lymphocytes
- type 2, scléronodulaire
- type 3, cellularité mixte
- type 4, déplétion lymphocytaire.

C'est en 1994 que deux grands groupes de LH sont reconnus au sein de la classification REAL (Revised European-American lymphoma) :

1-Le lymphome Hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL, également appelé paragranelome de Poppema Lennert) qui représente 5% des lymphomes Hodgkiniens.

2- Les lymphomes Hodgkiniens classiques (LHc) dont les quatre sous-types sont repris de la classification de Rye et qui représentent 95% des lymphomes Hodgkiniens. La classification REAL intègre alors une entité provisoire, le LHc riche en lymphocytes.

En 2002 la classification OMS reprend intégralement la classification des LH de la REAL en intégrant la forme classique riche en lymphocytes comme une entité à part entière [16].

Cette classification est intégralement reprise dans la classification OMS2008 :

1-LHc, 4 sous-types :

- LHc, riche en lymphocytes (LHc-RL), nodulaire ou diffus
- LHc, scléronodulaire (LHc-SN)
- LHc, cellularité mixte (LHc-CM)
- LHc, déplétion lymphocytaire (LHc-DL)

2-LHNPL (paragranelome de PoppemaLennert).

III.2 Définition

La maladie de Hodgkin est une affection néoplasique du tissu lymphoïde. A la différence de la plupart des cancers, elle n'est pas histologiquement monomorphe ; elle est en effet caractérisée par la présence très minoritaire de cellules malignes géantes, les cellules de Sternberg (du nom du médecin qui l'a découverte), au sein d'un environnement de lymphocytes et parfois d'un granulome inflammatoire, associé à un degré variable de fibrose [15].

Les lymphomes hodgkiniens sont des maladies très préférentiellement ganglionnaires (avec éventuelle dissémination aux autres compartiments hématologiques tels que la rate et la moelle) ; Les disséminations extra-ganglionnaires, autres que par contiguïté, sont rares, contrairement aux LNH.

Les ganglions atteints sont préférentiellement ceux situés dans la partie supérieure du corps : ganglions cervicaux, sus claviculaires et axillaires. Le mode de révélation est donc dans la très grande majorité des cas un syndrome tumoral ganglionnaire [17].

III.3 Classification histologique des LH

III.3.1 lymphomes hodgkiniens classique

Les caractères morphologiques des cellules tumorales de la maladie de Hodgkin classique (figure 2) sont bien définis, la prolifération comprend d'une part, de grandes cellules mononucléées ressemblant à de grands immunoblastes avec des nucléoles volumineux et un cytoplasme basophile, appelées cellules de Hodgkin, et d'autre part, des cellules volumineuses à géantes avec un noyau multilobé, des nucléoles multiples et volumineux, un cytoplasme abondant et clair, appelées cellules de Reed-Sternberg (CRS).

Les cellules tumorales induisent des réactions cellulaires avec une population de cellules réactionnelles quantitativement très importante, dépassant largement le nombre de cellules tumorales [11, 15].

Les réactions cellulaires sont la base de la description des différentes variétés morphologiques de la maladie de Hodgkin classique.

L'immunophénotype des cellules tumorales est bien caractérisé : les cellules, qui n'expriment pas CD45RA, expriment des antigènes habituellement présents dans les cellules lymphoïdes activées, tels que CD30, CD25, HLADR et CD71. Elles expriment fréquemment l'antigène CD15. Elles peuvent, dans environ 30 % des cas, exprimer CD20 et/ou CD79a. Les cellules tumorales sont entourées de lymphocytes T réactionnels CD3+, avec souvent un aspect de rosette [18].

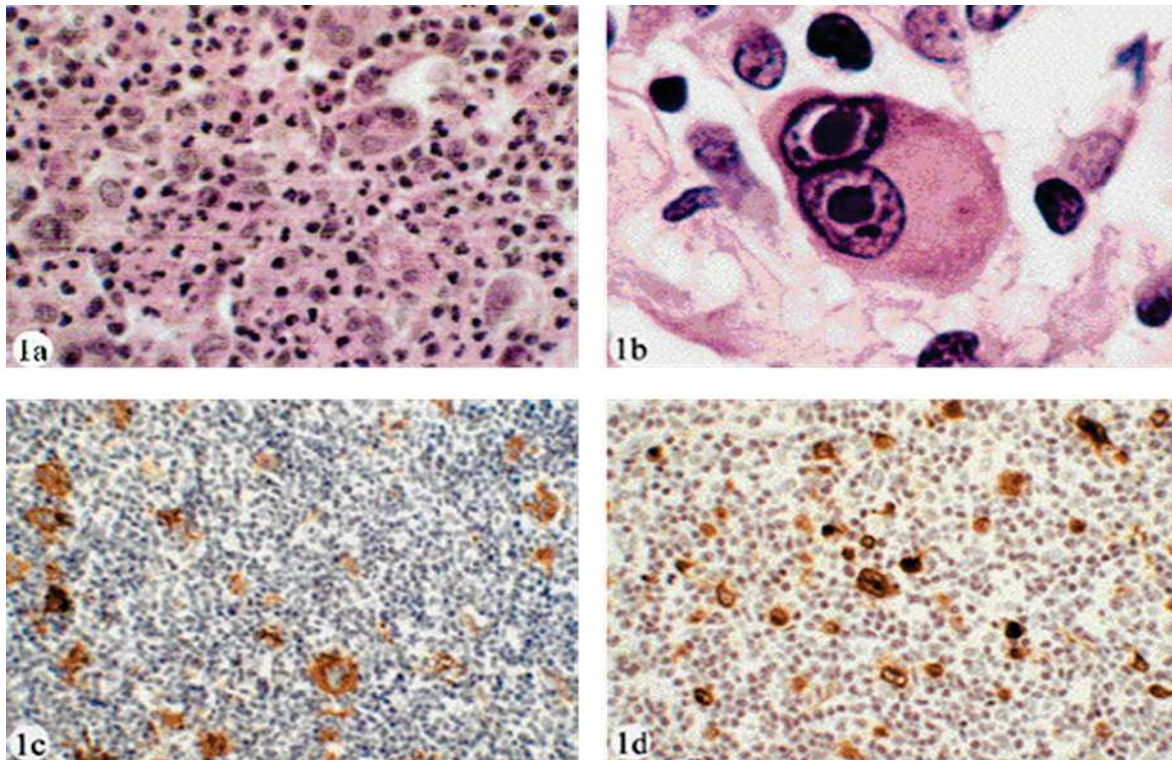


Figure 2 : Maladie de Hodgkin classique. Présence de cellules anormales de type Hodgkin et Reed-Sternberg au sein d'un granulome inflammatoire (coloration standard, faible grossissement) (1a et 1b) ; les cellules tumorales expriment CD30 (marquage membranaire et cytoplasmique des cellules tumorales x 200) (1c) et LMP1(x 200 marquage nucléaire en noir) (1d). D'après [18].

III.3.1.1 Riche en lymphocytes (représente 5%)

La prolifération cellulaire est diffuse ou nodulaire, constituée d'une majorité de petits lymphocytes, de phénotype essentiellement B, elle ne comporte pas ou peu de réaction granulomateuse.

L'immunohistochimie permet de distinguer cette forme rare de la maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (figure 3) [18].

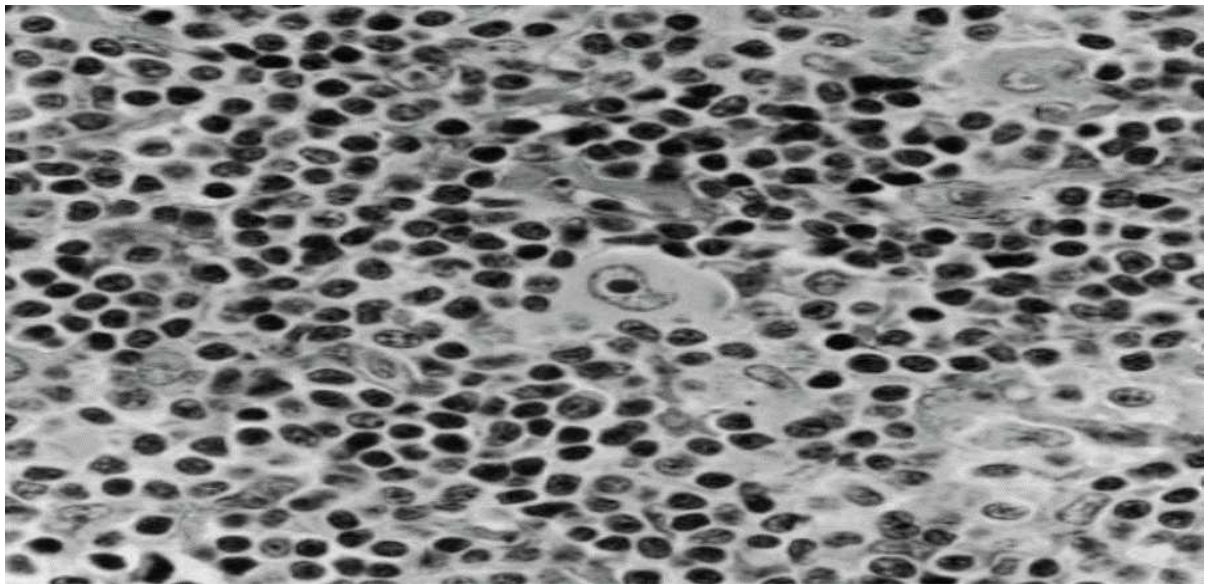


Figure 3 : LHc-RL (X200). D'après [19].

III.3.1.2 Scléronodulaire (représente 70%)

Le lymphome hodgkinien classique scléronodulaire (LHc-SN) est la plus fréquente des lymphomes de Hodgkin. Elle est caractérisée morphologiquement par un épaissement fibreux de la capsule et un découpage du parenchyme ganglionnaire en nodules entourés par une fibrose plus ou moins importante.

La composition cytologique des nodules est variable, allant d'une prédominance lymphocytaire à la déplétion lymphoïde en passant par l'aspect de cellularité mixte ; Les cellules tumorales peuvent avoir un aspect particulier avec un noyau lobé ou polylobé, moins nucléolé, et un cytoplasme très abondant responsable d'un aspect lacunaire sur les prélèvements fixés au formol, elles ont tendance à se grouper en amas (Figure 4) [18].

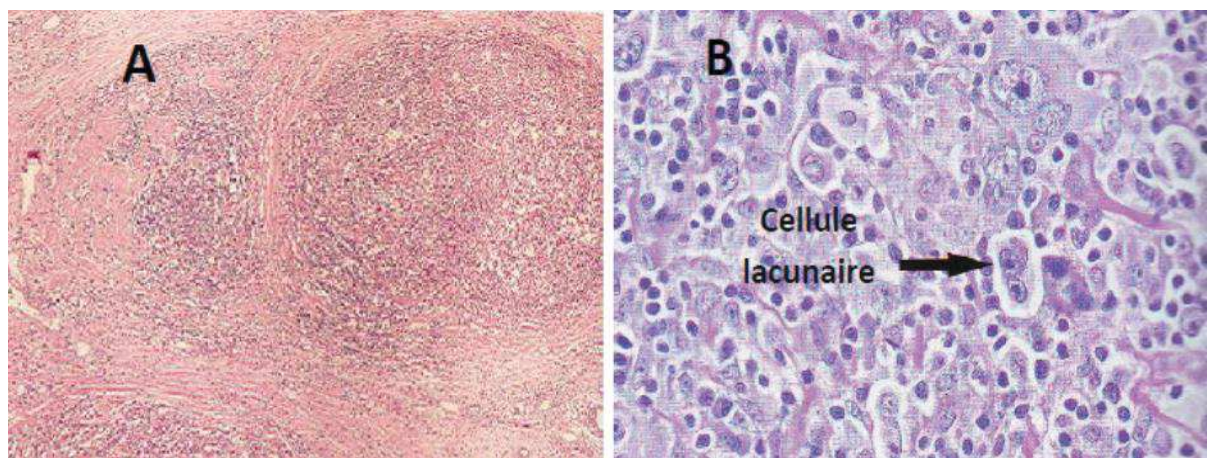


Figure 4 : (A) LHc-SN ; bandes de fibrose de collagène découpant le parenchyme ganglionnaire en nodules (HE, X100), (B) LHc-SN ; la flèche indique une cellule lacunaire(X200).D'après [20].

III.3.1.3 Cellularité mixte (représente 15-25%)

La population cellulaire est abondante, formée de cellules lymphoïdes, de plasmocytes, d'histiocytes, de polynucléaires avec des amas de cellules épithélioïdes, dont l'ensemble constitue un granulome (Figure 5) [18].

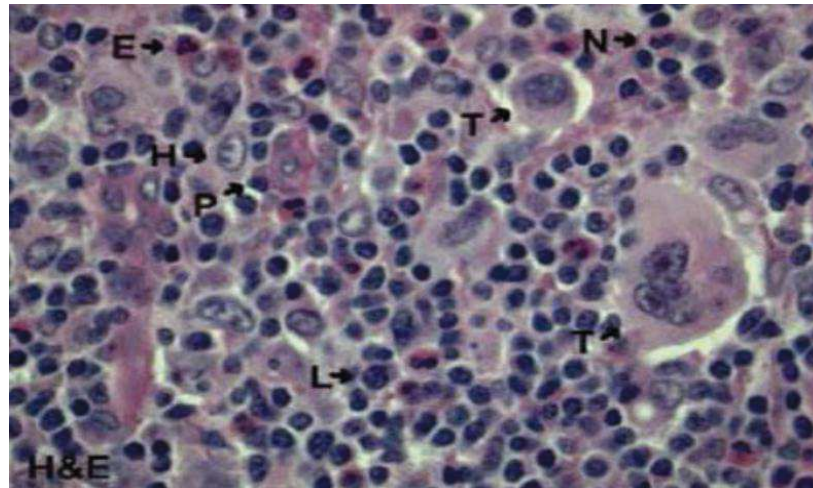


Figure 5 : (HE, X400) Le microenvironnement dans le LHC-CM dont : (T : cellule tumorale), (L : lymphocyte T), (H : histiocyte), (E : éosinophile), (N : neutrophile), (P : plasmocyte). D'après [21].

III.3.1.4 Déplétion lymphocytaire (moins de 1%)

Deux aspects peuvent être distingués, l'un dénommé variante fibro-histiocytaire comprenant une fibrose collagène diffuse, des cellules de Reed-Sternberg et peu de lymphocytes ; cette variété est rarement observée sauf chez les patients après plusieurs années d'évolution de la maladie. Le deuxième aspect, anciennement dénommé Hodgkin-sarcome ou maladie de Hodgkin riche en cellules tumorales, contient de très nombreuses cellules tumorales : cette variété est très rare et pose le problème du diagnostic différentiel avec les lymphomes anaplasiques à grandes cellules. (Figure6)

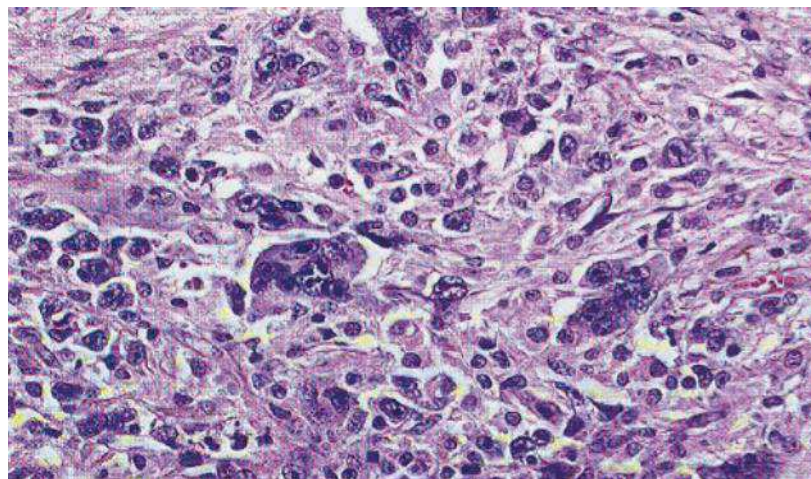


Figure 6 : LHC-DL (X200). D'après [20].

III.3.2 Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paraganulome de Poppema et Lennert

Cette entité était initialement incluse dans les classifications de la maladie de Hodgkin, dans le type à prédominance lymphocytaire, nodulaire. Le terme de paraganulome nodulaire a été introduit par Poppema et Lennert (figure 7) ; Cette entité doit être clairement distinguée de la maladie de Hodgkin « classique » : elle est actuellement considérée comme une forme rare et indolente de lymphome B.

Elle partage avec la maladie de Hodgkin classique la caractéristique de comporter un faible nombre de cellules tumorales dispersées parmi de nombreuses cellules réactionnelles ; La description morphologique comporte plusieurs particularités, l'une concernant l'aspect cytologique des cellules tumorales, l'autre l'architecture et enfin l'immunophénotype [18].

Les cellules tumorales ont un aspect caractéristique : elles sont grandes, avec un noyau volumineux, clair, polylobé (d'où le terme de noyau en « pop-corn ») comportant plusieurs nucléoles, de taille petite à moyenne, des cellules de Sternberg peuvent être présentes.

Le parenchyme ganglionnaire est remanié par des nodules qui ne sont pas séparés par une fibrose, il existe une hyperplasie des follicules lymphoïdes dans lesquels sont dispersées les cellules tumorales ; Les follicules ont un aspect également modifié par l'infiltration progressive des centres germinatifs par des lymphocytes du manteau, l'aspect des follicules est ainsi homogénéisé [18].

Les cellules tumorales expriment les antigènes associés aux cellules B, essentiellement CD20 et CD79a, elles expriment également CD45RA, EMA et rarement CD30, elles n'expriment pas CD15 ; Le virus EBV est absent [18].

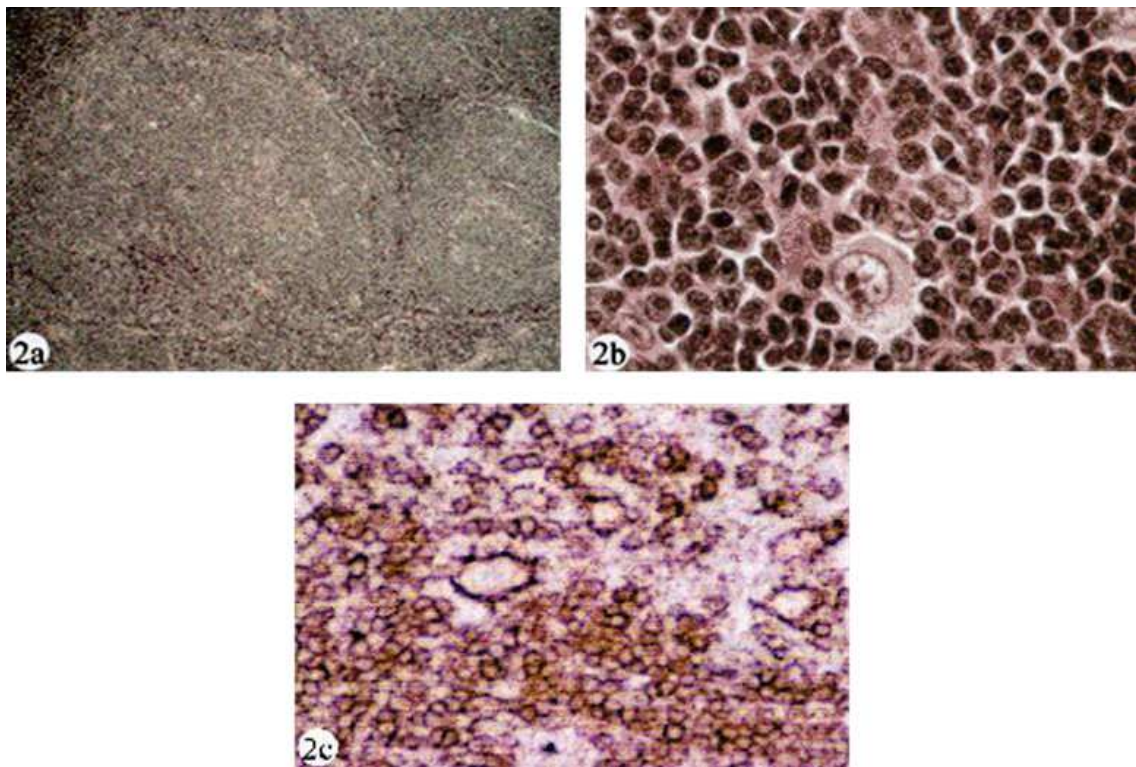


Figure 7 : LNHPL, aspect au faible grossissement. Prolifération lymphoïde d'aspect nodulaire : nodules de grande taille et de taille inégale (2a). Aspect au fort grossissement : présence de cellules lymphoïdes dispersées, de grande taille, au noyau de type « popcorn », au sein d'une population de petites cellules lymphoïdes à noyau arrondi (2b). Immunohistochimie avec un anticorps anti-CD20 : Les cellules de grande taille expriment le CD20, ainsi que la majorité des petites cellules lymphoïdes composant les nodules (2c). D'après [18].

III.4 Épidémiologie

La maladie de Hodgkin représente 1 % de la totalité des tumeurs malignes [17], avec environ 1 500 nouveaux cas/an dont l'incidence est évaluée à 2-4 cas/100 000 habitants/an. Le rapport homme/femme est de 1.5-2.0 / 1 [18], avec deux pics d'incidence : vers 30 ans et après 60 ans [8].

Les estimations de la Société américaine du cancer pour la maladie de Hodgkin aux États-Unis pour 2017 sont environ 8 260 cas (3 610 chez les femmes et 4 650 chez les hommes) et environ 1070 décès (440 femmes, 630 hommes) de ce cancer [24].

Les taux d'incidence standard en Europe sont estimés à 2-5 cas/100 000 habitants chez l'homme et à 1-2 cas chez la femme, la prédominance masculine est notée dans toutes les études [25].

Le taux d'incidence en France est de 2.4 cas/100 000 habitants/an en 2012. 1880 nouveaux cas ont été diagnostiqués en 2012 [26].

La maladie est plus rare dans le pourtour méditerranéen, 0.40 cas pour 100.000 habitants au Maroc et en Tunisie.

En Algérie, 0.737 pour 100.000 habitants avec un sexe ratio H/F de 1,3, deux pics de fréquence sont retrouvés : le premier entre 14 et 16 ans et le second entre 17 et 27 ans [27].

III.5 Aspect Génétique

Les lymphomes hodgkiniens se différencient des lymphomes non hodgkiniens par la présence des cellules multinucléées Reed-Stemberg (CRS) pour les LHc et les cellules LP pour les LHNPL. Aussi, contrairement aux lymphomes non hodgkiniens, les cellules cancéreuses des lymphomes Hodgkiniens n'expriment pas la majorité des protéines propres aux cellules B, qui sont le type cellulaire d'origine de la majorité des cellules cancéreuses du lymphome de Hodgkin. Enfin, contrairement aux cellules cancéreuses des lymphomes non hodgkiniens, les cellules cancéreuses du lymphome de Hodgkin amènent la dérégulation de plusieurs facteurs de transcriptions [28].

III.5.1 Les cellules de Hodgkin, les CRS et les cellules LP

a- Les cellules de Hodgkin

Les cellules mononucléées de Hodgkin sont les précurseurs des cellules multinucléées Reed-Stemberg (Figure 8) ; En effet, certaines cellules de Hodgkin deviennent des cellules multinucléées au cours de leur développement, toutefois, les mécanismes par lesquels ces cellules mononuclées transitionnent vers la multinucléation ne sont pas caractérisés.

Ces cellules démontrent des dérégulations dans de multiples voies de signalisation qui aboutissent à un phénotype associé aux cellules de Hodgkin et Reed-Stemberg [29].

Elles sont responsables de l'activation de plusieurs cytokines qui envoient des signaux de communication erronés et provoquent des réactions immunitaires injustifiées chez le patient ; Tous ces signaux aberrants émis par les cellules cancéreuses aboutissent à une masse tumorale composée majoritairement de cellules réactives telles que des éosinophiles, des lymphocytes, des neutrophiles et des fibroblastes qui se développent suite à l'activation du système immunitaire [30].

b- La cellule de Reed Sternberg

Ou cellule « diagnostique » (dénomination qu'elle doit à son aspect morphologique particulièrement évocateur du diagnostic), est une grande cellule lymphoïde qui mesure 60 à 80 μm de diamètre, à cytoplasme amphophile abondant, comportant au moins deux noyaux fortement nucléolés entourés d'une clarification périnucléolaire.

Les nucléoles proéminents sont éosinophiles réalisant un aspect en « oeil d'oiseau » ; La binucléation est en fait le plus souvent artéfactuelle, rendant compte d'une lobulation du noyau [31].

Le phénotype habituel des cellules de Reed Sternberg dans les lymphomes hodgkiniens classique et caractérisée par l'expression de la molécule de surface CD30, éventuellement des antigènes CD15 parfois CD25, sans expression du CD20 et, dans près 20 à 30% des cas, elles expriment la protéine de latence membranaire de l'EBV, LMP-1 (figure9) [32,33].

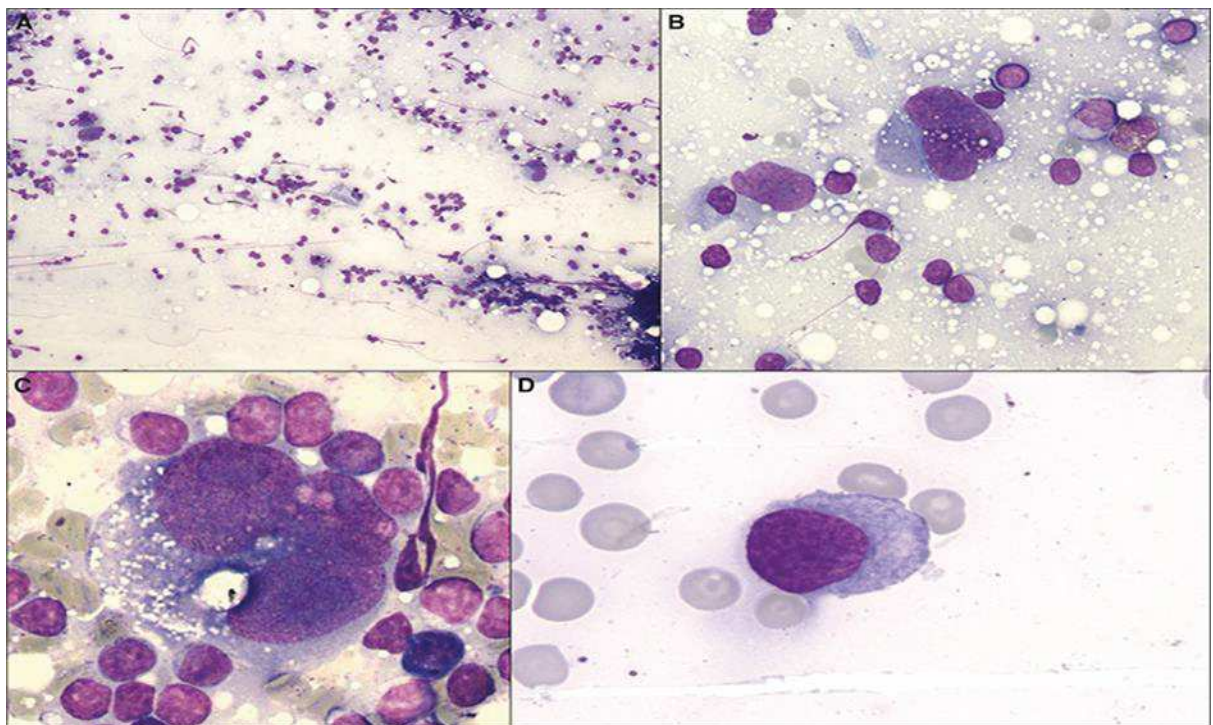


Figure8 : Frottis réalisé après cytoponction ganglionnaire. A) Grossissement $\times 100$, coloration MGG : sur un fond de petits lymphocytes mêlés à d'assez nombreux histiocytes/cellules épithélioïdes, de très rares polynucléaires neutrophiles, quelques plasmocytes et de rares mastocytes, se détachent des cellules tumorales en nombre modéré et dispersés. Cellules de Reed-Sternberg : B) grossissement $\times 500$; C) grossissement $\times 1\ 000$: cellules de grande taille avec un cytoplasme souvent assez abondant. Les noyaux unis ou bilobés sont parfois à contours irréguliers. Ils contiennent le plus souvent un ou deux volumineux nucléoles. Frottis de moelle osseuse. D) Grossissement $\times 1\ 000$: cellule de Hodgkin) D'après [29].

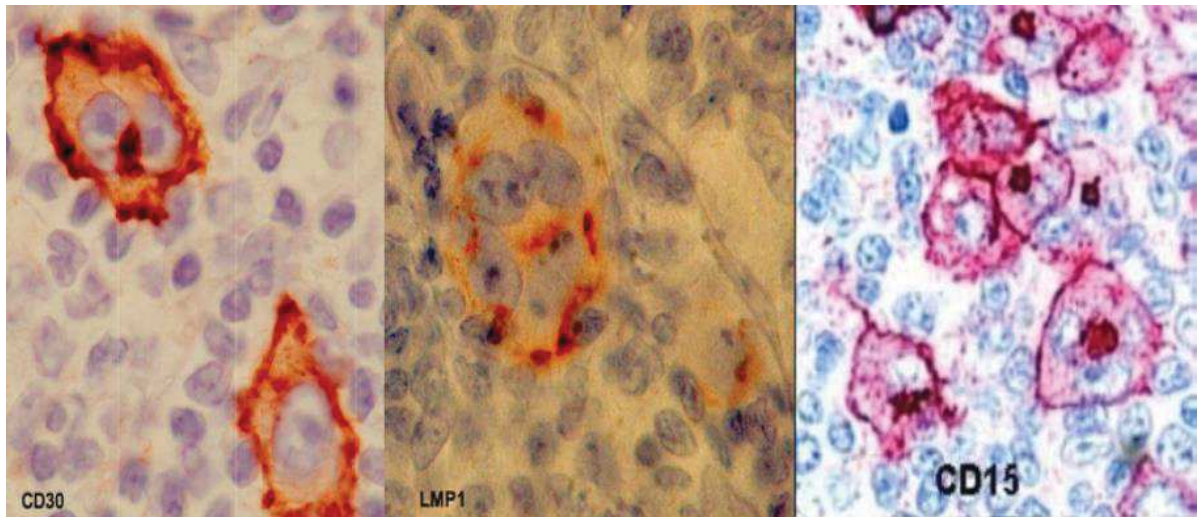


Figure 9 : CRS avec expression du CD30+, LMP-1+ et CD15+. D'après [19].

c- Les cellules LP

Sont des cellules plus petites que des CRS, à chromatine clarifiée finement nucléolée et surtout à contour nucléaire polylobé, elles ont été successivement dénommées « variante lymphocytaire/histiocytaire des CRS » (L&H cells), « cellules pop-corn », et plus récemment « LP cells » pour « lymphocyte predominant cells ».

Au contraire des CRS, les cellules LP présentent un phénotype B complet : CD45+, CD20+, CD79a+, CD22+, EMA+/- et surtout elles n'expriment pas CD30, ni CD15 ni l'EBV (LMP-1 et EBER) (Figure 10) [17].

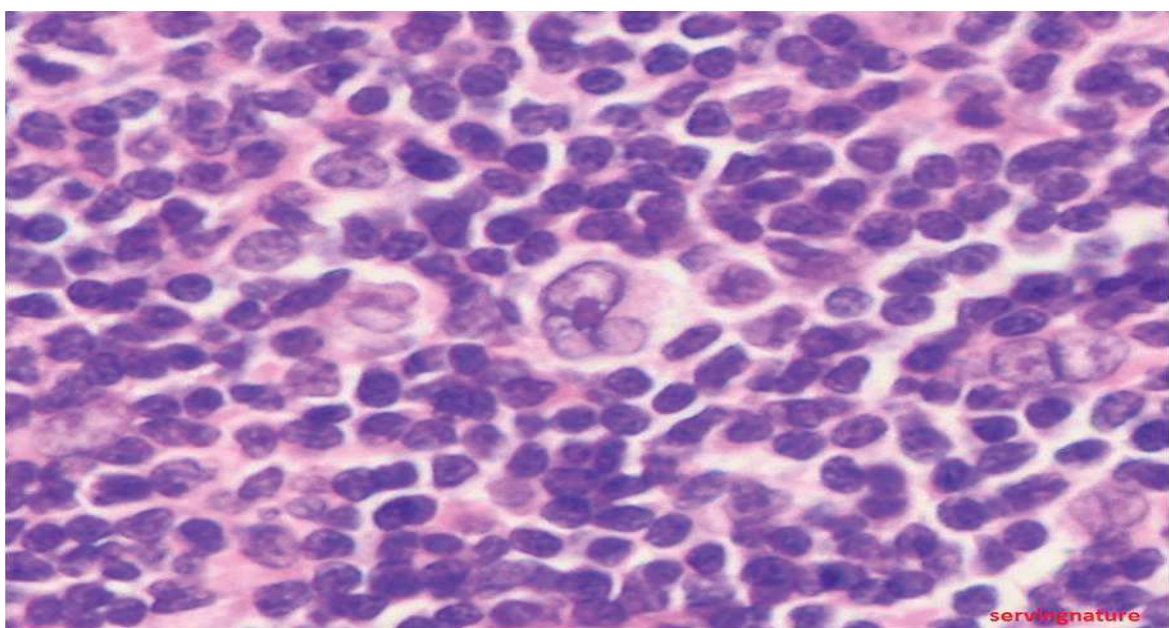


Figure 10 : Cellules « popcorn » ou LP cells (X400). D'après [35].

III.5.2 Origine des CRS et des cellules LP

III.5.2.1 Origine des CRS

Les CRS ont pour origine une cellule B du centre germinatif, les cellules B sont des cellules lymphocytaires qui jouent un rôle capital dans la réponse immunitaire, la fonction principale de ces cellules est d'exprimer des immunoglobulines et anticorps dirigés contre des antigènes variés ; Les immunoglobulines sont les molécules qui lient un antigène et les anticorps sont les formes sécrétées des immunoglobulines produites par les cellules B [36].

La cellule B mature exprime des immunoglobulines qui lui sont uniques et qui sont liées à sa membrane, ces immunoglobulines possèdent une spécificité pour un antigène donné, lorsque cet antigène se lie à l'immunoglobuline, la cellule B est alors activée et est stimulée à proliférer dans le centre germinatif ; Il en résulte une grande quantité de cellules B issues de cette prolifération.

Un autre phénomène prend aussi place lors de la prolifération, c'est celui des réarrangements génétiques de la région variable du gène de l'immunoglobuline qui permet d'obtenir une grande diversité au niveau des anticorps produits par les cellules B résultantes, une grande quantité des cellules vont obtenir un réarrangement défavorable qui va résulter en un gain d'autoréactivité ou encore une perte de sensibilité ou de fonction.

Ainsi, ces cellules défectueuses entreront en apoptose, seules les cellules ayant obtenu un réarrangement favorable seront portées à se différencier en cellules B mémoire ou encore en plasmocytes, dans le cas des cellules de Hodgkin et Reed-Stemberg, ces cellules étaient préalablement des cellules B produites suite à la prolifération d'une cellule activée.

Comme la majorité des cellules produites lors de ce processus, les cellules précurseurs des cellules de Hodgkin et Reed-Stemberg ont obtenu un réarrangement défavorable et auraient dû entrer en apoptose ; Toutefois, par divers événements génétiques telle que l'hypermutation au niveau des CRS des gènes codant pour les régions variables chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH), ce profil mutationnel témoignant de leur passage dans le centre germinatif [31, 37].

Dans 25% des cas elles sont également porteuses de « crippling mutations » (mutation « paralysantes ») qui empêchent la synthèse d'immunoglobulines [38, 39], ces mutations très délétères existent physiologiquement dans le centre germinatif où elles sont responsables de l'apoptose des cellules atteintes.

Les CRS seraient donc, dans ces cas présentant des « crippling mutations », des cellules centrogerminatives préapoptotiques, « sauvées » de l'apoptose, les 75% restant présentent possiblement également des mutations délétères plus difficiles à mettre en évidence par séquençage, telles que des remplacements de simples paires de bases pouvant néanmoins être responsables d'une diminution d'affinité pour l'antigène, ou encore à cause de la présence du virus Epstein-Barr (EBV), ces cellules ont réussi à échapper à l'apoptose et sont devenues cancéreuses (Figure 11) [40].

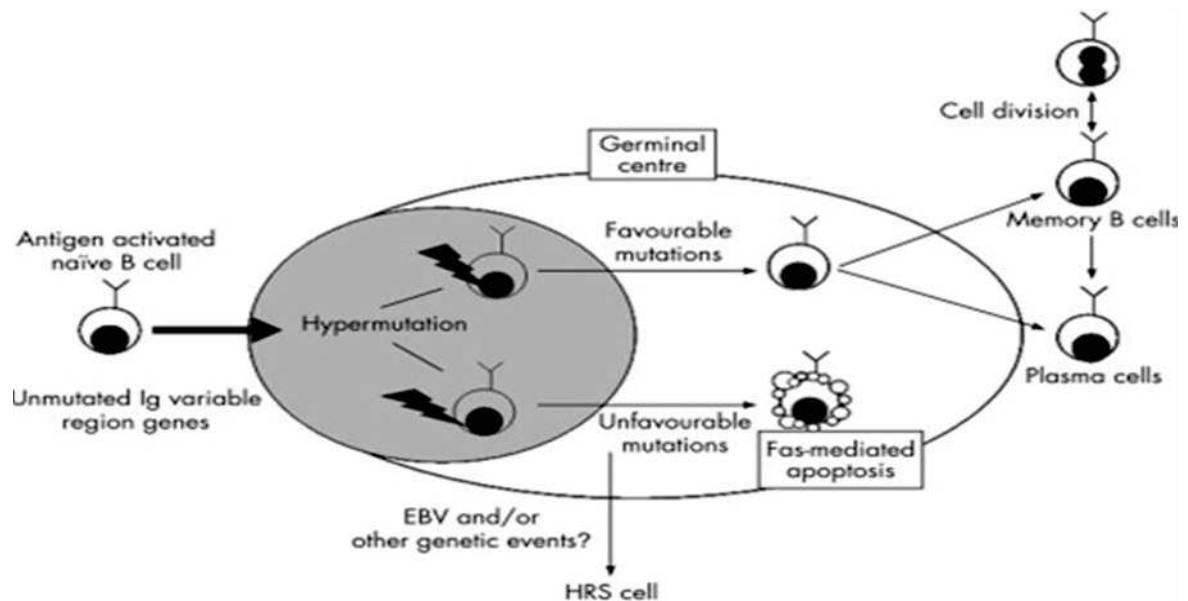


Figure 11 : Origine des cellules de Hodgkin et Reed-Sternberg. D'après [41].

III.5.2.2 Origine des cellules LP

L'observation histologique des LHNPL suggère une origine centrogerminative des cellules LP, elles sont présentes au sein de nodules de lymphocytes B associées à des cellules dendritiques folliculaires et à des T_{FH} , cette organisation est assez semblable à celle que reproduisent les lymphomes folliculaires, prototype de néoplasie développée à partir de cellules du centre germinatif.

Par ailleurs, la présence fréquente d'images de TPCG au sein d'un authentique LHNPL suggère que les cellules LP se développent à partir de cellules Sternberg résiduelles présentes au sein de nodules de transformation progressive.

Les cellules LP expriment des marqueurs lymphocytaires B (CD20, CD79a) et souvent des marqueurs centrogerminatifs : CD10, BCL6 et AID « activation-induced cytidine deaminase » une enzyme clé pour la mise en œuvre du processus d'hypermutations somatiques et de «class switching » [10, 42, 43].

L'hypothèse de l'origine centrogerminative de la cellule LP a été définitivement validée par la mise en évidence, sur des cellules LP isolées par microdissection, de réarrangements clonaux des IgVH et surtout de mutations somatiques « en cours » (ongoing mutations) présentes sur des gènes d'immunoglobulines fonctionnels, indiquant que les cellules LP ont été soumises au processus de sélection par l'antigène [44, 45].

III.5.3 La survie des CRS

La survie et la prolifération des CRS s'expliquent en grande partie par l'activation permanente des principales voies de signalisation intracellulaires, au premier rang desquelles la voie NFκB.

III.5.3.1 Activation constitutive de NFκB

Depuis longtemps on connaît le lien entre inflammation et cancer. Les modèles de cancers survenant dans un contexte d'inflammation chronique concernent essentiellement des carcinomes. Le modèle le mieux documenté est celui des cancers coliques survenant après des années d'évolution d'une maladie intestinale inflammatoire chronique (maladie de Crohn et rectocolite ulcéro hémorragique) [46].

L'aspect histologique des LH, associant de rares cellules tumorales dans un abondant microenvironnement inflammatoire, en fait également un membre potentiel du groupe des cancers liés à l'inflammation.

Le lien entre inflammation et cancer est au moins en grande partie, représenté par la voie du Nuclear Factor κ B (NFκB) et que son activation constitutionnelle constitue le cœur de la physiopathologie des LH. C'est en effet vers cette voie que convergent de nombreuses stimulations qui jouent un rôle dans la lymphomagenèse Hodgkinienne ; Ce sont également très souvent des effecteurs de cette voie qui sont responsables des mécanismes transformant des CRS [40].

NFκB est un facteur de transcription physiologiquement présent dans le cytoplasme de la plupart des cellules ; A l'état inactif il est associé à sa protéine inhibitrice IκB ; Son activation se fait par phosphorylation de IκB par les kinases IκKa et IκKb ; Cette phosphorylation entraîne la dégradation de IκB et la libération de NFκB ainsi activé.

Dans le noyau NF κ B va activer la transcription de très nombreux gènes cibles impliqués dans la prolifération cellulaire, l'inhibition de l'apoptose, l'inflammation, la réaction immunitaire, l'angiogenèse, l'invasion, la migration métastatique [47].

NF κ B joue un rôle clé dans la réponse inflammatoire aux agents pathogènes, la prolifération et la transformation cellulaire, le développement des tumeurs [48].

La plupart des cytokines et des facteurs de croissance sécrétés par les CRS sont via des mécanismes qui mettent en jeu la voie NF κ B [49] ; Dans les LHc, les principaux facteurs connus comme pouvant activer NF κ B sont :

- l'induction par le TNF α , par le CD30, par le CD40 ou LMP-1 (qui réalise une stimulation CD40-like), et par le Receptor Activator of NF κ B (RANK) [47, 50, 51].
- par activation constitutive de l'I κ K [47].
- Des mutations ou des amplifications des gènes contrôlant l'apoptose et régulant la croissance et la prolifération cellulaire sont fréquemment retrouvées. Elles impliquent principalement les voies de signalisation JAK-STAT. Ainsi, ont été mis en évidence des mutations faux sens du gène I κ B α , inhibiteur de NF κ B, ou des amplifications de REL. Plus récemment de fréquentes mutations ou délétions de TNF-AIP3 codant pour A20, inhibiteur de NF κ B, ont été identifiées. (Figure12) [52].

Par ailleurs nous verrons que NF κ B interagit avec d'autres voies de signalisation intracellulaires, soit en aval soit en amont de celles-ci.

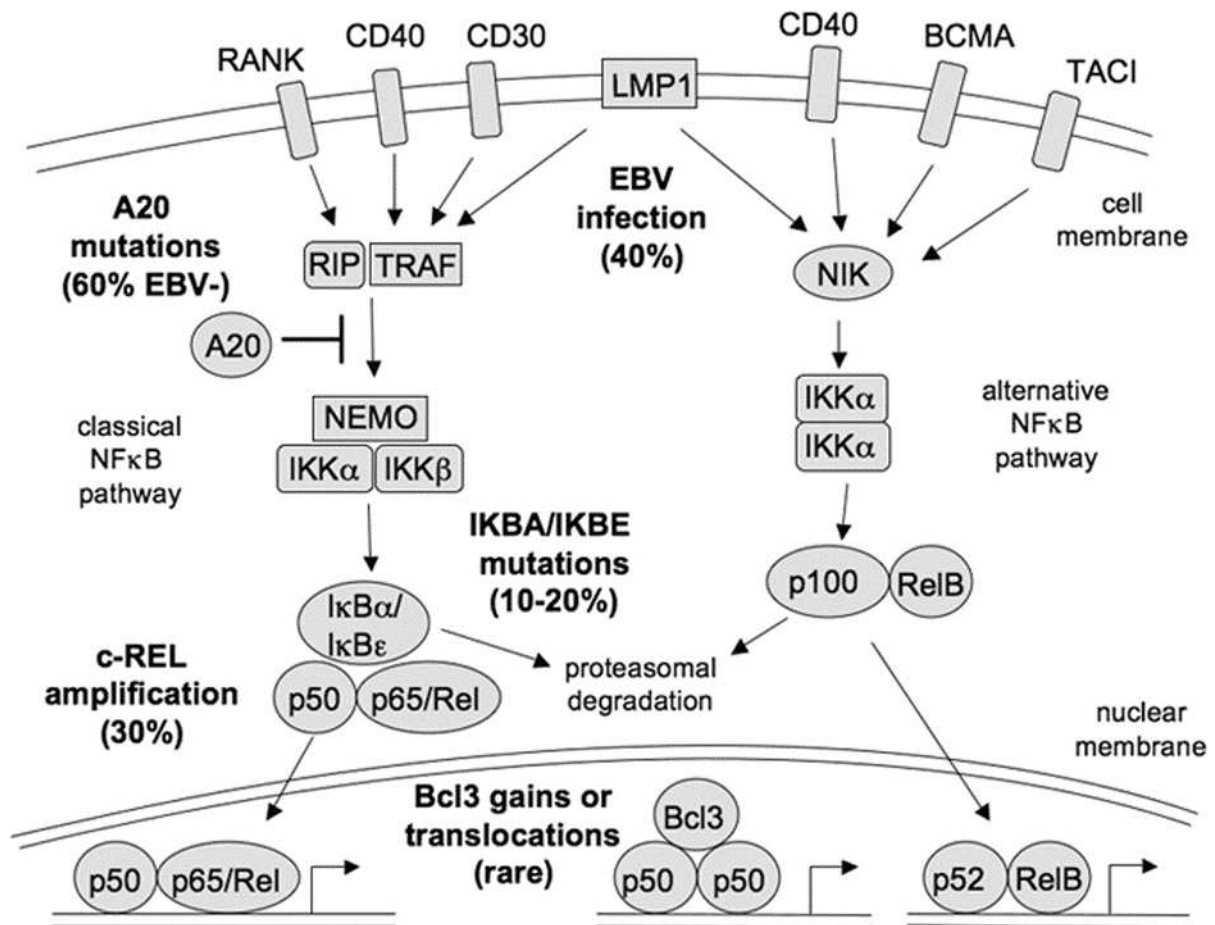


Figure 12 : L'activation constitutive de la voie de signalisation NFκB dans les CRS. D'après [52].

III.5.3.2 Activation constitutive de la voie Akt/ phosphatidyl-inositide 3 kinase

La voie de la phosphatidyl-inositide 3 kinase (pi3 kinase) peut être activée par un grand nombre de stimuli extracellulaires et aboutit à la synthèse de lipides inositols qui sont des médiateurs clés dans de nombreuses voies intracellulaires.

La pi3 kinase consiste en une unité catalytique de 110 KDa associée à une sous-unité régulatrice p85, elle est impliquée dans des voies de transduction clés au sein des cellules B, notamment celles liées à l'engagement du BCR et de CD40.

La plupart des effets survenant en aval de la pi3 kinase sont médiés par une autre kinase, akt. Un des rôles majeurs d'akt est de promouvoir la survie cellulaire et son implication est maintenant bien connue dans de nombreux cancers [53], son activité anti-apoptotique se fait notamment par phosphorylation de Bad, inhibition de la caspase 9 et activation de NFκB [54, 55].

Akt augmente également la survie cellulaire en inhibant GSK-3 par phosphorylation [56] ; GSK-3 est une kinase qui, quand elle est activée, maintient inactives des protéines telles que les cyclines D ou c-myc ; Une autre cible d'Akt est mTOR (mammalian target of rapamycin) qui régule la synthèse protéique via la phosphorylation de ses substrats, la kinase S6 et le facteur d'élongation 4E-BP1.

Il a été montré que dans des CRS de culture, comme dans les CRS issues de tumeurs, akt est constitutionnellement activée par phosphorylation par la pi3 kinase et que l'inhibition de la pi3 kinase entraîne une diminution de la survie des CRS [57].

III.5.3.3 Activation aberrante de récepteurs tyrosine kinase

L'activité exagérée d'un récepteur tyrosine kinase, notamment suite à une mutation ponctuelle activatrice, est un mécanisme oncogénique bien connu dans de très nombreux cancers et peut constituer une cible thérapeutique :

Mutations du récepteur de l'Epidermal Growth Factor (EGFR) dans le cancer du poumon, de kit, de PDGFRA et B dans les tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) pour ne citer que les exemples les plus emblématiques [58].

Dans les cellules B matures, bien que certaines tyrosines kinases aient un rôle essentiel dans la signalisation intracellulaire en aval du BCR, peu de récepteurs tyrosine kinase ont été décrits. Seuls ont été décrits l'expression de TKRA (tyrosine kinase receptor A), essentiel dans la survie des cellules B mémoires, et de MET dans les cellules B du centre germinatif où il joue un rôle dans les interactions entre les lymphocytes B et les cellules du stroma [59, 60].

Malgré cette absence d'expression de RTK dans leur contrepartie physiologique, il a été rapporté que les CRS présentent une expression et une activation aberrante de 6 récepteurs tyrosine kinase : PDGFRA, DDR2, EPHB1, RON, TRKB, et TRKA [61].

III.5.3.4 Altérations des voies de l'apoptose

Les CRS sont des cellules d'origine centrogerminative caractérisées par leur absence d'expression d'immunoglobulines de surface et qui, dans certains cas, présentent des mutations délétères des IgVH (crippling mutations).

Toutes les cellules centrogerminatives qui présentent l'une ou l'autre de ces caractéristiques sont vouées à l'apoptose. La survie des CRS témoigne donc d'une altération de leurs mécanismes apoptotiques.

L'insensibilité des CRS à l'apoptose n'est pas due à une absence ou à une mutation de CD95/Fas (le récepteur qui, lorsqu'il est engagé par Fas Ligand va déclencher les voies de signalisation intracellulaires, notamment la cascade des caspases, aboutissant à la mort par apoptose) puisque les CRS expriment un CD95 fonctionnel [62].

L'un des mécanismes permettant la survie des CRS dans le centre germinatif puis dans la tumeur implique une surexpression de c-FLIP (cellular caspase-8 (FLICE) inhibitory protein.), une protéine antiapoptotique [63].

Lorsque CD95/Fas est engagé par FasL il s'associe au Fas-Associated protein with Death Domain (FADD), FADD va à son tour se lier à la caspase 8 (FLICE), formant ainsi le death-inducing signaling complex (DISC) ; c-FLIP est une protéine qui ressemble structurellement à la caspase 8 mais qui est dépourvue de son activité protéolytique.

L'incorporation de c-FLIP au DISC a donc pour conséquence une interruption de la mise en œuvre de l'apoptose, en physiologie c-FLIP permet de contrôler l'apoptose et son expression est sous la dépendance de NFκB.

Par ailleurs le traitement des CRS de culture avec un inhibiteur de NFκB entraîne l'inhibition de c-FLIP et une restauration de leur sensibilité à l'apoptose ; De même une inhibition de c-FLIP par des siARN (connus pour être de puissants inhibiteurs de c-FLIP) restaure également la sensibilité des CRS à l'apoptose.

Il ressort de l'ensemble de ces données que la voie FAS/FAS Ligand est bien exprimée par les CRS, mais qu'elle est fonctionnellement inhibée par l'hyperexpression de son inhibiteur c-FLIP selon un mécanisme NFκB dépendant.

D'autres mécanismes ont été rapportés comme pouvant expliquer la dérégulation de la machinerie de l'apoptose dans les CRS, Kashard et al [64] ont montré que des CRS de culture ont un déficit constitutionnel en caspase 3 secondaire à une hyperexpression de XIAP (X-linked inhibitor of apoptosis), un des inhibiteurs physiologiques de la caspase 3.

III.5.4 Le LH et le virus d'Epstein-Barr

L'EBV est un virus oncogène associé à différentes pathologies tumorales que l'on distingue par l'expression de 3 différents profils de latence du virus. Il a été incriminé comme facteur environnemental contribuant à la genèse du LH [20, 65].

L'expression du génome viral EBV dans les cellules tumorales sous la forme de LMP1 et LMPa2 (Latent Membrane Protein), EBNA1 (Epstein Barr virus Nuclear Antigen1) et EBER (EBV Encoded RNA) (profil de latence de type 2) est retrouvée dans environ la moitié des cas dans les pays développés.

L'EBV possède la faculté, probablement par la voie des LMP, d'activer NF κ B.

III.6 Aspect clinique

III.6.1 Symptômes

Le LH est révélé dans 80 % des cas par une adénopathie périphérique (cervicale, sus claviculaire le plus souvent), dans 10 % des cas par des adénopathies médiastinales, découvertes sur une radiographie thoracique systématique ou à l'occasion de signes de compression (toux, dyspnée, douleur), enfin dans 10 % à 20 % des cas par des signes généraux, tels qu'une :

- Fièvre d'origine inconnue > 38 °C.
- Sueurs nocturnes (nécessitant un changement de vêtements de nuit).
- Perte inexpliquée de poids (amaigrissement) de plus de 10 % en 6 mois.

Ou d'autres symptômes tel que :

- un gonflement indolore et asymétrique de certains ganglions lymphatiques superficiels tels que les ganglions cervicaux, axillaires ou inguinaux (au niveau du cou, des aisselles et de l'aîne).
- une légère splénomégalie est observée (augmentation du volume de la rate).
- des démangeaisons sévères de la peau.
- Altération de l'état général, fatigue, anorexie [9].

III.6.2 Diagnostic

III.6.2.1 Diagnostic positif

III.6.2.1.1 Étude anatomopathologique

Le diagnostic de la maladie est histologique. Il est porté idéalement sur une exérèse ganglionnaire prise en charge de façon classique au laboratoire d'anatomopathologie.

Les techniques biopsiques mini-invasives, telles que les microbiopsies guidées par scanner, par échographie ou sous écho-endoscopie, peuvent permettre de porter le diagnostic mais leur

rentabilité est faible, dans le cas d'une localisation médiastinale exclusive le diagnostic peut être obtenu sur des fragments tissulaires prélevés sous médiatinscopie.

Les LH médiastinaux étant quasi-exclusivement du sous-type histologique scléronodulaire. Dans de tels cas de nouveaux prélèvements sont nécessaires. Rarement le diagnostic est porté sur biopsie ostéomédullaire.

Dans tous les cas, le diagnostic repose sur la mise en évidence des cellules tumorales de la maladie : la cellule de Reed Sternberg ou sa variante mononuclée, la cellule de Hodgkin [9].

III.6.2.1.2 Immunocytochimie

- Intérêt pour le diagnostic positif et le diagnostic différentiel.
- La cellule de Reed-Sternberg est CD30+, CD15+, CD45-.

Le LHNPL a certaines caractéristiques particulières :

- cellules de Reed-Sternberg atypiques (nucléoles plus petits que dans le Hodgkin classique).
- immunophénotypage différent (CD20+ CD45+ CD30- CD15-).
- comportement de LNH B indolent [3].

III.6.2.2 Diagnostic différentielle

a- Lymphome anaplasique à grandes cellules

- Prolifération maligne issue de cellules T ou de cellules non-B non-T, pouvant ressembler à la cellule de Sternberg d'autant plus que le CD30 est positif.
- L'immunocytochimie permet de faire la différence : prolifération CD30+ mais, parfois, surexpression de la protéine ALK provenant de la translocation t (2;5), n'existant pas dans la maladie de Hodgkin [8].

b- Lymphome non hodgkinien T périphérique

- L'immunocytochimie redresse rapidement le diagnostic : prolifération T CD3+, CD30-.

III.6.3 Bilan d'extension

L'objectif du bilan d'extension est de connaître le stade de la maladie pour évaluer le pronostic du malade, et guider le choix thérapeutique.

a- Clinique :

- Palpation des aires ganglionnaires en précisant leur taille, leur siège : réalisation d'un schéma daté.
- Palpation de la rate et du foie dont la taille est à préciser sur le schéma daté.
- Examen ORL (anneau de Waldeyer).
- Recherche de signes fonctionnels d'organes atteints par voie hématogène :
 - signes fonctionnels pulmonaires.
 - douleurs osseuses.
 - examen neurologique [8].

b- Paraclinique

L'extension par voie lymphatique sus- et sous-diaphragmatique est évaluée par :

- **radiographie thoracique** de face et de profil, debout à la recherche d'un élargissement du médiastin.
- **Scanner thoraco-abdomino-pelvien** avec injection de produit de contraste inventaire et mesure des adénopathies profondes.
- **PET-scan** systématique.

L'extension par voie hématogène est recherchée :

1- Certains examens sont systématiques :

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien et PET-scan à la recherche d'une atteinte d'organe (poumon, foie, rate...).
- Biopsie ostéo médullaire à la recherche d'un envahissement médullaire [8].

2- Les autres examens sont orientés par les anomalies de l'examen clinique et du bilan biologique:

- Une hépatomégalie et/ou une perturbation du bilan hépatique (cholestase) en l'absence d'autre cause signifient le plus souvent une localisation hépatique du lymphome ; la ponction-biopsie hépatique est réalisée uniquement en cas de doute ;

- Une cytopénie sur la NFS oriente vers un envahissement médullaire ;
- Des douleurs osseuses et un bilan métabolique osseux perturbé (phosphorémie, calcémie, PAL) indiquent un envahissement osseux, objectivé par le PET-scan ; la scintigraphie osseuse n'a plus d'indication ;
- La présence de signes neurologiques indique la ponction lombaire et l'imagerie cérébrale [8].

III.6.4 Bilan d'évolutivité

a- Clinique : «A» (absence), «B» (présence) d'au moins un signe :

- sueurs nocturnes (drap et pyjama trempés).
- fièvre > 38 °C pendant plus de huit jours sans point d'appel infectieux.
- amaigrissement > 10 % du poids corporel en moins de six mois.

b- Biologique : « a » (absence), « b » (présence) d'un syndrome inflammatoire. La vitesse de sédimentation évalue le syndrome inflammatoire et a un intérêt surtout dans les stades localisés (I et II sus-diaphragmatiques) [8].

III.6.5 Classification selon l'extension et l'évolutivité

La classification utilisée est celle d'Ann Arbor (tableau1) (figure13). Elle décrit quatre stades d'extension.

- Une aire ganglionnaire est définie par une même aire de drainage.
- La rate est considérée comme une aire ganglionnaire. On rajoute la lettre «S» pour le préciser (par exemple : ganglion cervical et rate =>Stade IIIS).
- Dans les stades I, II, III, une atteinte viscérale par contiguïté du ganglion est précisée par la lettre «E» (on a donc des stades IE, IIE, IIIE) (par exemple : ganglion cervical et ganglion du hile hépatique avec extension au foie => Stade IIIE).

Tableau 1 : Classification d'Ann Arbor. D'après [8].

Stade I	Une seule aire ganglionnaire atteinte
Stade II	Plus de deux aires ganglionnaires atteintes du même côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme
Stade IV	Atteinte viscérale par voie hématogène : poumon, os, foie, moelle osseuse

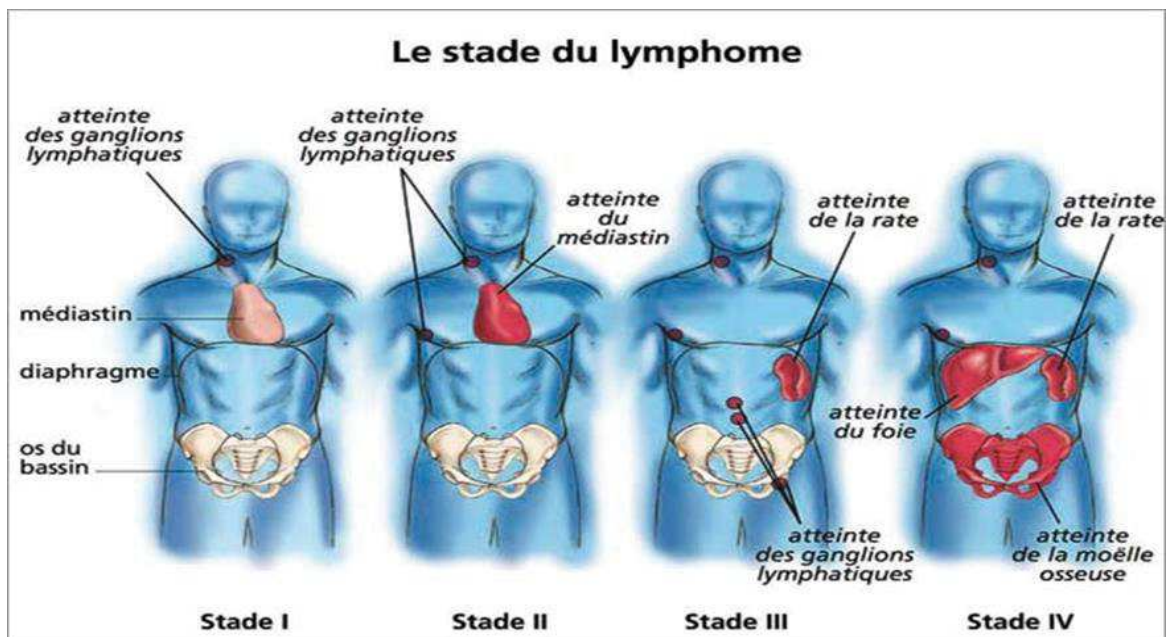


Figure 13 : Les différents Stades de lymphome de Hodgkin. D'après [14].

III.7 Traitement

Le but du traitement est de guérir le malade tout en lui évitant dans la mesure du possible les effets secondaires, ce dernier repose sur la chimiothérapie et la radiothérapie tout en excluant la chirurgie d'exérèse ; Retenant que la décision thérapeutique dépend du stade d'Ann Arbor et des facteurs pronostiques.

La réponse au traitement peut-être complète ou partielle, elle est définie selon les critères de Cheson :

Complète, s'il y a disparition de tous symptômes de la maladie.

Partielle, s'il y a régression de plus de 50 % des masses initialement présentes et absence de nouvelles localisation ; Alors la maladie est stable, s'il n'y a pas de réponse complète ou partielle.

Nous parlerons de rechute pour toute nouvelle localisation ou encore augmentation de plus de 50 % de la taille des lésions [8].

III.7.1 Radiothérapie

Nous savons que le lymphome de Hodgkin est très radiosensible ; Cependant l'objectif actuel vise à la restriction des indications, des champs d'irradiation aux territoires atteints et à la diminution des doses de radiothérapie.

Sachant que les champs de radiothérapie dits de référence (en mantelet sus-diaphragmatique et en « y » inversé sous-diaphragmatique) sont totalement abandonnés.

De même, la radiothérapie diffuse dans les formes localisées et son association à la chimiothérapie dans les formes étendues ne sont pas utilisées [8].

III.7.2 Chimiothérapie

Ou plutôt polychimiothérapie.

La 1ère chimiothérapie utilisée a été l'association **MOPP** (méthylchlorétamine, vincristine, procarbazine, prednisone), permettant la rémission ou la guérison complète dans de nombreux cas au prix d'induction de leucémies ou cancers secondaires.

En outre la chimiothérapie de référence actuelle, moins leucémogène, est l'association **ABVD** en cures mensuelles (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine). Elle est peu ou pas aplasante, d'administration courte, donc organisée en ambulatoire [8].

III.7.3 Autogreffe de cellules souches périphériques

Il s'agit d'une intensification thérapeutique par la réalisation d'une chimiothérapie lourde et très aplasante de type association **BEAM** (carmustine, melphalan, etoposide, cytarabine).

La réinjection de cellules souches périphériques autologues (autogreffe) permet la sortie d'aplasie ; Elle nécessite un patient en bon état général donc souvent d'âge inférieur à 65 ans, et elle est indiquée dans les rechutes ou maladies réfractaires (réponse partielle ou échec) [8].

III.7.4 Traitements symptomatiques

Prévenir les complications de la chimiothérapie revient à la prévention de l'aplasie fébrile en cours de cette dernière ; C'est-à-dire l'utilisation possible de facteurs de croissance granulocytaires (G-CSF), la prévention de l'anémie par l'érythropoïétine (EPO), aussi des infections opportunistes : Zelitrex® (valaciclovir), Bactrim® (cotrimoxazole) ; Suivi d'un traitement antiémétique, et prise en charge de la douleur morale et physique [8].

III.7.5 Complication du traitement

III.7.5.1 Complications malignes

Les principales complications malignes après un traitement de LH sont :

- Tumeurs solides après traitement de la radiothérapie.

- Leucémies aiguës myéloïdes et myélodysplasies dû à cause de traitement a un âge supérieure à 40 ans.
- Lymphomes non Hodgkiniens.
- Cancers broncho-pulmonaires [67].

III.7.5.2 Autres complications

- complications digestives.
- Stérilité masculine.
- Hypothyroïdie.
- Cardiomyopathie.
- Insuffisance respiratoire [67].

III.7.6 Surveillance après traitement

Une surveillance rapprochée est obligatoire. Intervalles : 1^{er} année : visite de suivi a 3, 6, 12 mois après la fin du traitement ; 2^{eme} à 4^{eme} années : tous les 6 mois ; après 5 ans : une fois par an (examen clinique examens de laboratoire, radiographie thoracique, échographie abdominale). Les objectifs du suivi sont de diagnostiquer une rechute et d'évaluer la toxicité liée au traitement [12].

PARTIE PRATIQUE

I Population étudiée

Une étude rétrospective menée au service d'hématologie au niveau du Centre Hospitalier Universitaire Ibn Badis–Constantine, sur une période d'un mois (du 15/04/2017 au 15/05/2017) et qui a concerné 203 fiches, malheureusement nous étions contraint de réduire le nombre de patients par manque d'informations sur les fiches de ces derniers ce qui nous a conduit à travailler sur un nombre plus restreint soit 140 patients atteints d'un LH et qui ont été hospitalisé entre 2006 et 2016.

La population étudiée est composée de sujets des deux sexes, allant de 15 à 80 ans, provenant de 08 wilayas (Tableau 2).

II Méthode

La consultation des dossiers, et la collection des données a permis l'obtention des informations suivantes :

- L'année.
- La wilaya.
- Le sexe.
- L'âge.
- Situation familiale.
- Le rang de naissance.
- Antécédents familiale.

L'extension de la maladie :

- Le type de LH (selon la classification de l'OMS).
- Le stade (selon la classification d'ANN Arbor).

III Résultats

III.1 Répartition des patients selon l'année

L'étude a concerné tous les cas de la maladie de Hodgkin diagnostiqués dans les 10 derniers années (2006-2016) dans le service d'hématologie CHU Constantine.

Tableau 2 : Répartition des patients selon l'année.

Année	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Année inconnue
Nombre	8	6	7	8	15	13	10	11	14	19	13	16
Fréquence (%)	6	4.5	5.2	6	11.2	9.7	7.5	8.2	10.4	14.2	9.7	7.4

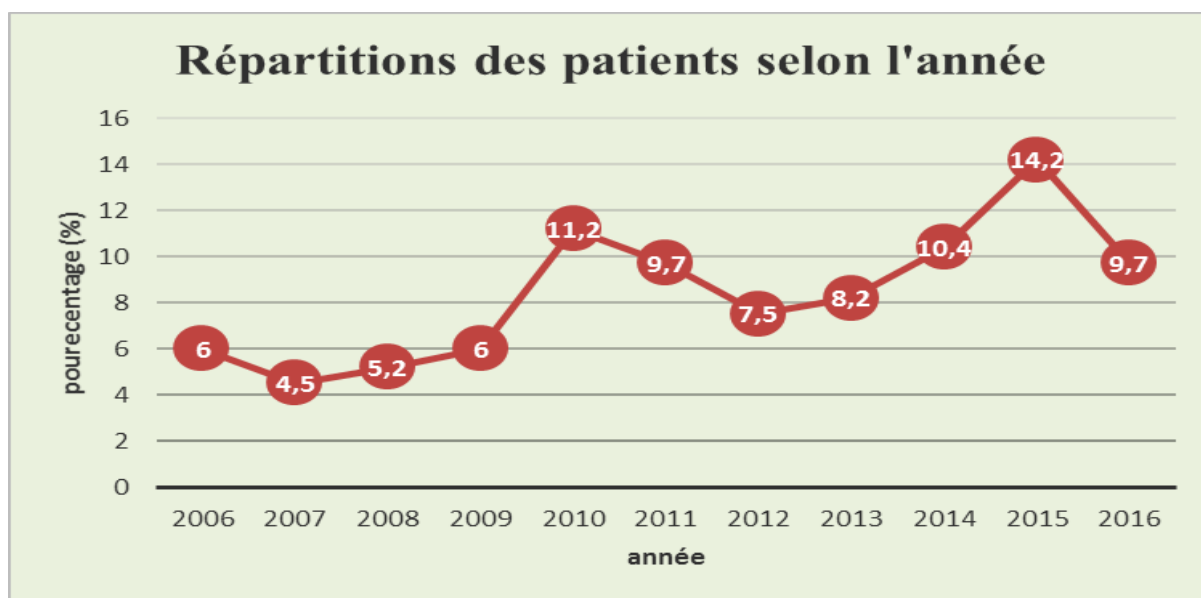


Figure 14 : Courbe montrant la répartition des patients selon l'année.

Si nous devons répartir les patients selon les années en suivant le graphique ci-dessus nous constaterons qu'on 2015 nous avons atteint 19 cas soit 14.2% c'est-à-dire le taux le plus élevé.

Par rapport aux autres années tel que :

En 2006 et 2009 nous avons 8 cas soit 6% de la population,

En 2007, 6 cas soit 4.5% ; en 2008, 7 cas soit 5.2% ; en 2010, 15 cas soit 11.2% ; en 2011 et 2016 13 cas soit 9.7% ; en 2012, 10 cas soit 7.5% ; en 2013, 11 cas soit 8.2% et enfin en 2014, 14 cas soit 10.4%

III.2 Répartition des patients selon la wilaya d'origine

Tableau 3 : Répartition des patients selon la wilaya d'origine.

Wilaya	Nombre
Oum bouaghi	20
Batna	1
Tebessa	2
Jijel	24
Skikda	13
Constantine	45
Khenchla	3
Mila	32

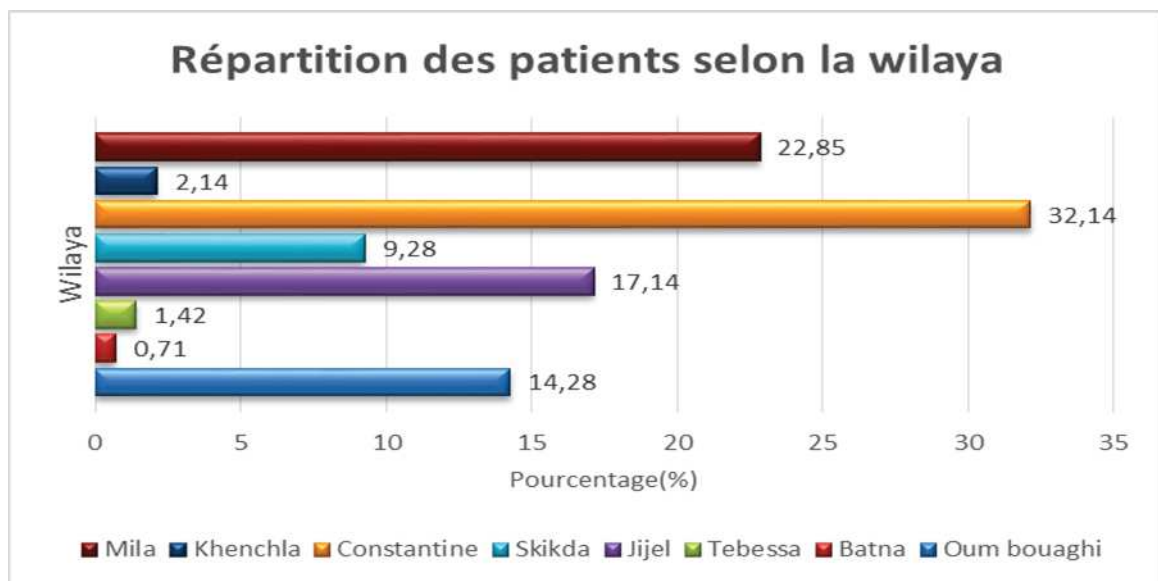


Figure 15 : Graphique à barres montrant la répartition des patients selon la wilaya.

L'étude de la répartition des patients selon la wilaya d'origine représentée par le graphique à barre ci-dessus nous retrouvons la wilaya de Constantine en tête avec un pourcentage de 32.14% (45 cas) suivie de la wilaya de Mila avec 22.85% (32 cas), viendra en troisième position la wilaya de Jijel avec un taux de 17.14% (24 cas), suivie de près par la wilaya de Oum Bouaghi avec 14.28% (20 cas), ensuite la wilaya de Skikda avec un taux de

9.28% (13 cas), khenchla avec un taux de 2.14% (3 cas), Tébessa avec taux de 1.42% (2 cas) et enfin un seul cas à Batna soit 0.71%.

III.3 Répartition des patients selon le sexe

Tableau 4 : Répartition des patients selon le sexe.

Sexe	Hommes	Femmes	Totale
Nb des patients	99	104	203



Figure 16 : Graphique en secteurs montrant la répartition des patients selon le sexe.

D'après la figure 16 et le tableau 4 il y a presque un équilibre entre homme et femme, en effet sur 104 femmes soit 51% nous avons 99 hommes soit 49% (rapport H/F est de 0.95).

III.4 Répartitions des patients selon les tranches d'âge

Tableau 5 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Age	[10,19]	[20,29]	[30,39]	[40,49]	[50,59]	[60,69]	[70,79]	[80,89]	Totale
Nb des patients	26	88	35	19	22	8	4	1	140

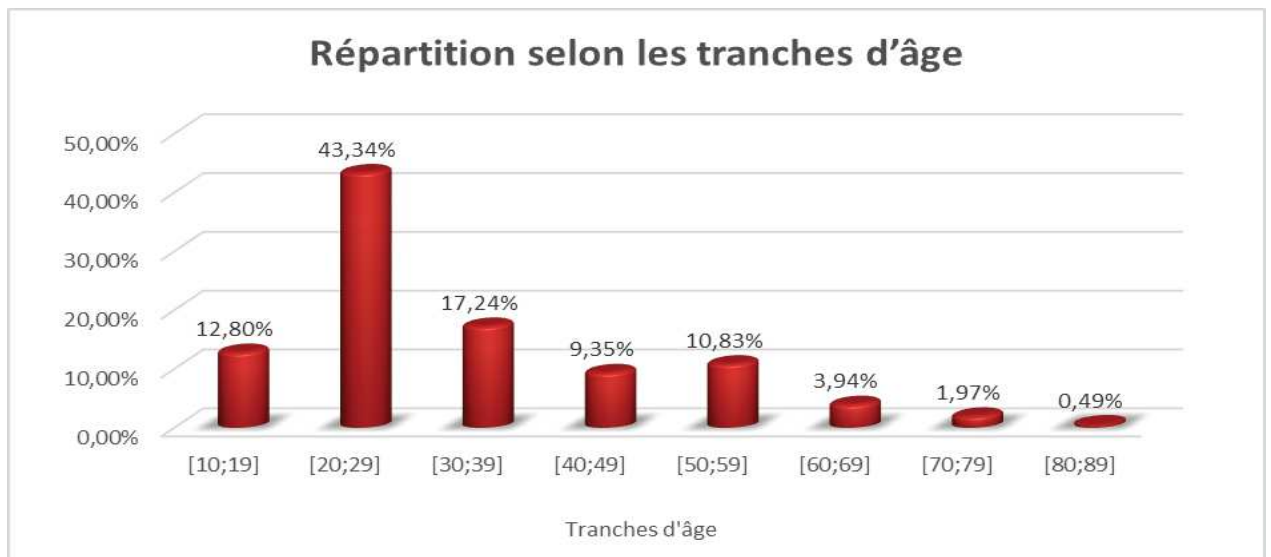


Figure 17 : Histogramme montrant la répartition des patients selon les tranches d'âge.

En ce qui concerne la répartition des patients selon les tranches d'âge, le tableau 5, les figures 17 montrent un pic de fréquence chez la population âgée de [20 ; 29] ans (43.34%) soit 88 cas, dont l'âge le plus répondu est l'âge de 25ans, avec 15 cas.

III.5 Répartition des patients selon la situation familiale

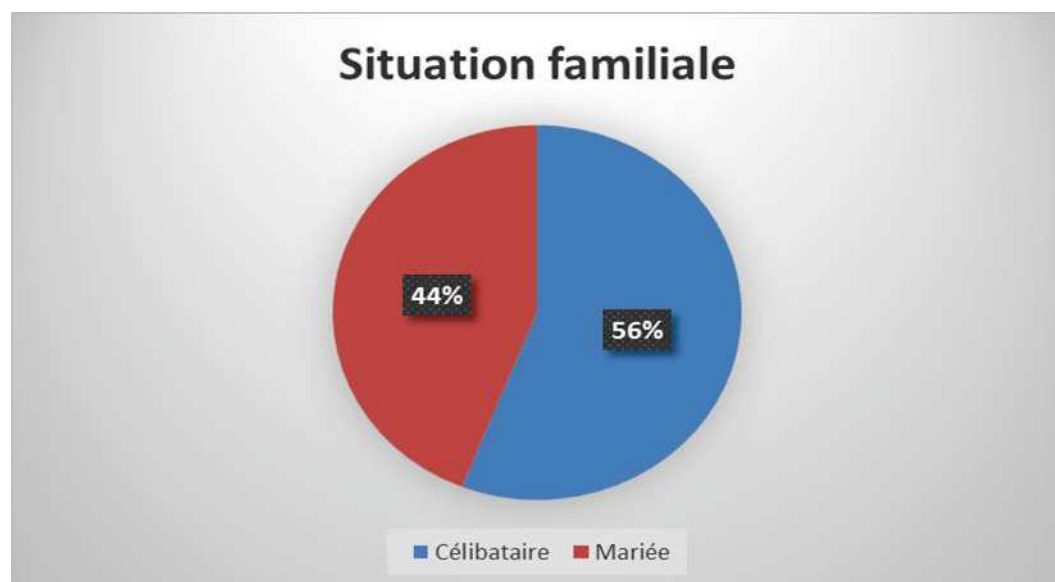


Figure 18 : Graphique en secteurs montrant la répartition des patients selon la situation familiale.

La répartition selon la situation familiale sur le graphique ci-dessus montre que le taux des célibataires est plus élevé que celui des mariées soit 56% par rapport à 44%.

III.6 Répartition des patients selon le rang de naissance

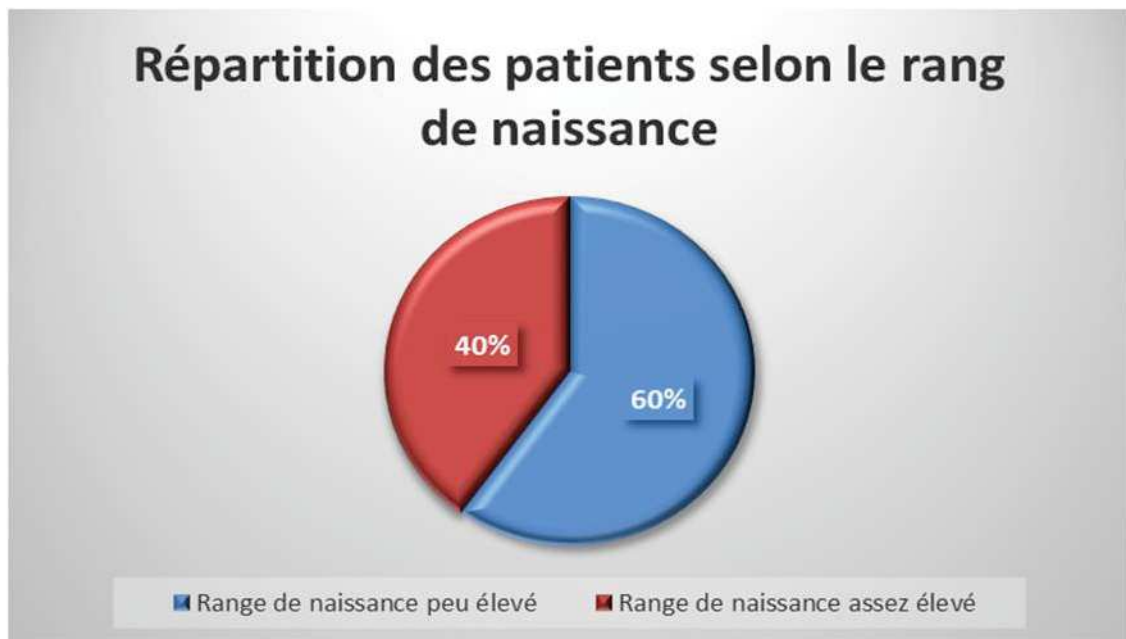


Figure 19 : Répartition des patients selon le rang de naissance.

En répartissant les patients selon le rang de naissance, nous avons constaté que les sujets naissant parmi les premiers enfants d'un couple sont les plus touchés par les lymphomes hodgkiniens avec 60% des cas, contre 40% pour ceux qui ont un rang assez élevé dans la fratrie.

III.7 Antécédents familiale

En nous basant sur notre échantillon c'est-à-dire que sur les 203 dossiers que nous avons traités durant notre mois de stage, aucun des patients n'avait un membre de la famille (père, mère, frère, sœur, enfant) souffrait d'un lymphome hodgkinien.

Par conséquent nous ignorons toujours si cette maladie est liée à la génétique ou si elle est due à l'association de la génétique avec l'exposition aux facteurs environnementaux.

III.8 Répartition des patients selon le type du lymphome (classification de l'OMS)

Tableau 6 : Répartition selon le type.

Type	Sous type	nombre
LHc	Riche en lymphocyte	8
	Scléronoduaire	88
	Cellularité mixte	42
	Déplétion lymphocytaire	2
LHNPL		1

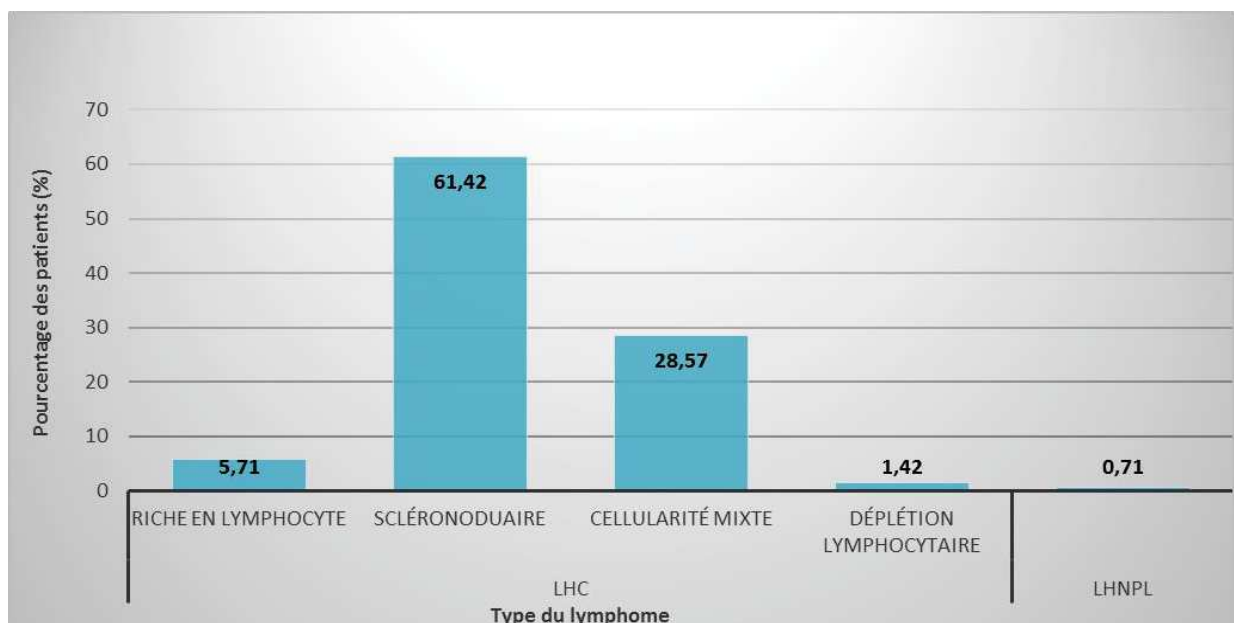


Figure 20 : Histogramme montrant la répartition des patients selon le type.

D'après la figure 20 nous constaterons une prédominance de la scléronoduaire avec 61.42% c'est-à-dire 88 patients suivit par la cellularité mixte qui représente 28.57% soit 42 cas. En troisième position nous avons le sous type riche en lymphocytes avec 5.71% soit 8 patients. En quatrième position viendra la déplétion lymphocytaire avec seulement 1.42% soit 2 cas et enfin le type LHNPL avec uniquement 0.71% c'est-à-dire un seule cas.

III.9 Répartition des patients selon le stade d'Ann Arbor

Tableau 7 : Répartition des patients selon le stade.

Stade	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Nombre	9	54	44	33

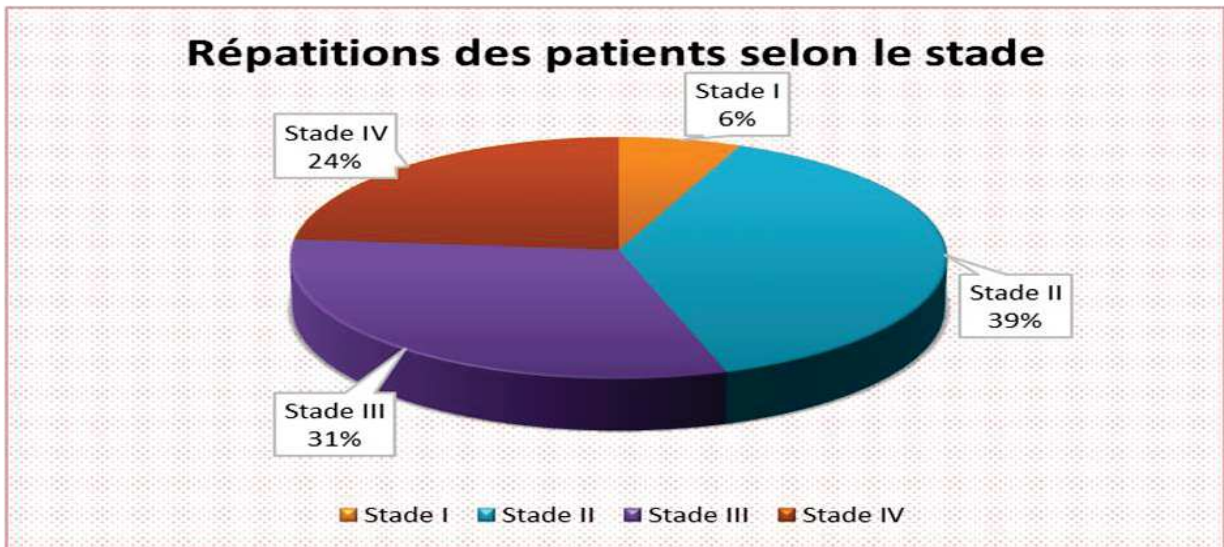


Figure 21 : Graphique en secteur (3D) montrant la répartition des patients selon le stade d'Ann Arbor.

La répartition des patients selon le stade nous montre une prédominance du stade II avec 54 patients (39%) suivie du stade III avec 44 patients (31%) ; 24% des patients sont en stade IV (33 cas), et 6% (9 cas) sont en stade I.

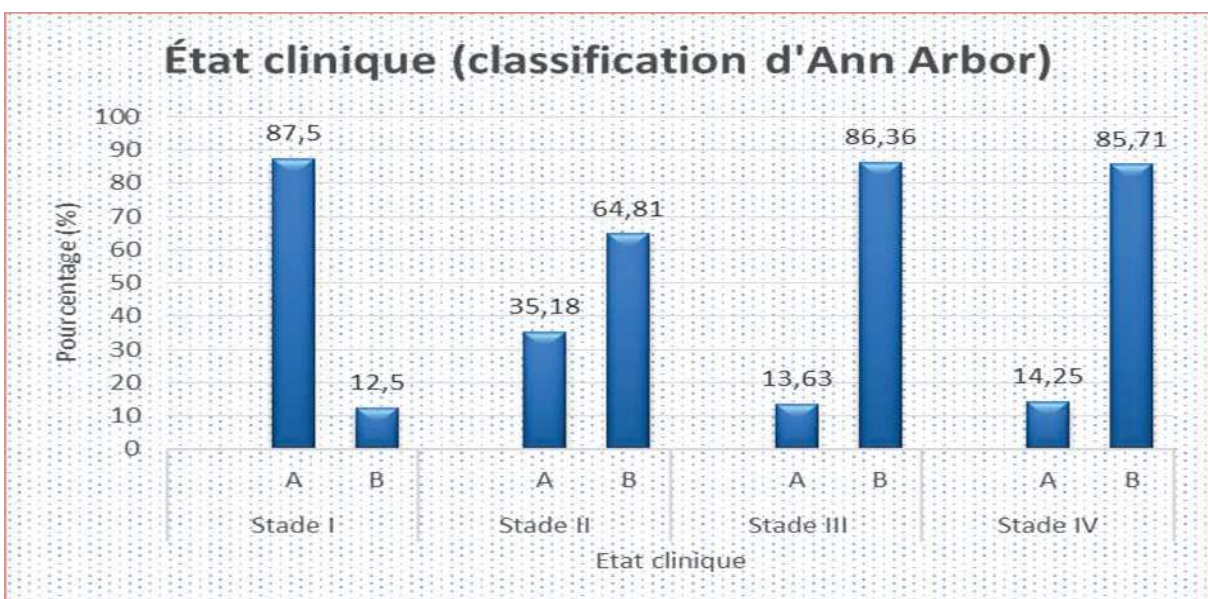


Figure 22 : Histogramme montrant la répartition des patients selon l'état clinique (A=absence de signes cliniques, B=Présence des signes cliniques).

Si nous devons nous baser sur la classification d'Ann Arbor, nous remarquerons qu'il y a un taux très faible de signes cliniques en stade I soit 12.5%. Ce dernier prend plus d'ampleur en stade II avec 64.81% et 86.36% en stade III et finit presque par se stabiliser en stade finale c'est-à-dire en stade IV avec un taux de 85.71%.

IV Discussion des résultats

Rappelons que la maladie de Hodgkin est une affection néoplasique du tissu lymphoïde et que les lymphomes hodgkiniens sont des maladies très préférentiellement ganglionnaires.

La maladie de Hodgkin occupe dans notre pays une place plus importante que chez nos voisins Marocains et Tunisiens [25].

Notre étude s'est basé au début sur 203 patients, malheureusement nous étions contraint de réduire le nombre de patients par manque d'informations sur les fiches de ces derniers ce qui nous a conduit à travailler sur un nombre plus bas soit 140 patients.

Nos malades ont été hospitalisés entre 2006 et 2016, en 2015 la maladie de Hodgkin a atteint son apogée avec un taux de 14.2% soit 19 cas.

Ces malades proviennent de différentes wilayas d'Algérie dont la plupart sont originaires de l'est. En tête viendra la wilaya de Constantine avec un pourcentage de 32.14% (45 cas) dû à l'importance de son CHU qui est convoité par toutes les villes avoisinantes et dont les CHU sont beaucoup moins importants et moins équipés, suivie de la wilaya de Mila avec 22.85% (32 cas). Le nombre chutera d'une wilaya à l'autre jusqu'à atteindre son périclé à la wilaya de Batna avec un taux de 0.71% voire un seul cas.

Selon l'étude épidémiologique nationale de (Abad MT et al) [25], réalisée entre (2008-2012) au niveau de 22 CHU (services hématologie), la plupart des cas atteints d'un LH proviennent du Centre (représentant 36% de la population étudiée) et de l'Est (représentant 30%).

En comparant nos résultats avec les résultats de cette étude, on constate que la région de Constantine est parmi les wilayas qui enregistrent un nombre important de malades atteints du LH.

Des études épidémiologiques ont montré que la prévalence du lymphome de Hodgkin est plus importante chez l'homme que chez la femme (rapport H/F 1,5-2,0 :1) ; son incidence atteint son maximum entre 15 et 40 ans [23].

Nos recherches ont abouti à des résultats plus au moins proche à ces études. Puisque sur 203 dossiers étudiés nous avons 104 femmes atteintes contre 99 hommes. La raison reste basée sur des suppositions comme : le tabagisme, la consommation d'alcool, l'exposition aux rayons UV estimée par les bains de soleil pendant les vacances ou encore les visites de solarium qui peuvent être une conséquence du déclenchement de la réponse aux dommages de

l'ADN par rayonnement UV [21] ; Rappelant que nos recherches ont été limitées à une seule région ; la ville de Constantine. Ce qui ne peut être une généralité.

Les recherches de (Tereza C, Lionel K) (2011) [8] ont montré que l'incidence du LH est plus élevée au sein de deux groupes d'âge, le premier vers 30 ans et le second au-delà de 60 ans. En Algérie, l'étude nationale de (Abad MT et al) [25] montre l'existence de deux pics de fréquence, le premier chez les personnes âgées de 14 à 16 ans, le deuxième chez les personnes âgées de 17 à 27 ans.

Nos résultats sont en accord avec les résultats cités ci-dessus du fait que le LH est fréquent chez les jeunes adultes âgés de 20 à 29 ans avec 43,34% et la population âgée de 30 à 39 ans avec 17,24%.

Chez les jeunes adultes et jusqu'à la mi-cinquantaine, un rang de naissance peu élevé est considéré comme un facteur de risque possible des lymphomes hodgkiniens [68].

Ce qui nous amène à constater que nos recherches sont en accord avec la Société canadienne du cancer.

Selon l'étude épidémiologique nationale (2008-2012) [25], la répartition selon le stade a révélé la prédominance du stade II avec 37,8%, suivi par les stades : IV (31,5%), III (21,5%) et le stade I (9,2%).

Nos résultats sont en accord avec les résultats de l'étude nationale avec quelques différences. Le stade II reste le plus privilégié avec 39% suivie par le stade III avec 31%, 24% pour le stade IV et nous concluons par le stade I avec 6%.

La plus part des cas développent les signes cliniques dans tous les stades, ce qui est indiqué par la lettre « B ». Ces signes prouvent qu'il existe une caractéristique importante qui aide à la découverte de cette pathologie.

Selon la classification histologique de l'OMS [16], le LH est subdivisé en LHNPL qui représente moins d'1% des cas, et le LHc qui est à son tour subdivisé en 04 types histologiques où on remarque la prédominance du type scléronodulaire avec : 70% des cas, suivi par le type à cellularité mixte avec : 15-25% puis les deux types : riche en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire avec : 05% et <01% successivement.

Nos résultats montrent que le type le plus fréquent des LHc est le scléronodulaire avec 61,42%, suivit par le type à cellularité mixte avec 28,57% et enfin les deux types riche en

lymphocytes et à déplétion lymphocytaire avec 5,71% et 1,42% successivement. Ce qui prouve que nos résultats sont en accord avec la littérature, le LHNPL a marqué aussi sa présence avec 0.71%, soit 1 seul cas.

Conclusion

Si nous devons comparer le LH aux autres cancers, et en nous basons sur les résultats de nos statistiques, nous déduisons que le LH est une pathologie plus ou moins rare, caractérisée par la présence de cellules malignes géantes : les cellules de Reed-Sternberg (RS). Difficile à détecter au premier stade dû à la rareté des signes cliniques qui peuvent souvent passer inaperçus.

Notre étude et nos recherches ont concerné tous les cas de la maladie de Hodgkin diagnostiqués dans les 10 dernières années (2006-2016) dans le service d'hématologie CHU Constantine où le taux de patients reste le plus important avec un pourcentage de 32.14% touchant une population de jeunes adultes âgée de 20 à 29 ans avec un taux de 43,34%, privilégiant pour notre cas le sexe féminin.

En effet, sur les 203 dossiers étudiés nous avons détecté 104 femmes atteintes contre 99 hommes ce qui n'est pas très loin des études épidémiologiques qui ont été quelque peu à l'encontre de nos résultats puisque ils ont prouvé que la prévalence du lymphome de Hodgkin est plus importante chez l'homme que chez la femme. Ceci dit plusieurs facteurs peuvent intervenir comme le tabagisme, la consommation d'alcool ou encore l'exposition aux rayons UV ; Rappelant que nos recherches ont été limitées à l'est algérien et plus précisément à la wilaya de Constantine ce qui ne peut être une référence générale.

D'autre part le type le plus fréquent des LHc est le scléronodulaire avec 61,42% suivie par la cellularité mixte avec 28,57% et enfin les deux types restants riches en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire avec 5,71% et 1,42%, ce qui est en accord avec la littérature.

En poursuivant notre étude nous avons constaté que la répartition selon le stade a révélé la prédominance du stade II avec 39% de cas, suivie par le stade III avec 31%, 24% pour le stade IV, nous concluons par le stade I avec 6% de cas dû comme il a été mentionné plus haut à la rareté des signes cliniques.

Ce qui nous permet encore une fois de constater que nos résultats sont en accord avec les résultats de l'étude nationale à quelques différences près.

En revanche cette maladie reste curable avec un traitement de chimiothérapies suivies d'une radiothérapie appropriée, pris en charge par le service d'hématologie.

Toutefois, le souci préoccupant reste de faire un bon pronostic et qu'elle soit détecté précocement.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUE

Références bibliographiques

- [1] **Bouriach A. (2012).** Cytogénétique et classification des hémopathies malignes.73p.
<http://www.memoireonline.com/01/13/6744/La-cytogenetique-et-classification-des-hemopathies-malignes.html>.
- [2] **Salles G. (2011).** Les Lymphomes malins, Hodgkiniens et non Hodgkiniens [Document PDF].13p.http://lyonsud.univlyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.ID_FICHER=1320402929582.
- [3] **Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. (2011).** Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol*; 29(14):1812-26.
- [4] **Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, Harris M, Harris NL, Jaffe ES et al. (2000).** European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood*; 96(5):1889-99.
- [5] **Ghaouti M. (2014).** Le lymphome de hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paragranelome hodgkinien de Poppema et Lennert: à propos de 105 cas du chu de bordeaux. Université sidi Mohammed ben Abdellah, Faculté de médecine et de pharmacie, Fès.85p
scolarité.fmp.usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/memoires/e_memoires/63-14.pdf.
- [6] **James D, Douketis MD, McMaster.** Revue générale du système lymphatique [En ligne].
<http://www.merckmanuals.com/fr-ca/professional/troubles-cardiovasculaires/troubles-lymphatiques/revue-generale-du-systeme-lymphatique>. consulté le 09/06/2017.
- [7] **Societe Francaise d'hematologie. (2014).** Hématologie. 2e éd. *ELSEVIER / MASSON*. 329p.
- [8] **Tereza C, Lionel K. (2011).** Hématologie et Oncohématologie. 2e éd. Paris. *ELSEVIER / MASSON*. 342p.
- [9] **Chetaille B. (2010).** Facteurs pronostiques biopathologiques des lymphomes hodgkiniens, 120p ; www.theses.fr/2010AIX20666.pdf.

- [10] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. (2008). WHO classification of Tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues. *IARC*. Lyon. 349p.
- [11] Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, Pileri S, Stein H, Jaffe ES. (2011). The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood*; 117(19):5019-32.
- [12] Mertelsmann R, Engelhardt M, Berger DP. (2011). Précis d'hématologie et d'oncologie, Section 7 : Hémopathies malignes. Verlag France, Paris ; *Springer*. 483p.
- [13] Ligue suisse contre le cancer. (2006). Les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens, Berne, 2e édition. 31p.
- [14] Herbaux C. (2013). Hématologie Onco - Hématologie. *VERNAZOBRES GREGO*. 496p.
- [15] Andrieu J-M, Colonna. (1991). Maladie de Hodgkin. *Université francophones*.87p. http://www.bibliotheque.auf.org/doc_num.php?explnum_id=522.
- [16] Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, Pileri A Jr, Giunti M, Falini B, Bolis GB, Stein H. (2002). Hodgkin's lymphoma, the pathologist's point of view. *J Clin Pathol*; 55(3):162-76.
- [17] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW. (2008). WHO classification of Tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues. *IARC*. Lyon.
- [18] Gaulard P, Brousse N. (2002). Lymphomes hodgkiniens et formes frontières. *Hématologie* ; 8(1) :61-73.
- [19] Csbr P, MD. (2015). Lymphomas-Hodgkin's disease. [Présentation power point] <http://fr.slideshare.net/csbrprasad/lymphomas-2hd>.
- [20] Nasri S. (2008). Les aspects anatomopathologiques et immunohistochimiques de la maladie de HODGKIN. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. 94p.
- [21] Engert A, Younes A (eds). (2015). Hematologic Malignancies- Hodgkin Lymphoma, A comprehensive Overview; second edition. *Springer International Publishing*. 437p.
- [22] France Lymphome Espoir. brochure-lh-Comprendre le lymphome hodgkinien. [En ligne] www.francelymphomeespoir.fr. Consulté le 26/06/2017.

- [23] **Atul B, Mehta A, Victor H. (2003).** Hématologie. 1re éd. Paris. *De Boeck*; 208p.
- [24] **American Cancer Society. (2017).** Cancer Facts & Figures. Atlanta, Ga: *American Cancer Society* [En ligne]. <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2017.html>.
- [25] **Abad M et al. (2012).** Epidémiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie (Période : 2008-2012).34p. www.hematologie-dz.com/online/uploads/sahts-2014/h1/C1-Abad.pdf.
- [26] **Brice P, Lamy T. (2015).** Le lymphome de Hodgkin. 32p.
<http://www.francelymphomeespoir.fr/files/media/brochures/IdeesVraiesFausses-Hodgkin-L.pdf>.
- [27] **Talbi F, Belakehal SE, Mansour H, Rahali MC, Sahraoui L, Djouadi K, Kacimi M, Mekki, Ardjoun FZ. (2014).** Résultats thérapeutiques des stades avancés de la maladie de Hodgkin. www.hematologie-dz.com/online/uploads/sahts-2014/h1/C8-Talbi.pptx.
- [28] **Stein H, Bob R. (2009).** Is Hodgkin lymphoma just another B-cell lymphoma? *Curr Hematol Malig Rep*; 4(3):125-8.
- [29] **Steidl C, Connors JM, Gascoyne RD. (2011).** Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J.Clin. Oncol*; 29(14):1812-26.
- [30] **Kennedy N AA, Hanley P, Bollard CM. (2011).** Hodgkin disease and the rôle of the immune system. *Pediatr. Hematol. Oncol*; 28(3):176-86.
- [31] **Mani H, Jaffe ES. (2009).** Hodgkin lymphoma: an update on its biology with newer insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma* ; 9(3):206-16.
- [32] **Hamdi L. (2013).** Recherche de facteurs de risque immunologiques associés au lymphome hodgkinien de l'enfant. Université Paris Sud-Paris. *HAL Id.* 36p
- [33] **Salles G. (2012).** Maladie de Hodgkin : Diagnostic, classification internationale a visée pronostique, évolution et principes du traitement. [Document PDF]. 24p. www.todaypdf.com/maladie-du-sang.pdf.
- [34] **Belleville T, Bouhadiba S, Fontaine J, Guin-Thibault I, Gouronnec A, Tourneau AL, et al. (2011).** Hodgkin lymphoma in the elderly. *Annales de Biologie Clinique*; 69(3):319-24.

- [35] **Hassan A. (2013).** Hodgkin's vs Non-Hodgkin's lymphoma. *Healthy Body-Healthy Mind*. [En ligne].<http://servingtonature.blogspot.com/2013/04/hodgkins-vs-non-hodgkins-lymphoma.html>. Consulté le 25/05/2017.
- [36] **Parham P. (2003).** Le système immunitaire. *De Boeck*. 406p.
- [37] **Marafioti T, Hummel M, Foss HD et al. (2000).** Hodgkin and Reed-Sternberg cells represent an expansion of a single clone originating from a germinal center B cell with functional immunoglobulin gene rearrangement but defective immunoglobulin transcription. *Blood*; 95:1443–50.
- [38] **Küppers R et al. (1994).** Hodgkin disease: Hodgkin and Reed–Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. *Proc. Natl Acad. Sci*; 91, 10962- 10966.
- [39] **Kanzler H, Küppers R, Hansmann ML, Rajewsky K. (1996).** Hodgkin and Reed–Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J. Exp. Med*; 184:1495–1505.
- [40] **Kuppers, R. (2009).** The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat. Rev. Cancer*; 9, 15-27.
- [41] **Kapatai G, Murray P. (2007).** Contribution of the Epstein Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. *J. Clin. Pathol*; 60, 1342-1349.
- [42] **Carbone A et al. (1998).** Expression status of BCL-6 and syndecan-1 identifies distinct histogenetic subtypes of Hodgkin's disease. *Blood*; 92:2220-2228.
- [43] **Greiner A et al. (2005).** Differential expression of activation-induced cytidine deaminase (AID) in nodular lymphocyte-predominant and classical Hodgkin lymphoma. *J. Pathol* ; 205:541–547.
- [44] **Marafioti T, Hummel M, Anagnostopoulos I et al. (1997).** Origin of nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal center B cells. *N Engl J Med*; 337:453–8.
- [45] **Braeuninger A et al. (1997).** Hodgkin and Reed–Sternberg cells in lymphocyte predominant Hodgkin disease represent clonal populations of germinal center-derived tumor B cells. *Proc. Natl Acad. Sci*; 94:9337–9342.
- [46] **Coussens LM, Werb Z. (2002).** Inflammation and cancer. *Nature*; 420:860–867.

- [47] **Pahl HL. (1999).** Activators and target genes of Rel/NF- κ B transcription factors. *Oncogene*; 18:6853–6866.
- [48] **Rayet B, Gelinas C. (1999).** Aberrant rel/nfkb genes and activity in human cancer. *Oncogene*; 18:6938-6947.
- [49] **Hinz M, Lemke P, Anagnostopoulos I et al. (2002).** Nuclear factor κ B–dependent gene expression profiling of Hodgkin's disease tumor cells, pathogenetic significance, and link to constitutive signal transducer and activator of transcription 5a activity, *J Exp Med*; 196:605-617.
- [50] **Horie R, Watanabe T, Morishita Y, et al. (2002).** Ligand-independent signaling by overexpressed CD30 drives NF- κ B activation in Hodgkin-Reed-Sternberg cells, *Oncogene*; 21:2493 2503.
- [51] **Fiumara P, Snell V, Li Y, et al. (2001).** Functional expression of receptor activator of nuclear factor kappaB in Hodgkin disease cell lines. *Blood*; 98: 2784-2790.
- [52] **Küppers R. (2009).** Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Hematology*; (1):491-6.
- [53] **Vivanco I, Sawyers CL. (2002).** The phosphatidylinositol 3-kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer*; 2: 489-501.
- [54] **Kandel ES, Hay N. (1999).** The regulation and activities of the multifunctional serine/threonine kinase Akt/PKB. *Exp Cell Res*; 253: 210-229.
- [55] **Romashkova JA, Makarov SS. (1999).** NF κ B is a target of Akt in anti-apoptotic PDGF signaling. *Nature*; 401:33-4.
- [56] **Van Weeren PC, De Bruyn KM, De Vries-Smits AM, Van Lint J, Burgering BM. (1998).** Essential role for protein kinase B (PKB) in insulin-induced glycogen synthetase kinase 3 inactivation: characterisation of dominant-negative mutant of PKB. *J Biol Chem*; 273:13150-6.
- [57] **Dutton A, Reynolds GM, Dawson CW et al. (2005).** Constitutive activation of phosphatidyl-inositide 3 kinase contributes to the survival of Hodgkin's lymphoma cells through a mechanism involving Akt kinase and mTOR. *J Pathol*; 205:498–506.
- [58] **Blume-Jensen P, Hunter T. (2001).** Oncogenic kinase signalling. *Nature* ; 411: 355-365.

- [59] **Torcia M, Bracci-Laudiero L, Lucibello M et al. (1996).** Nerve growth factor is an autocrine survival factor for memory B-lymphocytes. *Cell*; 85: 345-356.
- [60] **Skibinski G, Skibinska A, James K. (2001).** The role of hepatocyte growth factor and its receptor c-met in interactions between lymphocytes and stromal cells in secondary human lymphoid organs. *Immunology*; 102: 506-514.
- [61] **Renné C, Willenbrock K, Küppers R, Hansmann ML, Bräuninger A. (2005).** paracrine-activated receptor tyrosine kinases in classic Hodgkin lymphoma. *Blood*; 105: 4051-4059.
- [62] **Re D, Hofmann A, Wolf J, Diehl V, Staratschek-Jox A. (2000).** Cultivated H-RS cells are resistant to CD95L-mediated apoptosis despite expression of wild-type CD95, *Exp Hematol*; 28:31-35.
- [63] **Mathas S, Lietz A, Anagnostopoulos I et al. (2004).** C-FLIP mediates resistance of Hodgkin/Reed-Sternberg cells to death receptor-induced apoptosis. *J Exp Med*; 199:1041-1052.
- [64] **Kashkar H, Haefs C, Shin H et al. (2003).** XIAP-mediated caspase inhibition in Hodgkin's lymphoma-derived B cells. *J Exp Med*; 198:341-7.
- [65] **Palser AL, Grayson NE, White RE, Corton C, Correia S, Ba abdullah MM et al. (2015).** Genome Diversity of Epstein-Barr virus from Multiple Tumor Types and Normal Infection. *J Virol* ; 89 (10) :5222-37.
- [66] **Surf Prévention.** Maladie de Hodgkin [En ligne]. <https://www.surf-prevention.com/fiche-maladie-de-hodgkin-123-8.php>.
- [67] **Fermé C. (2000).** Long-term complications after Hodgkin disease. *Hématologie* ; 6(2) :150-5.
- [68] **Société canadienne du cancer.** Facteurs de risque du lymphome hodgkinien - [En ligne]. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/hodgkin-lymphoma/risks/?region=qc>. Consulté le 22/06/2017.

Etude rétrospective du lymphome hodgkinien entre 2006 et 2016 dans la région de Constantine

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

Résumé

Le lymphome est un cancer du système lymphatique qui se développe aux dépens des lymphocytes, cellules jouant un rôle essentiel dans les réactions de défense immunitaire.

Ces tumeurs cancéreuses se développent dans différents organes contenant du tissu lymphoïde ; Il existe 2 types de lymphome : le lymphome hodgkinien, également appelé maladie de Hodgkin, et le lymphome non hodgkinien.

Le lymphome hodgkinien est marqué par la présence, dans l'organe touché, d'une cellule tumorale particulière baptisée « cellule de Reed Sternberg » du nom du médecin qui l'a découverte. La maladie de Hodgkin touche essentiellement les adolescents et les jeunes adultes de 20 à 40 ans ; Cette forme de cancer du système lymphatique est classée en quatre stades, selon le degré d'atteinte, qui est un indicateur de gravité : du stade I (atteinte d'un seul groupe ganglionnaire) au stade IV (atteinte touchant un ou plusieurs viscères).

Pour étudier les caractéristiques de cette maladie, nous avons réalisé une étude statistique rétrospective sur 203 dossiers au niveau du service d'hématologie du centre hospitalière universitaire Abdelhamid Ibn Badis-Constantine sur une période d'un mois.

Cette étude nous a permis de dégager des statistiques concernant le sexe prédominant qui a été privilégié par le côté féminin. Rappelant que nous avons 104 femmes soit 51% et 99 hommes soit 49% (rapport H/F est de 0.95).

Nous nous sommes basées sur l'est algérien où nous retrouvons la wilaya de Constantine en tête avec un pourcentage de 32.14%.

D'autre part, le LHc est subdivisé en 04 types histologiques où on remarque la prédominance du type scléro-nodulaire avec : 60-80%.

Certes cette maladie est dangereuse voire mortelle, toutefois elle reste curable avec un diagnostic précoce et une bonne prise en charge.

Mots clefs : lymphome hodgkinien, cellule de Reed Sternberg, cancer.

Laboratoire de recherche :

Jury d'évaluation :

Président du jury : *Dr REZGOUNE Mohamed Larbi* (MC (B) - UFM Constantine 1).

Rapporteur : *Dr BENHIZIA Hayet* (MC (B) - UFM Constantine 1).

Examineur : *Melle BENLATRECHE Moufida* (MA (A) - UFM Constantine 1).

Date de soutenance : 03/07/2017