



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
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé :

**Lymphomes Non Hodgkiniens
Étude épidémiologique, histologique et immunohistochimique**

Présenté et soutenu par :

Le 17/09/2019

- BOULEKZAZ Sebti
- BOUALI Karima
- CHENAFI Donia Lin

Membres de Jury :

Président : Messaoudi Saber	MAA	Université Frères Mentouri Constantine1
Encadreur : Elouar Ibtissem	MCA	Université Frères Mentouri Constantine1
Co-encadreur :		
Mezhoud Faiza	MAA	CHU Ibn Badis Constantine
Examineurs :		
Mechati Chahinez	MAA	Université Frères Mentouri Constantine1
Boulechfar Meriem	MAA	CHU Ibn Badis Constantine

Année universitaire 2018/2019



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
Département Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة
قسم : بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé :

**Lymphomes Non Hodgkiniens
Étude épidémiologique, histologique et immunohistochimique**

Présenté et soutenu par :

Le 17/09/2019

- BOULEKZAZ Sebti
- BOUALI Karima
- CHENAFI Donia Lin

Membres de Jury :

Président : Messaoudi Saber	MAA	Université Frères Mentouri Constantine1
Encadreur : Elouar Ibtissem	MCA	Université Frères Mentouri Constantine1
Co-encadreur :		
Mezhoud Faiza	MAA	CHU Ibn Badis Constantine
Examineurs :		
Mechati Chahinez	MAA	Université Frères Mentouri Constantine1
Boulechfar Meriem	MAA	CHU Ibn Badis Constantine

Année universitaire 2018/2019

REMERCIEMENTS

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

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

Nos plus vifs remerciements s'adressent au président du jury Mr. Messaoudi Saber et aux membres de jury Mme Mezhoud Faïza, Mechaty Chahinez et Boulechfar Meriem qui nous ont honorés d'accepter avec une grande sympathie et une très grande aimabilité de siéger parmi le jury. Nous tenons également à remercier Pr. BEDDAR Leïla et tous les gens qui nous ont aidés durant notre stage pratique au CHU IBN Badis Constantine.

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

Sebti, Karima et Donia Lina

DEDICACE

JE DÉDIE CE MÉMOIRE...

A MES TRÈS CHERS PARENTS,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ni la profonde gratitude envers les deux personnes les plus chères à mon cœur, pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.

A MES SŒURS ET FRÈRES

Pour leur tendresse, leur complicité et leur encouragement pour l'aide que vous m'avez donné. Que dieu vous prêtez une vie pleine de bonheur, santé et réussite.

A LA MÉMOIRE DE MA GRANDE MÈRE MESSOUDA

Que ton âme repose en paix et Que Dieu tout puissant t'accorde sa clémence et sa Miséricorde.

A MES AMIS ET COLLÈGUES

A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI OMIS DE CITER.

BOULEKZAZ Sebtí

DEDICACE

JE DÉDIE CE MÉMOIRE...

A MA CHÈRE MAMAN,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ni la profonde gratitude envers la personne la plus chères à mon cœur, pour tous les efforts et les sacrifices qu'elle n'a jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.

A MON MARIE SALIM ET MES ENFANTS RAMI ET AMJAD

Pour leur tendresse, leur complicité et leur encouragement pour l'aide que vous m'avez donné. Que dieu vous prêtez une vie pleine de bonheur, santé et réussite.

A LA MÉMOIRE DE MA GRANDE MÈRE FATMA

Que ton âme repose en paix et Que Dieu tout puissant t'accorde sa clémence et sa Miséricorde.

A MES AMIS ET COLLÈGUES

**A TOUTES CELLES QUI ME SONT CHÈRES AMIRA, SAMIRA, HIND,
KOUNOUZ ET HADJER...**

BOUALI Karima

Dédicace

Je dédie ce modeste travail à ma mère, Ilhem,
Adlene et Redha
A mes amis du groupe : ملفات سرية
Et a mon papa, ma bonne étoile

Donia Lina CHENAFI

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction.....01

Partie bibliographique

Chapitre 01 : Les hémopathies maligne

1. Les hémopathies malignes.....	02
1.1.Les leucémies.....	02
1.2.Les myélomes.....	03
1.3.Les lymphomes.....	04
1.3.1. Définition	04
1.3.2. Epidémiologie.....	04
1.3.2.1.Incidence dans le monde.....	04
1.3.2.2.Etiologie.....	05
1.3.3. Classification des lymphomes.....	07

Chapitre 02 : Les lymphomes non hodgkiniens

1. Définition	09
2. Epidémiologie.....	09
3. Facteurs de risque des LNH.....	09
4. Classification.....	12
4.1.Les lymphomes B.....	12
4.2.Les lymphomes T	14
4.3.Mécanismes physiopathologiques.....	14
4.3.1. Lymphome diffus à grandes cellules B	14
4.3.2. Lymphome folliculaire	15
4.3.3. Lymphome de la zone marginale	16
4.3.4. Lymphome de Burkitt.....	16
4.3.5. Lymphome du manteau.....	16
4.3.6. Lymphome anaplasique.....	17

Chapitre 03 : Diagnostic et traitement des lymphomes non hodgkiniens

1. Diagnostic.....	18
1.1.Bilan initial	18

1.2.Diagnostic positif	20
1.3.Diagnostic différentiel	21
2. Eléments de pronostic	22
3. Traitement	23
3.1.La radiothérapie.....	24
3.2.La chimiothérapie.....	24
3.3.La radioimmunothérapie.....	25
3.4.La greffe des CSH.....	25

Partie pratique

1. Matériels et Méthodes	29
1.1.Etude épidémiologique	29
1.2.Etude anatomopathologique	30
2. Résultats	33
2.1. Etude épidémiologique	33
2.2. Etude anatomopathologique de cas cliniques	45
3. Discussion des résultats	54

Conclusion.....	61
------------------------	-----------

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des abréviations :

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADP : Adénopathie

ALK : Anaplastic associated Kinase

ATCD : antécédents

Bcl : B-cell lymphoma

CD: Cluster de differentiation

CHOP : Polychimiothérapie (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone)

CHU: Centre hospitalier universitaire

CSH : Cellule souche hématopoïétique

CPS : Concentré plaquettaire standard

CVP : cyclophosphamide, vincristine et prednisone

DHAP: dexaméthasone, cytarabine et cisplatine

DICE: ICE avec dexaméthasone

EBV: virus d'Epstein-Barr

ECOG : Eastern Cooperative Oncology Group

EPOCH : étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide et doxorubicine

ESHAP: étoposide, méthylprednisolone, cytarabine à forte dose et cisplatine

FDG : Fluorodésoxyglucose

FND : fludarabine, mitoxantrone et dexaméthasone

GDP : gemcitabine, dexaméthasone et cisplatine

H.pylori: Helicobacter pylori

HHV: le virus humain herpes

HM: Hemopathie maligne

HTLV-1: Human T-cell leukemia virus-1 (virus T-lymphotropique humain-1)

ICE : ifosfamide, carboplatine (Paraplatin, Paraplatin AQ) et étoposide

Ig: immunoglobuline

IHC : immunohistochimie

IPI : index pronostique international

LAL : Leucémie aigue lymphoblastique

LAM : Leucémie aigue myéloblastique

LDGCB : Lymphome diffus a grandes cellules B

LDH : lactate déshydrogénase

LGL : Leucémie a grands lymphocytes a grains

LH : Lymphome de Hodgkin
LLC : Leucémie lymphoïde chronique
LMC : Leucémie myéloïde chronique
LNH : Lymphome non Hodgkinien
MACOP : methotrexate with leucovorin rescue, doxorubicin, cyclophosphamide and vincristine, prednisone
MALT : mucosae associated lymphoid tissue
M/F : male/femelle
MPO : myéloperoxydase
NK : natural killer
NPM : Nucleophosmine
OMS : organization mondiale de la santé
PTLD : syndrome lymphoprolifératif post transplantation
R-ACVBP: doxorubicine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone
R-BVD: Benda Velcade Dex
RCD: rituximab-cyclophosphamide-dexamethasone
R-CHOP: CHOP avec rituximab
R-CVP : CVP avec rituximab
RF: Rituximab-fludarabine
RFC: rituximab, la fludarabine et le cyclophosphamide
RIT: Radio-immunothérapie
T: Translocation
TEP: La tomographie par émission de positons
VIH: Virus d'immunodéficience humaine
VHC : Virus de l'hépatite C

Liste des tableaux :

Numéro du tableau :	Page :
01 : La classification des lymphomes selon l'OMS 2016	07
02 : Rôles des agents infectieux	10
03 : Translocations chromosomiques impliquants les genes de récepteurs aux antigènes	11
04 : Translocation chromosomique avec genes de fusion	12
05 : Classification des lymphomes B	13
06 : Classification des lymphomes T	14
07 : Echelle ECOG/OMS	18
08 : Immunophénotypes typiques des LNH communs	21
09 : Classification Ann Arbor	22
10 : Facteurs pronostiques du score IPI	23
11 : Traitement des lymphomes folliculaire	26
12 : Traitement des lymphomes plasmocytaires	27
13 : Traitement des lymphomes du manteau	27
14 : Traitement des lymphomes B diffus a grandes cellules	28
15 : Traitement des lymphomes de la zone marginale	28
16 : Répartition de l'échantillon selon le stade (Classification d'Ann Arbor)	38

Liste des figures :

Numéro de figure :	Page :
01 : Classification des hémopathies	02
02 : Diversité des complications survenant au cours des déficits immunitaire	06
03 : Etapes de différenciation des lymphocytes B	13
04 : Schéma représentant les différents stades des lymphomes	23
05 : Types de greffes de cellules souches pour traiter les LNH	26
06: Répartition des hémopathies malignes selon l'année	33
07 : Répartition des patients selon l'année	34
08 : Répartition des patients selon l'origine géographique	35
09 : Répartition des patients selon le sexe	35
10 : Répartition des patients selon les tranches d'âge	36
11 : Répartition des patients selon le type de profession	37
12 : Répartition des patients selon la localisation des ADP	38
13 : Répartition des patients selon la classification d'Ann Arbor	39
14: Répartition des patients selon les antécédents	39
15: Répartition des patients selon le type de lymphome	40
16 : Répartition des patients selon les sous types de lymphomes	41
17 : Répartition des patients selon la localisation secondaire de la tumeur	41
18 : Répartition des patients selon la formule de numération sanguine (FNS)	42
19 : Répartition des patients selon le taux de lactase déshydrogénase (LDH)	43
20 : Répartition des patients selon le type de traitement	44
21 : Répartition des patients selon le protocole de traitement	44
22 : Infiltration médullaire par une population tumorale lymphomateuse de taille petite à moyenne (GX100)	47
23 : Prolifération tumorale lymphomateuse, au niveau médullaire, organisée en amas lymphoïde monomorphe occupant les logettes (GX100)	47
24 : Immunomarquage membranaire positif intense de cellules tumorales à l'anticorps antiCD20 (Gx100)	47
25 : Immunomarquage membranaire positif de cellules tumorales à l'anticorps anti CD45 (GX100)	48
26 : Immunomarquage négatif a l'anticorps antiCD10 (GX100)	48

27 : Immunomarquage musculaire positif à l'anticorps anti-cycline D1 spécifique du lymphome du manteau (GX400)	48
28 : Infiltration du derme par une population tumorale de cellules myéloïdes de petite taille (GX40)	49
29 : Infiltration péri annexielle et péri vasculaire par des cellules tumorales avec présence de PN neutrophiles et éosinophiles (GX40)	49
30 : Marquage positif cytoplasmique a l'anticorps MPO (anti myéloperoxydase). (GX100)	50
31 : Coupe histologique de la biopsie sternale. Coloration Hematoxyline –eosine (GX100)	51
32 : Infiltration tumorale lymphomateuse d'un ganglion intraparotidien (GX100)	52
33 : Population tumorale lymphomateuse anaplasique a grandes cellules (GX400)	53
34 : Immunomarquage positif CD30 (GX400)	53

Introduction

Les lymphomes forment un groupe hétérogène de pathologies malignes caractérisées par l'existence d'une prolifération de lymphocytes anormaux dans les organes lymphoïdes secondaires : nœuds lymphatiques, rate ou tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (digestives et respiratoires notamment), les organes lymphoïdes (ganglions, rate, thymus). Il existe deux types principaux de cancers du système lymphatique, le lymphome hodgkinien ou lymphome de Hodgkin (LH) et Les lymphomes non hodgkiniens (LNH). (Ricard et Giammarile, 2011).

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) représentent environ 85% des lymphomes, ils peuvent être ganglionnaires ou extra-ganglionnaires, leur classification est complexe, reposant sur la détermination du type cellulaire impliqué, lymphocytes B ou lymphocytes T, la vitesse d'évolution de la tumeur : le grade, et l'extension du lymphome dans le corps : le stade. En fonction du grade, on distingue notamment deux groupes de lymphomes non hodgkiniens, les lymphomes indolents qui ont une évolution lente, les lymphomes agressifs qui ont une évolution rapide. (Drouet et al, 2010)

L'étiologie n'est pas connue mais certains facteurs sont incriminés expliquant leur augmentation constante telle que la diminution de la réponse immunitaire, les infections virales comme le virus d'Epstein Barr, l'exposition à des molécules toxiques comme les herbicides, produits chimiques, teinture pour cheveux, et essence de bois.

En Algérie, l'incidence des différentes hémopathies a été pendant de nombreuses années impossible à estimer en raison du nombre insuffisant de structures spécialisées et de l'étendu du pays. Parmi les hémopathies malignes le LMNH ganglionnaire de l'adulte est le plus fréquent dans notre pays avec une incidence globale de 5,22/100.000. (Boudjerra, 2013)

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude rétrospective pour étudier les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives au sein du CHU Ibn Badis Constantine. Cette étude comporte deux parties, la première consiste en une étude épidémiologique sur les lymphomes non Hodgkiniens dans la région de Constantine, la deuxième partie consiste en une étude anatomopathologique, histologique et immunohistochimique de deux cas exemples de ces lymphomes.

Partie bibliographique

Chapitre 1 :
Les hémopathies
malignes

1. Les hémopathies malignes

Les hémopathies malignes sont des tumeurs malignes du sang, se développant à partir des cellules hématopoïétiques (Thiam, 2017). Leur classification repose sur plusieurs critères à savoir, le mode d'évolution, la lignée hématopoïétique atteinte et le site de développement. On distingue trois types: les leucémies, les lymphomes et les myélomes (Mahboub et al, 2015). Fig 01.

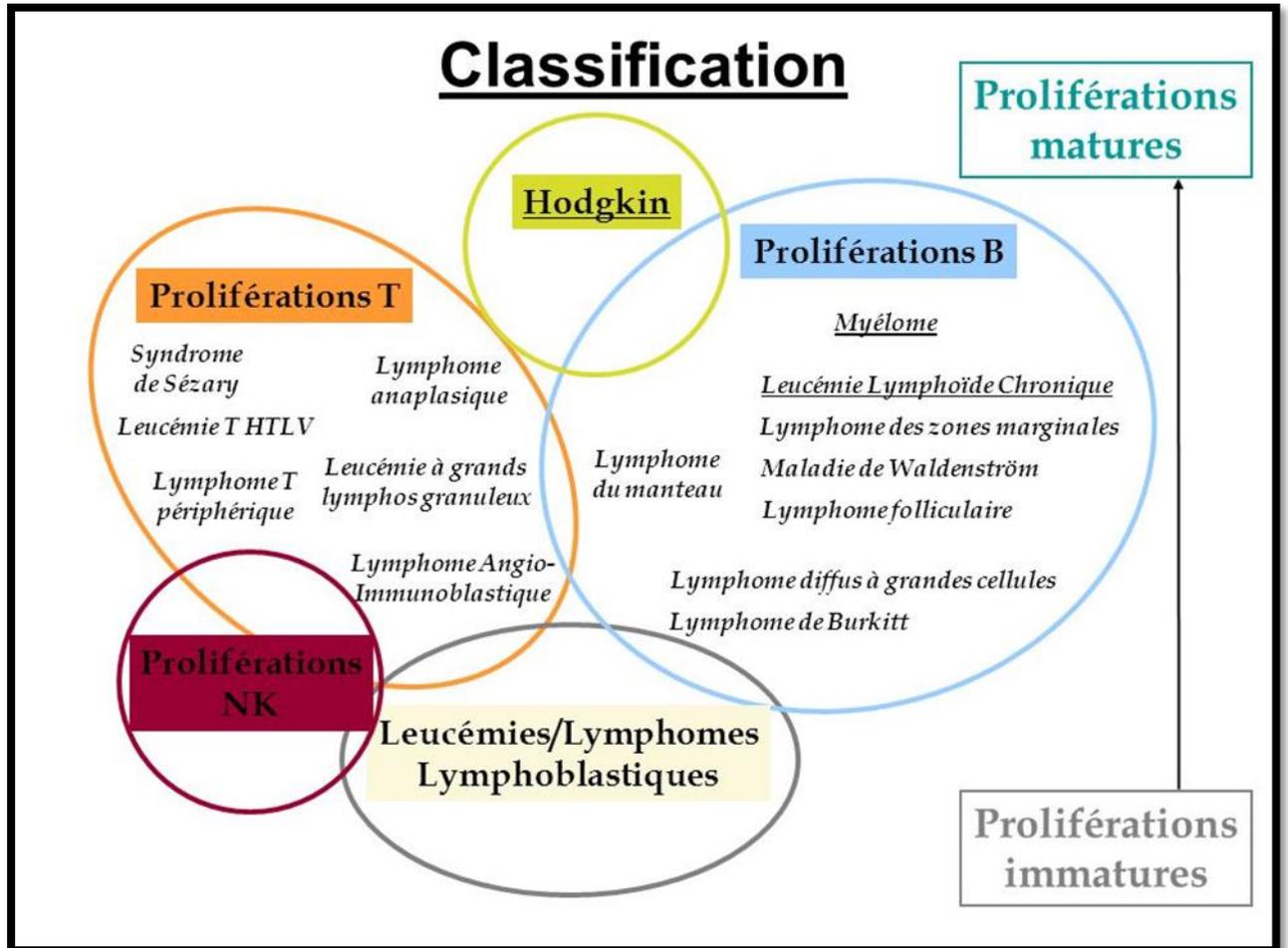


Figure 01 : classification des hémopathies (Haferlach et al, 2013)

1.1. Les leucémies :

La leucémie est un cancer de la moelle osseuse résultant d'une prolifération anormale et excessive d'un précurseur leucocytaire, bloqué à un stade de différenciation, qui finit par envahir complètement la moelle osseuse puis le sang (Spivak, 2017).

Il s'installe alors un tableau d'insuffisance médullaire, avec production insuffisante d'hématies (source d'anémie), de leucocytes normaux, polynucléaires principalement (neutropénie, cause d'infections graves) et de plaquettes (thrombopénie, source d'hémorragies provoquées ou spontanées). Les cellules leucémiques peuvent également envahir d'autres organes

comme les ganglions lymphatiques, la rate, le foie, les testicules ou le système nerveux central.

Les leucémies sont classés en fonction de :

- La vitesse d'évolution : on distingue les leucémies aiguës à apparition soudaine et à évolution rapide et les leucémies chroniques à apparition lente.
- L'aspect cytologique lié à la lignée de cellules à partir de laquelle elles émergent : leucémie lymphoblastique ou lymphoïde (cellules lymphoïdes) et leucémies myéloblastiques (cellules myéloïdes) (Plawny, 2016).

En combinant les deux critères de classification, on distingue :

- Les leucémies de la lignée lymphoïde comprenant :

- La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) : le type le plus courant chez le jeune enfant, mais qui affecte aussi des adultes.
- la leucémie lymphoïde chronique (LLC) qui atteint plus souvent les adultes de plus de 55 ans, parfois les jeunes adultes, et exceptionnellement les enfants. (Maynadié et Troussard, 2015)

- Les Leucémies de la lignée myéloïde comprenant

- la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) : plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant
- la leucémie myéloïde chronique (LMC) : affecte principalement l'adulte, et très rarement l'enfant (Bardin, 2016).

1.2. Les myélomes

Le myélome est une maladie de la moelle osseuse caractérisée par la prolifération clonale, dans la moelle osseuse, d'un plasmocyte anormal. Ces cellules produisent alors le même anticorps monoclonal.

Il existe différentes formes de myélome :

- Le myélome à chaînes légères pour lequel l'anticorps produit par les plasmocytes est incomplet. Il n'existe ainsi pas de pic monoclonal
- Le myélome sans immunoglobuline ou chaînes légères circulantes qui comprend les myélomes non excréteurs (l'anticorps est situé à l'intérieur des plasmocytes)
- Le myélome condensant où l'anomalie osseuse n'est pas une destruction de l'os mais au contraire une formation avec condensation
- La leucémie à plasmocyte : 1 à 2% des myélomes. Elle est due à un envahissement du sang par les cellules plasmocytaires

- Les plasmocytomes solitaires qui sont des véritables masses tumorales composées de plasmocytes et dans lesquels il n'existe habituellement pas d'envahissement de la moelle osseuse.(Armoiry et Aulagner, 2016)

1.3. Les lymphomes

1.3.1. Définition :

Les lymphomes constituent un groupe de maladies très hétérogènes sur le plan anatomopathologique. Ce sont des cancers du système lymphatique se développant aux dépens des lymphocytes. Ils sont caractérisés par des proliférations cellulaires malignes ayant pris naissance dans un organe lymphoïde secondaire : ganglions lymphatiques, rate ou tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (digestives et respiratoires notamment) (Ricard et Giammarile, 2011). Il existe deux types principaux de cancers du système lymphatique :

- Le lymphome hodgkinien ou lymphome de Hodgkin (LH),
- Les lymphomes non hodgkiniens (LNH).

1.3.2. Epidémiologie

1.3.2.1. Incidence dans le monde

Les LH sont au 20ème rang des cancers les plus fréquents chez l'homme, et au 21ème rang chez la femme avec une survie relative et une constante diminution de leur incidence et de leur mortalité depuis plusieurs années.(Monnereau et al, 2013).

Il y a une nette progression de l'incidence brute de cette maladie qui est passée de 0,7 cas/100.000 habitants en 2006, à 1,8 cas /100. 000 habitants en 2012. L'incidence nationale (Algérie) est inférieure à celle observée dans le monde, elle se situe au même niveau que les incidences relevées en Afrique du Nord, en Turquie et au Pakistan. Un pic d'incidence est noté pour la population âgée entre 16 et 34 ans. La distribution de cette maladie selon les régions dans notre pays (l'Algérie), s'établit comme suit : région Centre : 36% des cas, région Est : 30% des cas, région Ouest : 28% des cas et région Sud : 6% des cas.(Abad et al, 2012)

L'incidence des LNH fut marquée par une augmentation importante ces 2 dernières décennies, sans que les raisons en soient parfaitement connues. L'âge moyen de survenue est de 63-65 ans pour les hommes et de 66-70 ans pour les femmes. Le lymphome non Hodgkinien est au 6ème rang des cancers les plus fréquents et au 9ème rang des cancers en termes de mortalité avec une prédominance urbaine (Monnereau et al, 2013).

- 3) Des facteurs familiaux : les parents au premier degré (père, mère, frère, sœur, enfant) d'une personne atteinte d'un lymphome risquent davantage de développer cette maladie. Les frères ou sœurs du même sexe que la personne atteinte pourraient risquer davantage de développer cette maladie que la population générale. Il est actuellement controversé que la hausse du risque est attribuée seulement à la génétique ou à l'association de la génétique à des facteurs environnementaux (Wiernik et al, 2013).
- 4) Les chimiothérapies reçues : les personnes ayant reçu une chimiothérapie, avec ou sans radiothérapie, pour traiter un autre type de cancer risquent davantage d'être atteintes d'un LNH. C'est particulièrement vrai pour celles qui ont été traitées pour un LH. (Girinsky et al, 2009)
- 5) Ainsi que des facteurs environnementaux comme les dioxines. Ces derniers sont des polluants organiques persistants produits lors de la combustion. Des données scientifiques concernant les riverains vivant autour d'incinérateurs de déchets ménagers, avant leur mise en conformité, ont suggéré un lien significatif entre exposition et excès de risque d'apparition de cancers notamment un excès de lymphomes malins non hodgkiniens et de sarcomes des tissus lisse. (Viel et al, 2011).

1.3.3. Classification des lymphomes

Selon l'OMS 2016, les lymphomes sont classés comme suit :

Tableau 01 : la classification des lymphomes selon l'OMS 2016 (Bruneau et al, 2017).

<u>Néoplasies lymphoïdes</u>	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie pro-lymphocytaire B, à tricholeucocytes, B splénique, • Lymphome de la zone marginale splénique, B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique, lymphoplasmocytaire, de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT), de la zone marginale ganglionnaire, de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique, centro-folliculaire cutané primitif, diffus à grandes cellules B (LDGCB), à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes, à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique), à grandes cellules B intravasculaire, à grandes cellules B ALK positif, plasmablastique, des séreuses, de Burkitt, Burkitt-like avec aberration 11q, B
-------------------------------------	---

	<p>inclassable avec des aspects intermédiaires entre un LDGCB et un lymphome de Hodgkin classique B matures</p> <ul style="list-style-type: none"> •Maladie des chaînes lourdes Mu, gamma, alpha •LDGCB primitif du système nerveux central, primitif cutané, de type jambe, associé à une inflammation chronique Granulomatose lymphomatoïde •Macroglobulinémie de Waldenström •Myélome multiple •Plasmocytome solitaire osseux, extra-osseux
<p><u>Néoplasies lymphoïdes T et NK mature</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> •Leucémie prolymphocytaire T, T à grands lymphocytes à grains (LGL), agressive à cellules NK, Leucémie/Lymphome T de l'adulte •Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal, T associé à une entéropathie, T hépatosplénique, T sous cutané de type panniculite Mycosis fungoïdes, à grandes cellules anaplasiques primitif cutané, T gamma delta primitif cutané, T CD8+ cytotoxique agressif épidermotrope, primitif cutané, T périphérique, T angioimmunoblastique, à grandes cellules anaplasiques ALK+ •Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK, de Sézary, lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés Papulose lymphomatoïde
<p><u>Lymphomes de Hodgkin</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> •Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire, classique, classique scléro-nodulaire, classique riche en lymphocytes, classique à cellularité mixte, classique en déplétion lymphoïde
<p><u>Syndromes lymphoprolifératifs post transplantation (PTLD)</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> •PTLD de type hyperplasie plasmocytaire, de type mononucléose infectieuse, de type polymorphe, de type monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK), de type lymphome de Hodgkin

Chapitre 2 :

Les lymphomes non hodgkiniens

1. Définition :

Les lymphomes non hodgkiniens constituent un groupe de nombreuses maladies lymphoprolifératives différant par l'apparence de leurs cellules quand elles sont examinées au microscope, leur mode de développement et leur impact sur l'organisme.

- Un lymphome non hodgkinien apparaît le plus souvent dans un groupe de ganglions lymphatiques (lymphome ganglionnaire) ou, plus rarement, dans un autre organe comme l'estomac, l'intestin, la peau ou le cerveau (lymphome extra-ganglionnaire). Il peut se propager, par le système lymphatique ou le système sanguin, à n'importe quel tissu ou organe. Les LNH sont définis par le type de cellules impliquées (lymphocytes B ou lymphocytes T), la vitesse d'évolution de la tumeur (le grade) et l'extension du lymphome dans le corps (le stade). En fonction du grade, on distingue notamment deux groupes de lymphomes non hodgkiniens : (Drouet et al, 2010)
- Les lymphomes indolents à évolution lente
- Les lymphomes agressifs à évolution rapide.

2. Epidémiologie :

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

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

3. Facteurs de risque des LNH :

Les causes précises de ces maladies sont inconnues, néanmoins on retient un certain nombre de facteurs de risque, dont certains sont spécifiques à des types particuliers de LNH :

- L'immunodépression, congénitale ou acquise (infection par le virus de l'immunodéficience humaine, transplantation d'organes...)
- Certaines maladies du système immunitaires : syndrome de Gougerot-Sjögren (lymphome de MALT des glandes salivaires), thyroïdite de Hashimoto (lymphome

thyroïdien), polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, sarcoïdose, maladie coeliaque (lymphomes intestinaux) ; (Wang et al, 2015)

- Certaines infections : comme *Helicobacter pylori* (lymphome de MALT, gastrique), *Campylobacter jejuni* (lymphome de MALT intestinal), *Chlamydia psittaci* (lymphome de MALT orbitaire), *Borrelia burgdorferi* (lymphome de MALT cutané), virus de l'hépatite C (lymphome de MALT splénique), virus T-lymphotropique humain (HTLV) -1 (lymphome leucémique à cellules T), virus d'Epstein Barr (lymphome de Burkitt et lymphomes T/NK centro-faciaux), l'herpès virus humain type 8 (lymphome des cavités séreuses) (Hjalgrim et Engels, 2008)

Tableau 02 : Rôles des agents infectieux. (Zykova et al, 2018)

Agent infectieux	Type de lymphome	Rôle (effet)
Le Virus d'Epstein-Barr (l'EBV)	Lymphomes de Burkitt, Lymphomes T/NK, Lymphome de Hodgkin.	Impliqué dans les lymphoproliférations au cours des déficits immunitaires congénitaux (syndrome de Purtillo) ou acquis (sida, transplantation), Rôle direct
Le human T-cell leukemia virus-1 (l'HTLV-1)	Leucémie-lymphome T de l'adulte (ATL).	Le virus ne comporte aucun oncogène et n'a pas de site d'intégration préférentiel. Son pouvoir leucémogène est lié à des protéines de régulation, en particulier Tax, qui stimule la transcription de gènes viraux mais également de nombreux gènes cellulaires, Rôle direct
Le virus humain herpès 8 (HHV-8)	Lymphomes primitifs des séreuses	Rôle direct
Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	Lymphomes B agressifs, de type Burkitt ou à grandes cellules.	Rôle indirect

Le virus de l'hépatite C (VHC)	Lymphomes B (en particulier les lymphomes de type lymphoplasmocytaire)	C'est le principal facteur étiologique des cryoglobulinémies mixtes de type II, vascularites systémiques avec une cryoglobuline composée d'un mélange d'IgG polyclonales et d'une IgM monoclonale à activité anti-IgG, Rôle indirect
La bactérie Helicobacter pylori (H. pylori) :	Lymphome MALT	L'infection chronique de l'estomac par H. pylori entraîne le développement local d'une gastrite avec la présence d'un infiltrat de tissu lymphoïde particulier de type MALT (mucosa associated lymphoid tissue). Si l'infection persiste cette hyperplasie lymphoïde peut évoluer vers un lymphome de bas grade, lui-même pouvant se transformer éventuellement en lymphome de haut grade, Rôle indirect

- Exposition aux radiations ionisantes :
- Exposition à des toxiques chimiques : certains solvants, le benzène, la dioxine, certains herbicides et pesticides comme les organochlorés, organophosphorés, carbamates, phénoxy-herbicides, avec des niveaux de présomption causale variables (Lasfargues, 2017).
- Facteurs génétiques : principalement les translocations chromosomiques. Tab03 et Tab04

Tableau 03 : Translocations chromosomiques impliquant les gènes des récepteurs aux antigènes. (Minakata et al, 2018)

Translocation	Gènes impliqués	Type de lymphome
t(8;14) (q24;q32) et ses variantes t(2;8) et t(8;22)	le gène c-myc juxtaposé en 8q24 aux gènes des chaînes lourdes ou légères des Ig.	dans 100 % des lymphomes de Burkitt

La t(11;14) (q13;q32)	les gènes des Ig juxtaposés au locus bcl-1, une région d'ADN codant pour la cycline D1.	lymphomes du manteau, et occasionnellement dans des tumeurs lymphoïdes B
La t(14;18) (q32;q21)	fusion des gènes des Ig au gène bcl-2.	90 % des lymphomes folliculaires et 20 % des lymphomes B à grandes cellules
Translocations au niveau des chromosomes (chr 2, 4, 11).	les gènes d'Ig, ou d'autres gènes sur différents chromosomes (chr 2, 4, 11).	30 à 40 % des lymphomes B diffus à grandes cellules.

Tableau 04 : Translocations chromosomiques avec gènes de fusion. (Lefebvre et al, 2016)

Translocation	Gènes impliqués	Types de lymphome
t(2;5) (p23;q35)	le gène de la nucléophosmine (NPM) (sur le chromosome 5) est juxtaposé à celui de la tyrosine kinase ALK (sur le chromosome 2), aboutissant à une protéine hybride constituée de la région N-terminale de NPM fusionnée au domaine catalytique de ALK.	lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+, phénotype T.
t(11;18) (q21;q21)	fusion entre le gène API2, un inhibiteur de l'apoptose (sur le chromosome 11) et le gène MLT (sur le chromosome 18).	lymphomes de MALT de bas grade à caryotype anormal.

4. Classification :

4.1. Les lymphomes B :

Les lymphomes B sont divisés en deux grands groupes : ceux qui se développent à partir des précurseurs lymphoïdes B (ce sont les lymphomes et leucémies B lymphoblastiques), et les proliférations dérivées des lymphocytes B périphériques.

Pour

les lymphocytes B, une migration se produit de la moelle osseuse vers les organes lymphoïdes périphériques, siège de la réponse immune dépendante de l'antigène : cette maturation s'accompagne de modifications morphologiques, de l'acquisition d'antigènes de différenciation regroupés selon leur « cluster de différenciation » ou CD (en particulier le CD20), et de leur capacité à synthétiser les immunoglobulines (Russano de Paiva et al, 2009).

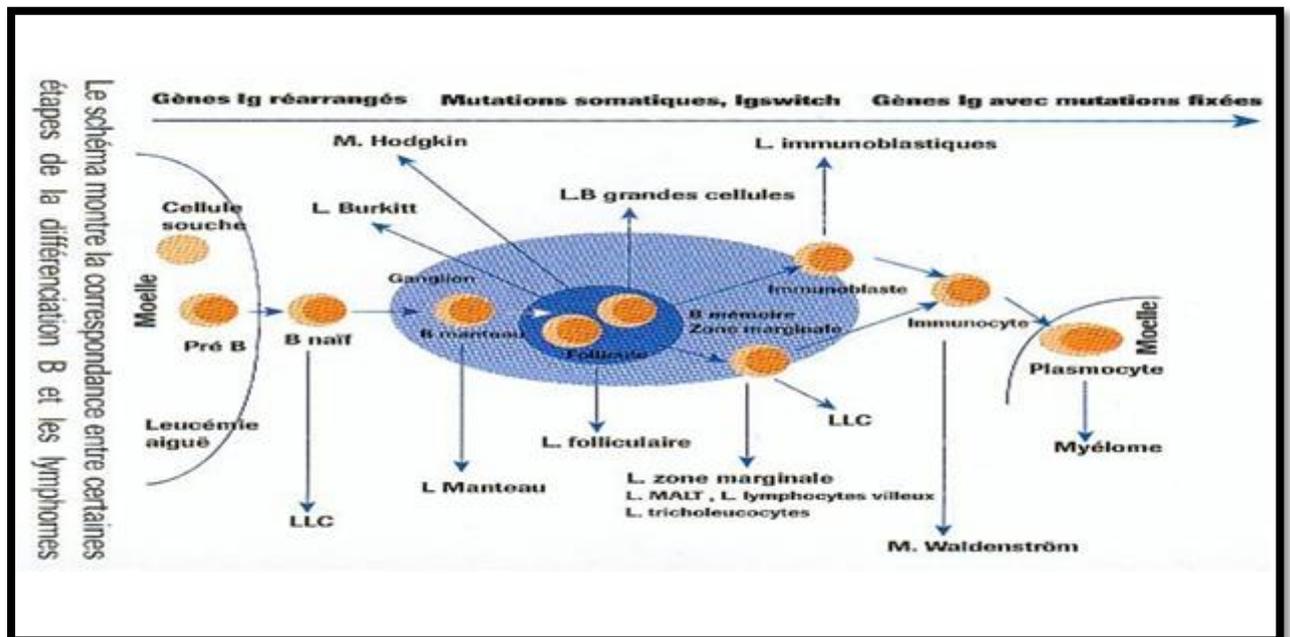


Figure 03 : Etapes de différenciation des lymphocytes B.(Haferlach et al, 2013)

Tableau 05 : Classification des lymphomes B. (Russano de Paiva et al, 2009)

Les lymphomes B

Lymphomes à précurseurs des cellules B

- Leucémie-lymphome lymphoblastique à précurseurs des cellules B

Lymphomes à cellules B matures

- Lymphome folliculaire
- Lymphome à cellules du manteau
- Lymphome diffus à grandes cellules B
- Lymphome médiastinal à grandes cellules B
- Lymphome de Burkitt
- Lymphomes de la zone marginale
- Extraganglionnaire à cellules B de la zone marginale du MALT
- A cellules B de la zone marginale splénique
- Ganglionnaire de la zone marginale
- Lymphome lymphoplasmocytaire

4.2. Les lymphomes T :

Les lymphomes T sont un ensemble hétérogène d'hémopathies dérivant des lymphocytes T. Leur classification a été révisée par l'OMS en 2016. Elle est basée sur des données cliniques, morphologiques, immunophénotypiques et moléculaires (Lancesseur et Bellal, 2017).

Tableau 06 : Classification des lymphomes T (Russano de Paiva et al. 2009).

Les lymphomes T

Lymphomes à précurseurs des cellules T

- Lymphome lymphoblastique à précurseurs des cellules T

Lymphomes à cellules T matures

- Lymphome à cellules T adultes
- Lymphome anaplasique à grandes cellules
- Lymphome cutané à cellules T
- Lymphomes T périphériques :
 - Lymphome T sous-cutané à type de panniculite
 - Lymphome T hépatosplénique gamma-delta
 - Lymphome T intestinal de type entéropathique
 - Lymphome T extraganglionnaire de type nasal
 - Lymphome T angioimmunoblastique
 - Lymphome T périphérique, non spécifié

4.3. Mécanismes physiopathologiques :

4.3.1. Lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB)

Lors de la maturation d'affinité des lymphocytes B, au niveau du follicule lymphoïde secondaire, des événements oncogéniques ciblant des lymphocytes B en voie d'apoptose peuvent aboutir à l'émergence d'un clone constitué d'énormes cellules multinucléées, « les cellules de Sternberg », dont la présence définit la maladie de Hodgkin.

Cependant l'activation du gène *bcl-6*, oncogène indispensable à la formation des follicules lymphoïdes, peut aboutir à une prolifération monoclonale B caractérisant la forme la plus fréquente des lymphomes non Hodgkiniens (LNH), « le lymphome diffus à grandes cellules B ».

Les LDGCB ont une évolution agressive. Ils se définissent par la perte de l'architecture ganglionnaire normale du fait de la prolifération clonale de lymphocytes B, de grande taille, centro-blastique.

La génétique des LDGCB n'est pas univoque. Une translocation $t(14;18)$ impliquant *bcl-2* s'observe dans 20 à 30% des cas, indiquant la possibilité d'un processus identique à celui des

lymphomes folliculaires. Un réarrangement du gène Myc est possible. L'anomalie la plus fréquente (30 à 40% des cas) concerne le chromosome 3, au niveau du gène bcl-6 qui se trouve associé soit avec un locus de gène d'immunoglobuline, soit avec un autre partenaire. L'expression de bcl-6 et la protéine BCL6 exprimée par les lymphocytes B du centre germinatif. Cette dernière agit comme suppresseur de la transcription de différents gènes cibles dont le principal est p53, gène du cycle cellulaire et de l'apoptose (Molina et al, 2011).

En effet, sur le plan cytogénétique, une translocation t (14;18) est souvent mise en évidence. Les LDGCB intravasculaire et surtout le lymphome des séreuses sont dépourvus de marqueurs lymphoïdes (CD20-, CD79a-) en dehors des immunoglobulines et de CD30 (Zhang et al, 2011).

4.3.2. Lymphome folliculaire

Au cours de la lymphopoïèse B, et lors des processus de réarrangement des gènes codant pour les immunoglobulines, une translocation t(14;18) mettant en contact le locus IGH avec le gène bcl-2, peut constituer un premier événement oncogénique favorisant le développement ultérieur d'un lymphome folliculaire (Ferland et al, 2010).

En effet ce lymphome a une évolution lente et est caractérisé essentiellement par la présence de lymphocytes murs à noyau encochés, une localisation mésentérique et des marqueurs CD19+ CD5- CD10+ (Bordessoule, 2016).

4.3.3. Lymphome de la zone marginale

Les lymphomes de la zone marginale dérivent de lymphocytes B de la zone dite marginale qui entoure le follicule, principalement au niveau de la rate, également au niveau des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses, à l'origine des lymphomes du MALT («Mucosae associated lymphoid tissue») (Ferland et al. 2010).

En effet, ce type de lymphome est caractérisé par la présence d'une splénomégalie, d'IgM monoclonale et parfois un anticoagulant circulant, de lymphocytes à noyaux nucléolés irréguliers et cytoplasme « vilieux » et des marqueurs CD19+ CD5-CD23- CD10- (Bordessoule, 2016).

4.3.4. Lymphome de Burkitt

Le lymphome de Burkitt (et la LAL B de type Burkitt) résulte de la prolifération d'un lymphocyte B mature. Son développement implique l'oncogène c-myc et, pour certaines formes, le virus d'Epstein Barr. Le lymphome de Burkitt est de phénotype B avec expression d'une IgM

de surface et de l'antigène CD10. Ce lymphome est caractérisé par une translocation t(8;14) ou une variante t(2;8) ou t(8;22) (Ferland et al, 2010).

4.3.5. Lymphome du manteau

Le lymphome du manteau dérive de lymphocytes B de la zone dite du manteau qui constitue, avec le centre germinatif, le follicule lymphoïde secondaire. Il est dû à la prolifération clonale de lymphocytes B CD5+ portant habituellement une translocation t(11;14) (Ferland et al, 2010).

Ses cellules tumorales expriment les marqueurs CD20, CD5, IgD, BCL2, la cycline D1 et Sox 11 et sont habituellement négatives pour CD10, BCL6 et CD23. Des phénotypes aberrants associant une négativité de CD5 ou une expression de CD10 et BCL6 ou une expression de CD23 ont été décrits possible dans 5 à 18 % des cas pouvant entraîner des erreurs diagnostiques. Les formes CD10+ ont plus souvent une architecture diffuse, une variante blastoïde ou pléomorphe, une expression de BCL6 (Guenzi et al, 2019).

4.3.6. Lymphome anaplasique

Les lymphomes anaplasiques sont typiquement à grandes cellules CD3-, CD30+ et expriment la tyrosine kinase ALK (anaplastic associated kinase) suite à une translocation t(2;5) (p23;q35) (Barroil et al, 2018).

Chapitre 3 :

Diagnostic et traitement des lymphomes non hodgkiniens

4.4.Diagnostic

1.1. Bilan initial

Le bilan initial est basé sur :

- a) L'interrogatoire et l'examen clinique : cela inclut (Gisselbrecht, 2009)
- Les antécédents : personnels (maladies auto-immunes, traitement immunosuppresseurs, autre cancer qui peut favoriser l'apparition d'un lymphome, antécédents d'hépatite virale, antécédents pouvant retentir sur la tolérance du traitement) et familiaux.
 - Apparition clinique et état général : le retentissement de la maladie sur l'activité est mesuré grâce à une échelle semi quantitative simple et reproductible « l'ECOG ».

Tableau 07 : Echelle ECOG/OMS.(Doyle et al, 2003)

- 0 Activité normale. Pas de limitations.
- 1 Présence de symptômes mais poursuite d'une activité ambulatoire. Limité mais capable de se déplacer seul et de produire un travail léger.
- 2 Incapacité de travailler. Alitement dans la journée mais de moins de 50% du tps. Capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger.
- 3 Alitements plus de 50% de la journée. Limitation pour s'occuper de soi-même, symptomatique, limité au lit ou au fauteuil davantage que 50 % du temps éveillé.
- 4 Alitement permanent .Nécessité d'une aide permanente. Complètement dépendant. Totalement confiné au lit. Peut nécessiter une hospitalisation.

- La recherche des signes généraux classiques : parmi les caractéristiques significatives
 - La fièvre : supérieure à 38° pendant plus d'une semaine
 - Amaigrissement : plus de 10% du corps dans les six derniers mois
 - Sueurs nocturnes : obligeant le malade à se changer.
- Examen clinique et recherche des signes de diffusion de la maladie : Concerne les localisations accessibles à l'examen :
 - Aires ganglionnaires superficielles : tous les ganglions palpés sont mesurés, ceux dont le diamètre 1cm sont considérés comme atteints

- Taille du foie
- Taille de la rate : une rate palpée est considérée comme atteinte
- Examen de la cavité buccale et de l'anneau de Waldeyer
- Examen de la peau et du cuir chevelu
- Palpation des testicules.

b) Les examens complémentaires : (Tilly, 2009)

- Les examens biologiques

- L'hémogramme : pour chercher une anémie, une thrombopénie ou des cellules lymphomateuses circulantes
- La vitesse de sédimentation : sa valeur pronostique est moindre que dans le lymphome de Hodgkin
- L'ionogramme : créatinémie, uricémie, retentissement fonctionnel dans les lymphome de haut grade de malignité
- Bilan biologique hépatique :
- Electrophorèse des protéines et albuminémie (reflet du retentissement de la maladie sur l'état nutritionnel)
- Taux sérique des LDH : élément important du pronostic de tous les types de lymphome de même que le taux de bêta2- microglobuline
- Sérologie VIH et sérologie de l'hépatite C et B.

- Ponction ganglionnaire

Lors d'adénopathie périphérique pathologique, la ponction effectuée permet d'orienter le diagnostic (lymphome, métastase, infection). (Varet, 2012)

- Biopsie ganglionnaire : le diagnostic est confirmé par l'analyse anatomopathologique de la biopsie scannoguidée du site atteint. (Varet, 2012)

- TEP : son intérêt au niveau du bilan initial d'un patient atteint d'un lymphome non hodgkinien est de constituer un examen de base auquel les examens ultérieurs pourront être comparés dans l'optique d'évaluer la réponse au traitement. La TEP au [18 F]-fluorodésoxyglucose (FDG) couplée au scanner s'est imposée d'une grande utilité afin de déterminer l'extension initiale. L'intérêt est en effet de faire la distinction entre tumeur active (l'avidité des cellules lymphomateuses pour le FDG) et masse fibreuse. Cet examen permet également de découvrir des atteintes non visibles aux explorations conventionnelles, comme par exemple au niveau osseux. (Opsomer et al, 2016)

1.2.Diagnostic positif

Le diagnostic des LNH repose sur une étude histologique des ganglions ou du tissu tumoral atteint, la biopsie chirurgicale permet en effet :

- Une étude histologique standard et des techniques immunologiques
- Une étude cytologique après apposition ganglionnaire sur lame
- Une étude cytogénétique

Ces examens permettent donc de détecter des marqueurs spécifiques à certains types de lymphomes.(Gisselbrech, 2009)

Tableau 08 : Immunophénotypes typiques des LNH communs. (Goldman et Masson, 2015)

Lymphomes	CD20	CD3	CD10	CD5	CD23	Autres
Lymphocytaire a petits lymphocytes	+	-	-	+	+	
Lymphoplasmocytaire	+	-	-	-	-	Ig cytoplasmiques
Extra ganglionnaire de la zone marginale du MALT	+	-	-	-	-	
Zone marginale ganglionnaire	+	-	-	-	-	
Folliculaire	+	-	+	-		
Des cellules du manteau	+		-	+	-	Cycline D1+
Diffus a grands lymphocytes B	+	-				

Médiastinal a grands lymphocytes B	+	-			
De Burkitt	+	-	+	-	Tdt-
Lymphoblastique a précurseurs de lymphocytes T	-	+/-			Tdt+, CD1a+/-, CD7+
Anaplasique a grands lymphocytes T	-	+/-			CD30+, CD15-, EMA+, ALK+
Périphérique a lymphocytes T	-	+/-			Autres marqueur T commun, variable

1.3.Diagnostic différentiel

Sur le plan cliniques, les adénopathies superficielles peuvent évoquer plusieurs pistes de diagnostic : lymphome malin, métastase d'un cancer, une pathologie virale (mononucléose infectieuse, poly-adénopathie liée au VIH, la rubéole...) ou non (tuberculose, toxoplasmose, chlamydie...), sarcoïdose ou autre pathologie. Pour une meilleure précision, un bilan biologique simple (VS, NFP, sérologie), radiographique et une biopsie sont nécessaires.

En outre, sur le plan anatomopathologique, un diagnostic différentiel entre certains carcinomes indifférenciés et les lymphomes anaplasiques a grandes cellules doit être effectué grâce aux études immuno-histologiques qui permettent de rattacher la prolifération maligne a une pathologie lymphomateuse. (Salles, 2011)

2. Eléments de pronostic

Ces éléments permettent de choisir les modalités du traitement en association avec les caractéristiques anatomopathologiques et le terrain.(Varet, 2012)

Le facteur pronostique est défini selon plusieurs déterminants :

- l'âge du patient,
- le score immunohistochimique dont le score de Hans,
- le bilan d'extension de la maladie (les stades III et IV sont de mauvais pronostic),
- le taux de LDH.

L'index pronostique international (IPI) tient compte de cinq variables pré thérapeutiques (âge, nombre de localisations extra ganglionnaires, stade, indice de performance et taux de LDH),

permettant de déterminer le pronostic du malade et le traitement administré. Quatre groupes IPI sont définis de la sorte :

- faible risque (0 facteur),
- faible risque intermédiaire (1 facteur),
- haut risque intermédiaire (2 facteurs),
- haut risque (3 facteurs ou plus).

Les trois dernières variables permettent de déterminer le traitement à proposer au patient qu'il soit âgé de moins ou plus de 60 ans, c'est l'IPI adapté à l'âge (age-adjusted international prognostic index [aaIPI]). La survie est inversement corrélée au score IPI. (Opsomer et al, 2016)

Tableau 09 : Classification d'Ann Arbor.

Stades	Localisation
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire
II	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme
III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
IV	Atteinte d'un ou plusieurs viscères (moelle osseuse, poumon, foie...)

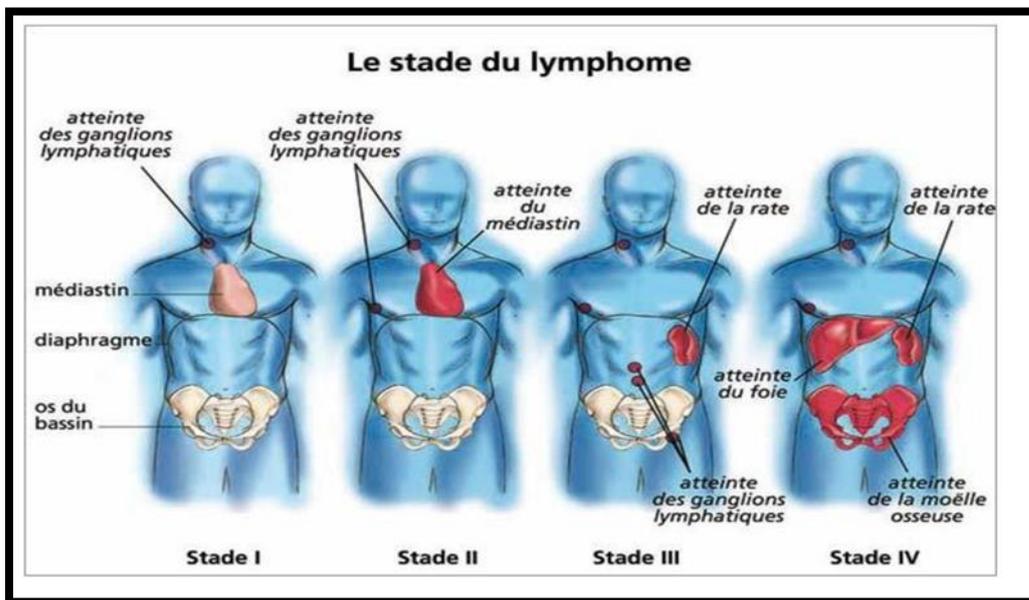


Figure 04 : schéma représentant les différents stades des lymphomes.

Tableau 10 : Facteurs pronostiques du score IPI.

Facteurs pronostiques défavorables

Âge	≥ 60 ans
Localisations extraganglionnaires	≥ 2

Stade d'Ann Arbor	>2
Taux sérique de LDH	> normale
Indice de performance selon l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG)	≥

3. Traitement :

Les options thérapeutiques sont définies en fonction de l'histologie, du stade de la maladie, de l'état général et de l'avis du patient. Le traitement de référence – adapté selon l'état général et l'âge du patient – repose sur une immunochimiothérapie et l'autogreffe de CSP (cellules souches périphériques). Chez les patients de moins de 60 ans porteurs d'une maladie de bon pronostic (aaPI = 0), l'immunopolychimio- thérapie est le traitement de référence (Opsomer et al, 2016).

3.1.La radiothérapie :

La radiothérapie peut être indiquée comme traitement exclusif chez les patients atteints de lymphome indolent localisé et chez les patients atteints de lymphome localisé agressif ne pouvant pas recevoir de chimiothérapie en raison de maladies associées. Dans la majorité des cas, la radiothérapie est réalisée comme traitement de consolidation sur les masses ganglionnaires de plus de 5 cm (bulk) après la polychimiothérapie des lymphomes agressifs localisés ou diffus. La radiothérapie a également une place dans le traitement des lymphomes réfractaires ou récidivants.(Barillot et al, 2016)

3.2.La chimiothérapie :

Selon le type et le stade du LNH, on peut administrer seulement une chimiothérapie ou l'associer à une radiothérapie ou à d'autres médicaments comme des médicaments immunothérapeutiques ou ciblés ou des corticostéroïdes comme la dexaméthasone (Decadron, Dexasone) et la méthylprednisolone (Medrol)). La chimiothérapie est habituellement un traitement systémique mais peut aussi être un traitement régional.

On associe souvent les agents chimiothérapeutiques suivants pour traiter le LNH : cyclophosphamide (Cytosan, Procytox), bendamustine (Treanda), chlorambucil (Leukeran), ifosfamide (Ifex), fludarabine (Fludara), cladribine (Leustatin), vincristine (Oncovin), cisplatine (Platinol AQ), méthotrexate, cytarabine (Cytosar, Ara-C), doxorubicine (Adriamycin), pentostatine (déoxycorymbine, Nipent), gemcitabine (Gemzar), mitoxantrone (Novantrone), étoposide (Vepesid, VP-16).

Les associations d'agents chimiothérapeutiques les plus fréquemment employées comme traitement du LNH sont les suivantes :

- CHOP – cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone
- R-CHOP – CHOP avec rituximab (Rituxan)
- CVP – cyclophosphamide, vincristine et prednisone
- R-CVP – CVP avec rituximab
- FND – fludarabine, mitoxantrone et dexaméthasone
- hyper-CVAD – cyclophosphamide, vincristine, doxorubicine, dexaméthasone, méthotrexate et cytarabine
- MACOP-B – méthotrexate, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone et bléomycine (Blenoxane)
- GDP – gemcitabine, dexaméthasone et cisplatine
- DHAP – dexaméthasone, cytarabine et cisplatine
- EPOCH – étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide et doxorubicine
- ESHAP – étoposide, méthylprednisolone, cytarabine et cisplatine
- ICE – ifosfamide, carboplatine (Paraplatin, Paraplatin AQ) et étoposide
- DICE – ICE avec dexaméthasone.

(Faber et al, 2013)

3.3.La radio immunothérapie :

La radio-immunothérapie (RIT) constitue, une alternative thérapeutique innovante dans la prise en charge de certaines formes de lymphomes non hodgkiniens (LNH). Par exemple le Zevalin® (Bayer Schering Pharma) marqué à l'yttrium 90 (90Y) utilisé pour le traitement des patients adultes atteints d'un LNH à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab. (Rizzo-Padoin, 2008)

3.4.La greffe de CSH

On trouve les cellules souches dans la moelle osseuse, la circulation sanguine et le cordon ombilical. Lors d'une greffe de cellules souches, on administre une chimiothérapie à forte dose ou on fait une irradiation corporelle totale pour détruire toutes les cellules dans la moelle osseuse. Cela comprend les cellules saines et les cellules du lymphome. À la suite de la chimiothérapie à forte dose, on donne des cellules souches saines pour remplacer celles qui ont été détruites dans la moelle osseuse. On peut avoir recours à la greffe de cellules souches pour traiter le LNH si :

- il s'agit d'un LNH à risque élevé qui est en rémission après le traitement;
- il réapparaît après le traitement (LNH récidivant);

- il est réfractaire, c'est-à-dire que les traitements ont cessé d'être efficaces.

On peut avoir recours aux types de greffes de cellules souches qui suivent pour traiter le LNH : l'autogreffe, l'allogreffe et la greffe d'intensité réduite.

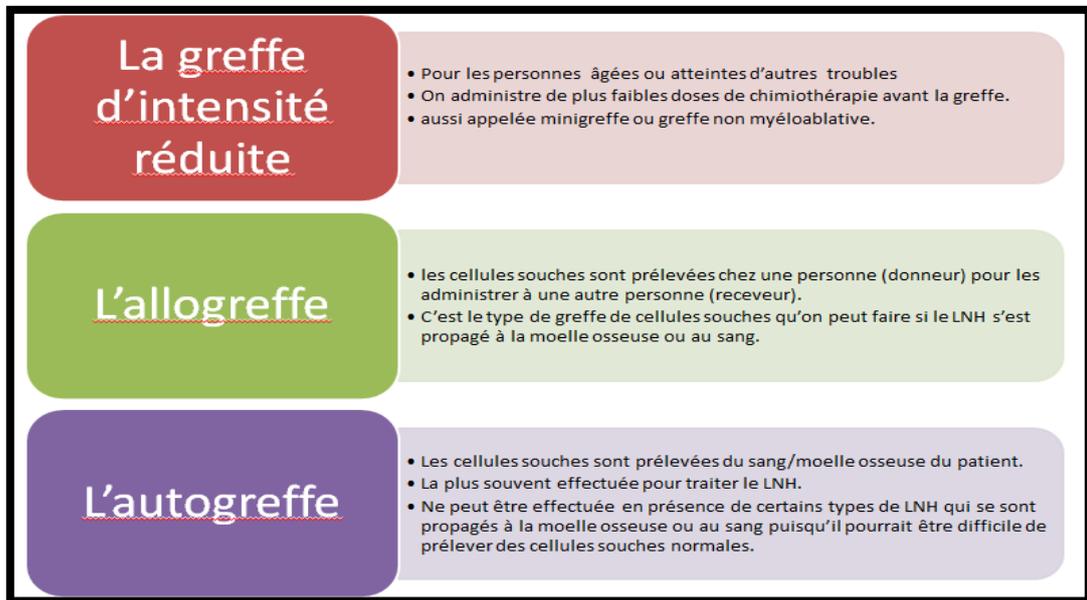


Figure 05 : Types de greffes de cellules souches pour traiter les LNH.

Remarque :

Les tableaux suivants résument les traitements des principaux LNH retrouvés au niveau du CHU Constantine

Tableau 11 : Traitement des lymphomes folliculaires. (Rigacci et al, 2012) ; (Colombat et al, 2012)

<u>INDICATIONS :</u>	<u>PROTOCOLES :</u>
1ere ligne faible masse	Mabthera monothérapie
1ère ligne forte masse sujet < 70 ans	R CHOP + R entretien
1ère ligne forte masse sujet > 70 ans	R mini CHVP
1ère ligne forte masse sujet vulnérable R	R CVP
rechute sujet < 65 ans	R DHAOX
Rechute sujets > 65 ans si pas de R en 1ere ligne	R CHOP + R entretien

Rechute sujets > 65 ans et > 6 mois après le dernier R	R- Bendamustine (70mg/m ² J1- J2)
Rechute sujets > 65 ans et < 6 mois après le dernier R	Bendamustine monothérapie (120mg/m ² J1- J2)

Tableau 12 : Traitement des lymphomes plasmocytaires. (Ansell et al, 2010) ;(Treon et al, 2009) ;(Leblond et al, 2013) ;(Schmidt et al, 2011)

Indications	Protocoles
1ère ligne < 70 ans	RF
1ère ligne < 70 ans	RCD
1ère ligne < 70 ans	R- CHOP
1ère ligne > 70 ans	R- CHL
1ère ligne > 70 ans	RCD
2ème ligne	R Bendamustine

Tableau 13 : Traitement du lymphome du manteau. (Friedberg et al, 2011) ; (Griffiths et al, 2011) ; (Horn et al, 2012) ; (Schmidt et al, 2011)

Indications	Protocoles
1ère ligne < 65 ans	R DHAC, collecte CSP, autogreffe
1ère ligne > 65 ans	R- CHOP + R entretien
1ère ligne > 65 ans et insuffisance cardiaque	RFC
1ère ligne > 80 ans	Protocole R- CLB ou R- mini- CHOP.
2ème ligne et +	R Bendamustine
2ème ligne et +	RFC
2ème ligne et +	Torisel
2ème ligne et +	R Gemox

1ère ligne patient non éligible au RBVD
 CHOP ou >65ans

Tableau 14 : Traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules. (Rigacci et al, 2010) ; (Gisselbrecht et al, 2012) ; (Récher et al, 2011)

Indications	Protocoles
1ère ligne < 60 ans IPI =0	R- CHOP
1ère ligne < 60 ans IPI > ou =1	R- ACVBP + CONSOLIDATION SELON LNH03- 07 (R HOLOXAN- VP13et ARAC)
1ère ligne > 60- 79 ans, IPI ≥ 1	R- CHOP
1ère ligne > 80 ans	R- mini- CHVP
2ème ligne	R- ICE ou R- DHAP
2ème ligne	R- DHAOX

Tableau 15 : Traitement du lymphome de la zone marginale. (Kang et al, 2012) ; (Else et al, 2012)

Indications	Protocoles
Forte masse : notamment grosse rate et <70 ans	Mabthera monothérapie
Forte masse : notamment grosse rate et <70 ans	R- CVP
MALT	Mabthera monothérapie
Si cytopénies auto-immunes	RCD

Partie pratique

Matériel et méthodes

1. Matériels et Méthodes :

Notre étude a été réalisée au niveau des services, d'hématologie et d'anatomopathologie du CHU Ibn Badis Constantine. Elle comporte deux parties, la première partie consiste en une étude épidémiologique sur les lymphomes non Hodgkiniens dans la région de Constantine. La deuxième partie consiste en une étude anatomopathologique de quelques exemples de ces lymphomes.

1.1. Etude épidémiologique :

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive sur 472 dossiers de patients hospitalisés au service d'hématologie sur une période de 4 ans (2018-2015).

- Critère d'inclusion :

Tout patient recruté au service d'hématologie et dont le diagnostic a confirmé une atteinte de lymphomes non hodgkinien (tout type confondu).

Le diagnostic de la maladie a été prouvé par différents examens de certitude à savoir des examens cliniques, biologiques, et anatomopathologiques (Histologie et IHC).

- Critère d'exclusion :

Tout patient atteint de lymphome de hodgkin ou autre hémopathie maligne.

Tout dossier incomplet.

- Recueil des données

Notre étude s'intéresse aux paramètres (voir annexes) :

- épidémiologiques : année, âge, sexe, wilaya d'origine, et profession.
- cliniques : les antécédents personnels (ATCD), la localisation des adénopathies (ADP) et localisation secondaire.
- biologiques : la formule de numération sanguine (FNS) et le taux de lactase déshydrogénase (LDH).
- histologiques : types histologiques et stade.
- l'extension de la maladie : le type de la tomодensitométrie (TDM) et le stade (selon la classification d'Ann Arbor).
- immunohistochimie (le phénotype B et T).
- le protocole de la chimiothérapie.

L'analyse des données a été réalisée à l'aide du tableur Excel.

1.2. Etude anatomopathologique :

L'étude anatomopathologique a été réalisée au service d'anatomopathologie du CHU Ibn Badis Constantine. Nous avons retenu deux échantillons de LNH un lymphome à cellules T et un lymphome à cellules B.

Les prélèvements parviennent au laboratoire dans le formol et la réalisation des lames histologiques se fait comme suit :

1^{ère} étape : se fait dans un automate est inclut :

- **la déshydratation** : les échantillons sont déshydratés dans 6 bains successifs d'éthanol : 50%, 60%, 70%, 80%, 90% et 100%. La durée de chaque bain est de 1h30min.
- **l'éclaircissement** : dans cette étape les échantillons sont passés dans 3 bains de xylène, la durée de chaque bain est 1h30min.
- **l'inclusion dans la paraffine fondue** : les échantillons sont mis dans deux bains successifs de paraffine chaude pendant 3h pour chacun.

2^{ème} étape, la préparation des blocs : les blocs de paraffine sont ensuite refroidis dans un congélateur à -60°C.

3^{ème} étape, réalisation des coupes d'épaisseur de 3µm à l'aide d'un microtome. Les coupes sont ensuite recueillies sur des lames de verre.

4^{ème} étape, coloration des lames : à hématoxyline-éosine (HE). Cette coloration se fait dans un automate où les lames sont traitées comme suit :

- **Déparaffinage** : dans un bain de xylène pendant 18 min.
- **Réhydratation des lames** : dans des bains d'alcool de degré décroissant (100%, 90%, 80%, 70%) chaque bain est de 18 min.
- **Rinçage des lames** avec de l'eau distillée.
- **Coloration** : les lames sont trempées dans un bain d'hématoxyline pendant 6 min puis dans un bain d'éosine pendant 3 min et rincer à l'eau.

5^{ème} étape : montage et lecture au microscope

Afin de procéder à l'étude des caractéristiques moléculaires des cellules tumorales nous avons réalisé une technique d'immunohistochimie. Cette dernière permet d'identifier et de localiser des antigènes tissulaires et cellulaires membranaires ou intra-cytoplasmiques.

Pour réaliser la technique d'immunohistochimie, on doit passer d'abord par les mêmes étapes de l'histologie jusqu'à l'obtention d'une coupe étalée sur une lame (les coupes sont de 1,5µm d'épaisseur).

Les étapes d'immunohistochimie citées ci-dessous commencent juste après que les lames sont déparaffinées et réhydratées, les coupes histologiques sont placées sur des lames silanisées. Elles sont émergées dans le xylène pur pendant 15 min pour éliminer l'excès de paraffine, réhydrater dans l'alcool 100% pendant 15 min et rincer à l'eau distillée pendant 10 min.

- **Démasquage** : afin de démasquer les antigènes membranaires, les lames sont placées dans des bacs contenant une solution de démasquage, pendant 40 minutes, au bain marie chauffé à 93C.
- **Rinçage** : les lames sont retirées du bain marie et après refroidissement, elles sont placées dans des bacs contenant de l'eau distillée pendant 5 min.
- Après séchage des lames, un cercle est dessiné autour de la zone fixée (zone spécifique de marquage sur la lame) avec un crayon hydrophobe, appelé Dako Pen. Cette étape a pour but de faciliter le dépôt de l'AC primaire.
- **Blocage des peroxydases** : les lames sont traitées, pendant 15 min, par une solution de peroxydase qui a pour effet d'inhiber l'activité des peroxydases endogènes tissulaires et qui peuvent altérer le marquage.
- **Rinçage** à l'eau distillée pendant 5min.
- **Marquage** : une solution d'anticorps primaire est appliquée sur la zone limitée par le Dakopen. Les anticorps utilisés sont : anti CD10, anti CD20, anti CD45, anti CD30, anti cycline D1, anti myéloperoxydase (anti MPO).
- Après **incubation** 30 min en obscurité, les lames sont rincées par une solution de TBS (Tris buffered saline) pendant 5 min.
- **Addition de l'anticorps secondaire** : une solution d'anticorps secondaire couplée à la peroxydase est appliquée sur la lame.
- **Révélation** : grâce au chromogène DAB (3,3'diaminobenzidine) pendant 8-10 min. L'activation enzymatique du chromogène génère un produit de réaction visible au niveau du site antigénique de couleur marrons.

- **Rinçage** a l'eau distillée.
- **Contre coloration** : avec l'hématoxyline pour colorer le cytoplasme.
- **Montage** (grâce à une solution de montage)
- **Observation au microscope.**

Résultats

2. Résultats :

2.1. Etude épidémiologique :

L'étude s'est portée sur 472 cas colligés au service d'hématologie du CHU Ben Badis Constantine sur une période de 4 ans, allant de Décembre 2018 jusqu'à Janvier 2015

2.1.1. Incidence des LNH :

En ce qui concerne les hémopathies malignes, le recrutement annuel se répartit au tour de : 101 et 130 cas /an, soit un nombre total de 472 cas. Parmi ces derniers, on a trouvé 237 cas de lymphomes (soit 50%) dont 70 cas sont des LNH (soit 15%) (Fig.06)

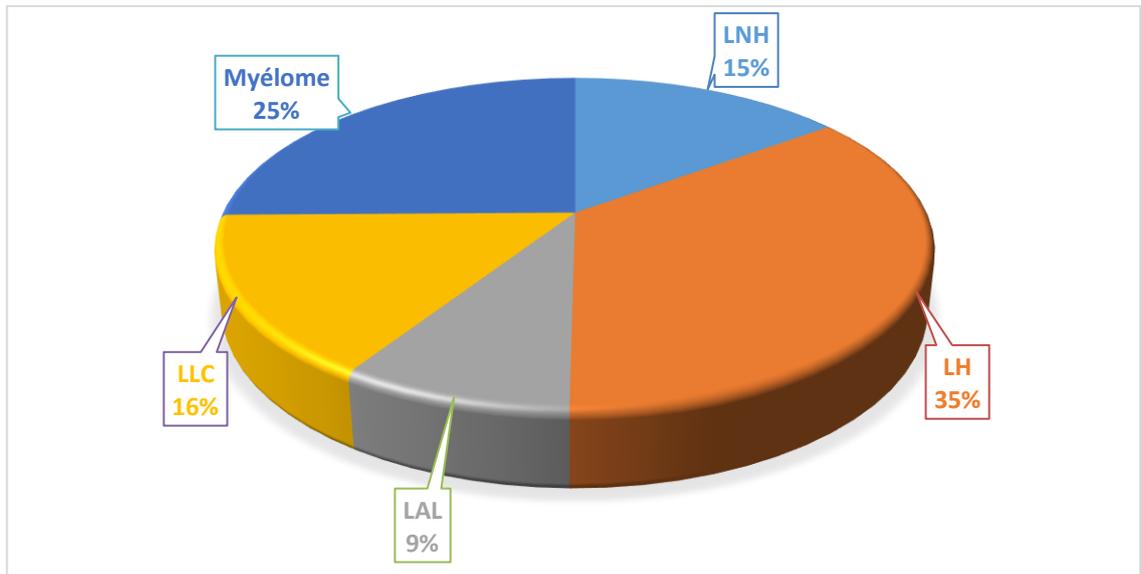


Figure 06 : Répartition des hémopathies malignes selon l'année

2.1.2. Répartition des patients selon les années :

La répartition des patients selon les années est représentée par la figure N°07. Nos résultats montrent que l'année 2016 enregistre le nombre de cas le plus élevé avec 39% (l'équivalent de 27 patients). Toutefois, le nombre de patients atteints de LNH est stable sur les années 2015, 2017, 2018, il varie entre 19 et 21%.

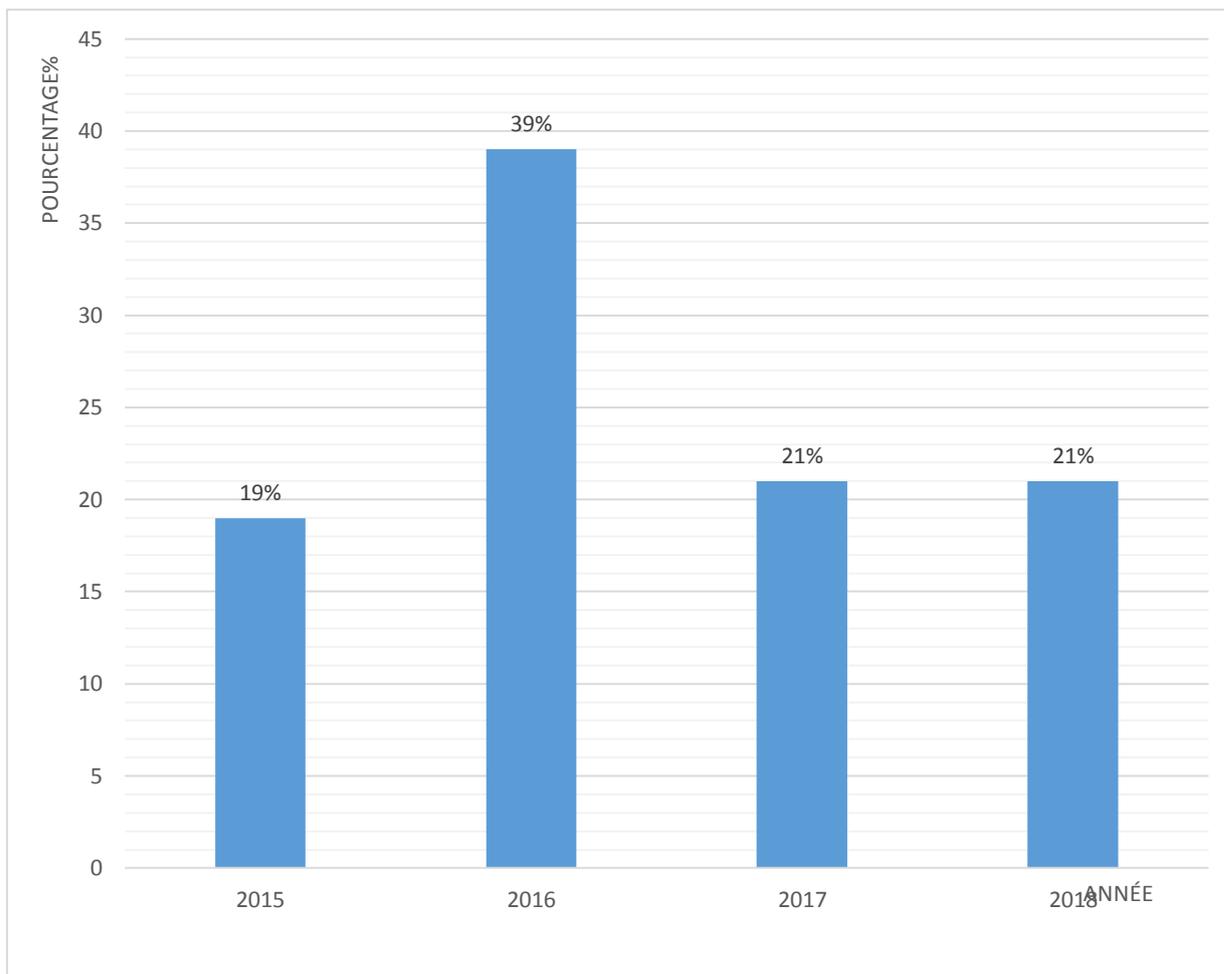


Figure 07 : Répartition des patients selon l'année

2.1.3. Répartition des patients selon l'origine géographique :

La répartition des patients selon la wilaya d'origine est représentée par la figure 08, on remarque que nos malades sont originaires de l'Est Algérien. La majorité des patients 38% (27 cas) sont de la wilaya de Constantine suivie par les wilayas de Mila avec 26%, Jijel avec 13%.

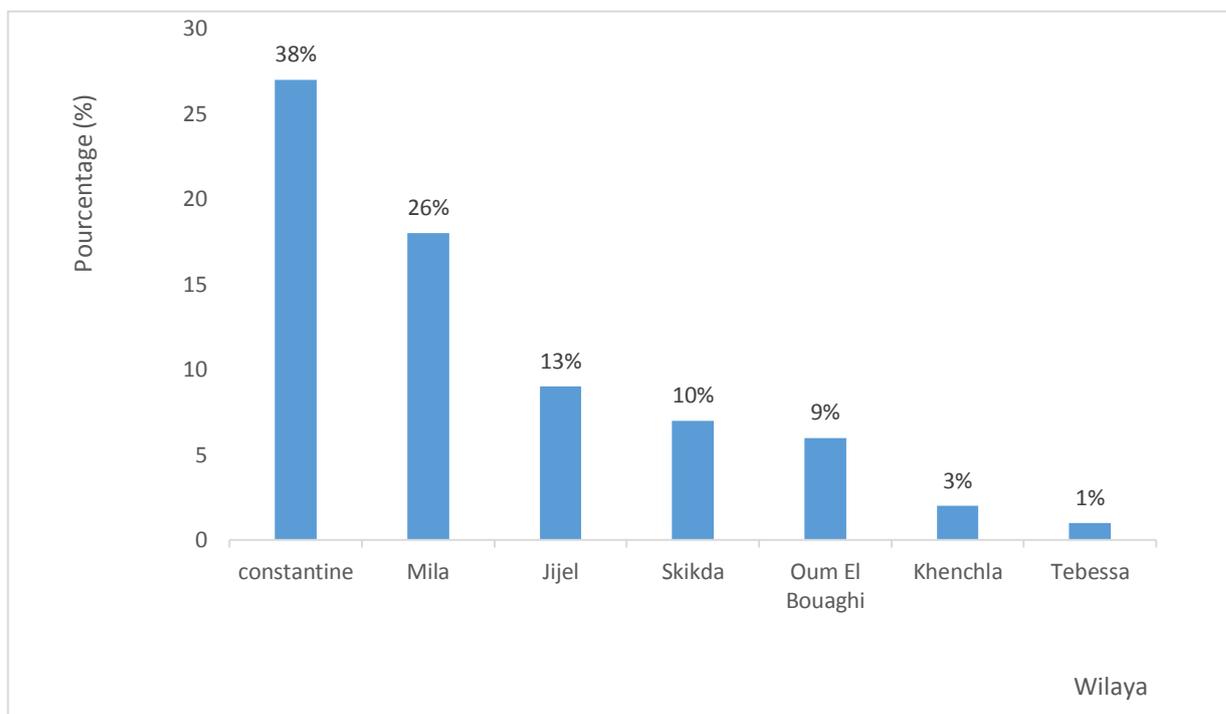


Figure 08 : Répartition des patients selon l'origine géographique

2.1.4. Répartition des patients selon le sexe :

Notre série montre une légère prédominance féminine avec 53% (37 cas) et 47% hommes (33 cas). (Fig09)

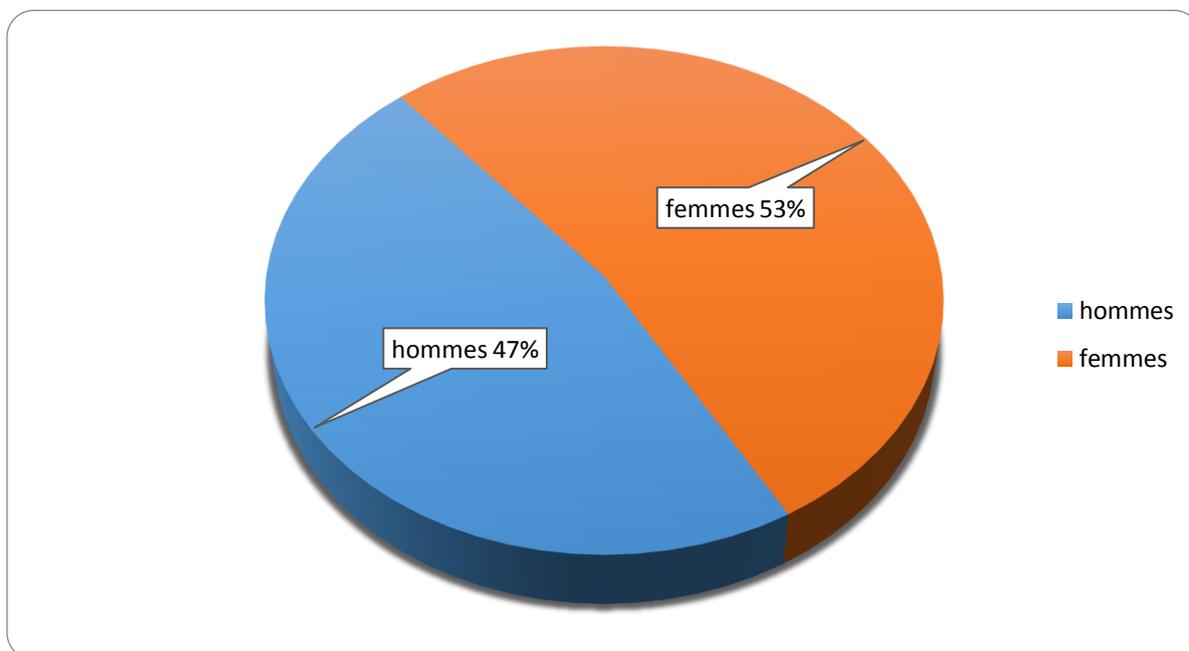


Figure 09 : Répartition des patients selon le sexe

2.1.5. Répartition des patients selon les tranches d'âge :

L'âge moyen de nos patients lors de leur recrutement au service d'hématologie est de 55,66 ans avec des extrêmes allant de 16 ans et de 82 ans.

La répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge montre que les LNH sont plus fréquents chez les sujets âgés de plus de 60 ans, soit 44% des cas, par contre, la tranche des malades âgés de moins de 20 ans ne constitue que 2% des cas (Fig10).

La population âgée de [40-60[ans représente 37%, tandis que la population âgée de [20-40[ans ne représente que 17%.

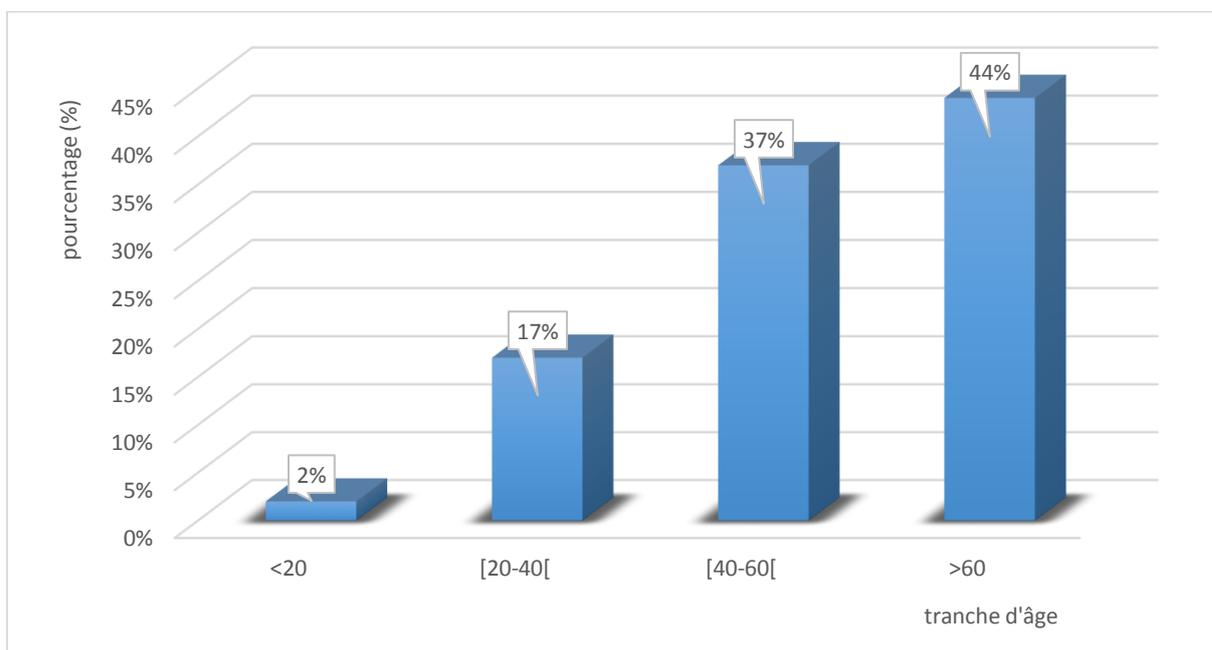


Figure10 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

2.1.6. Répartition des patients selon la profession :

Les patients ayant une profession représentent 47% du nombre total de la population, dont les professions cadres académiques représentent 14%, suivie par des chauffeurs et des agriculteurs (6%).

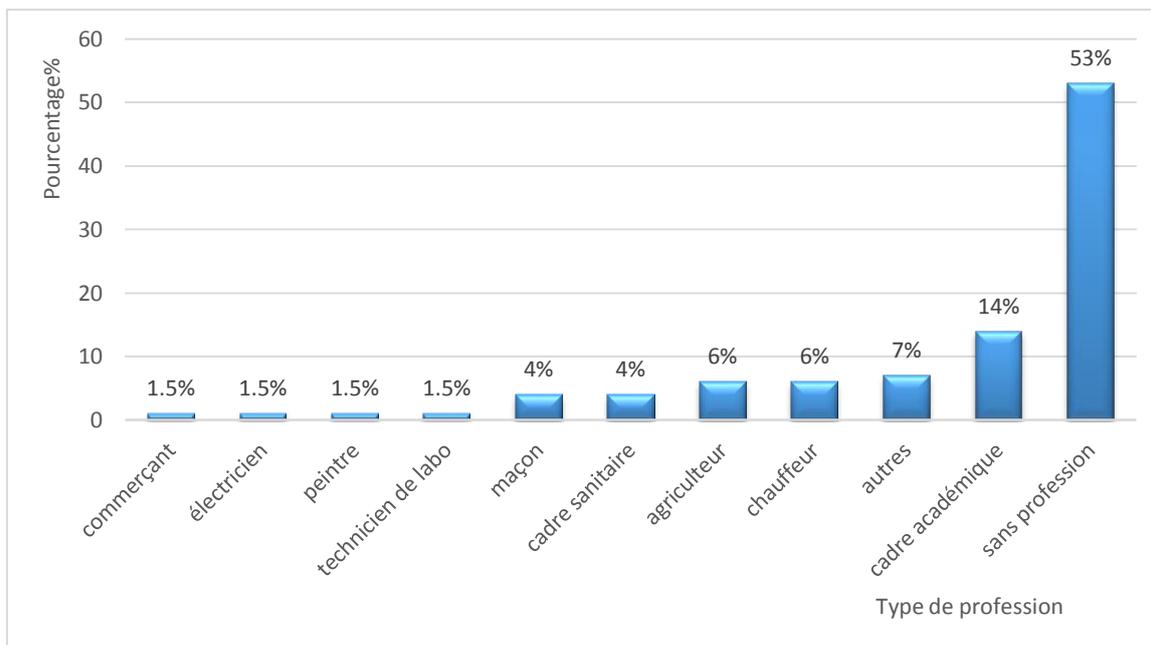


Figure 11 : Répartition des patients selon le type de profession

2.1.7. Répartition des patients selon la localisation des ADP :

Les circonstances de découverte étaient diverses dominées par les signes généraux sueurs, fièvre, amaigrissement, un syndrome anémique et des polyadénopathies. Pratiquement tous nos patients soit 94.29% présentaient des polyadénopathies.

L'observation de la répartition des patients selon la localisation des ADP montrée par la figure 12, montre que les atteintes cervicales (60%) et abdominales (47.14%) sont les plus abondantes.

On observe aussi, la présence des ADP axillaires et médiastinales chez 38.57% des cas. Les ADP inguinales ne représentent qu'un pourcentage de 24.28%, alors que les ADP sus claviculaires sont les moins fréquentes et sont présentes chez 7,14% des patients.

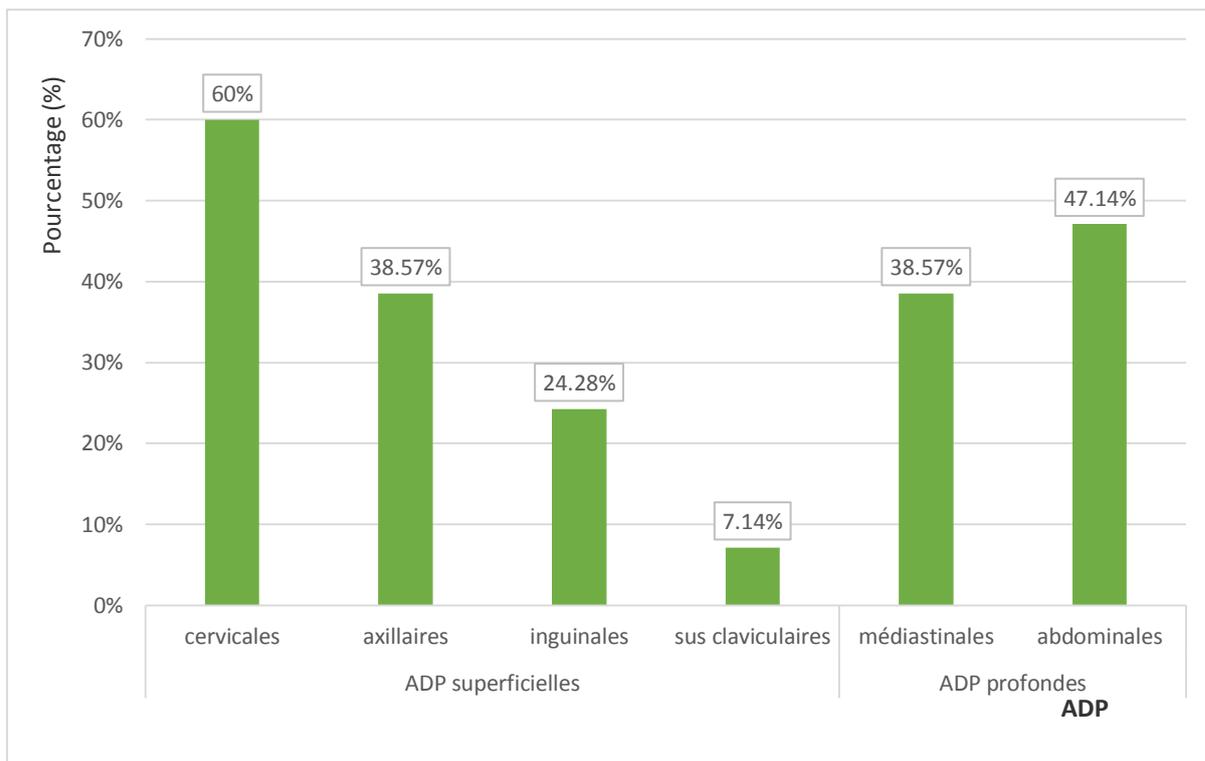


Figure 12 : Répartition des patients selon la localisation des ADP

2.1.8. Répartition des patients selon le stade clinique :

La détermination du stade clinique a été établie dans la majorité des cas, soit 74% (52 patients), et selon la classification d'Ann Arbor ; on a observé qu'il y a :

- Une prédominance du stade IV et III avec 32% et 28% des cas respectivement ;
- 07 patients en stade II soit 10%, et 03 patients en stade I (4%) ;
- 30 cas (soit 43%) développent des signes cliniques (ce qui est mentionné par la lettre B) dont 16 patients, (soit 23%) sont classés en Stade IVB et 10 patients (14%) sont classés en Stade III B.

Tableau 16 : Répartition de l'échantillon selon le stade (Classification d'Ann Arbor)

Stade	Stade I		Stade II		Stade III		Stade IV		Stade non mentionné
	A	B	A	B	A	B	A	B	
N° de cas	3	0	3	4	10	10	6	16	18
	3		7		20		22		

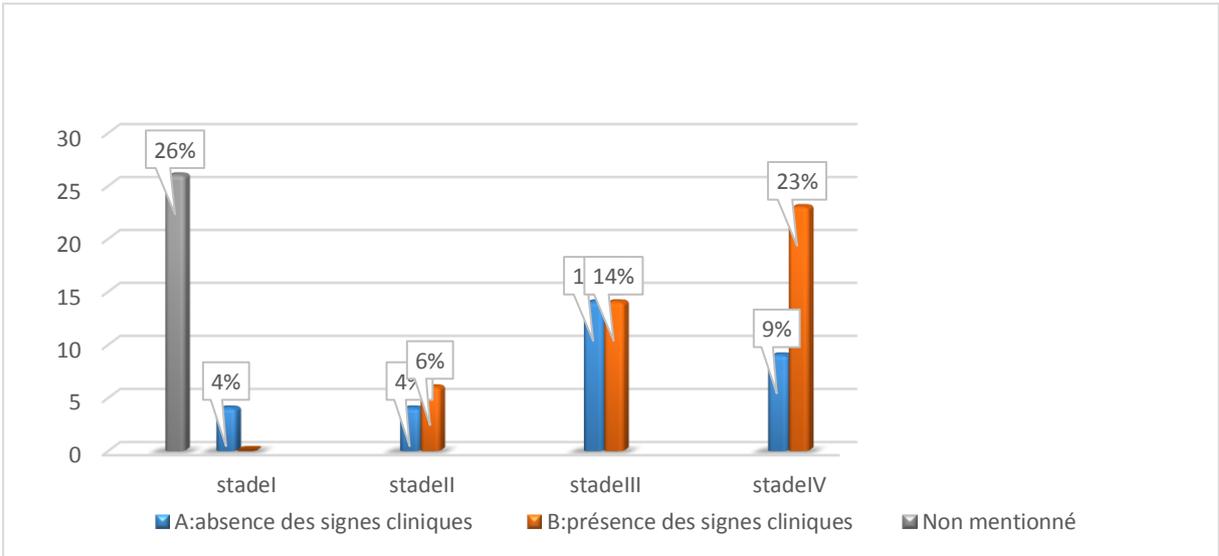


Figure 13 : Répartition des patients selon la classification d'Ann Arbor

2.1.9. Répartition des patients selon les antécédents personnels :

D'après les résultats obtenus, la majorité de nos patients (61.43%) présentent des antécédents (ATCD) où on remarque que l'hypertension artérielle (HTA) présente le plus grand pourcentage avec 22,86% suivi par le diabète 18,57%, la cardiopathie ne présente que 2,86%. Un pourcentage de 38,57% des patients ne présentaient aucun ATCD.

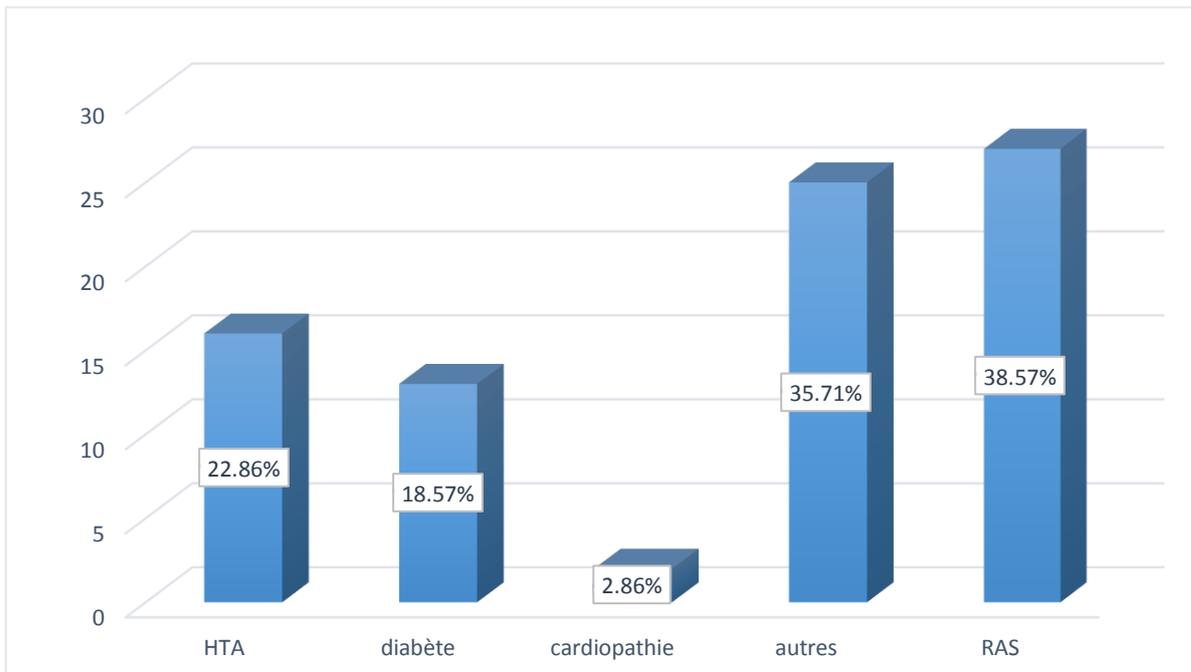


Figure 14 : Répartition des patients selon les antécédents

2.1.10. Répartition des patients selon le type de lymphome :

La répartition des patients selon le type de lymphome est représentée par la figure 15 Les LNH de type B sont les plus rencontrés dans notre série avec un pourcentage de 86%, les lymphomes de type T ne représente que 14% des cas.

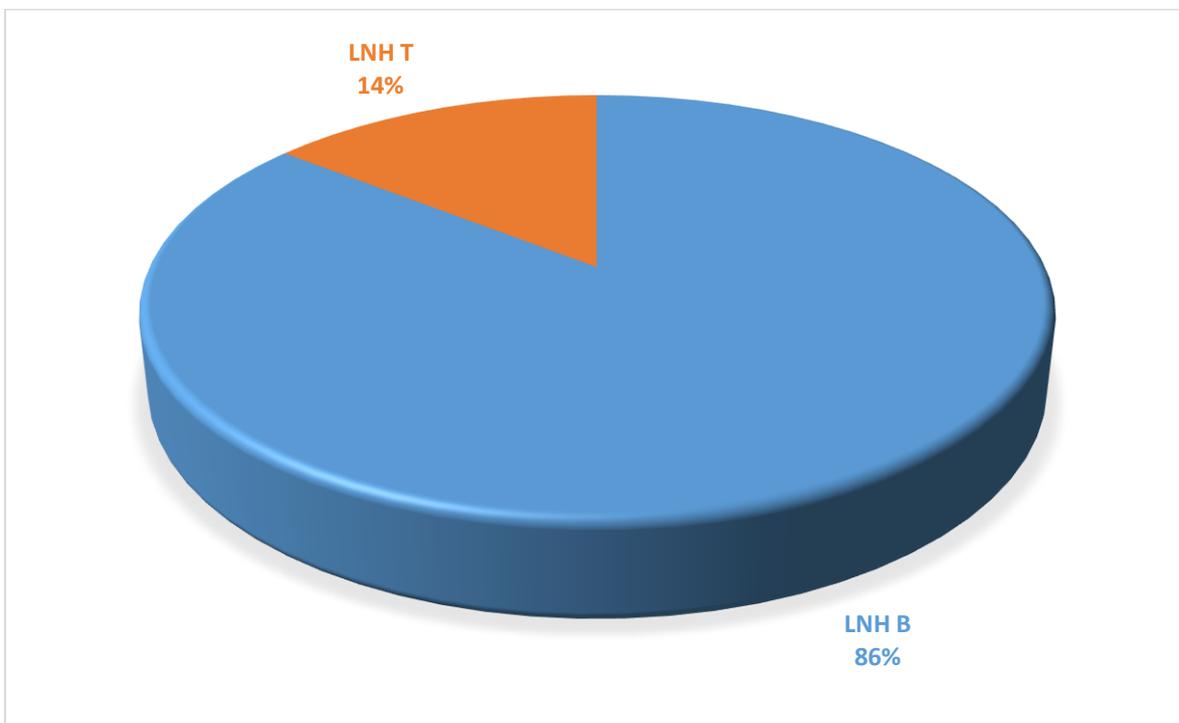


Figure 15 : Répartition des patients selon le type de lymphome

2.1.11. Répartition des patients selon les sous types de lymphomes :

D'après les résultats présentés dans le Figure 16, on observe environ la moitié de nos patients présentent un LNH à grande cellule B (soit 47%) suivi par LNH à petite cellule B qui correspond à 16%, tandis que les lymphomes folliculaires et à grandes cellules T ne représentent que 9% des cas. Les lymphomes anaplasiques, osseux et du manteau sont les plus rares, avec un pourcentage ne dépassant pas 1%.

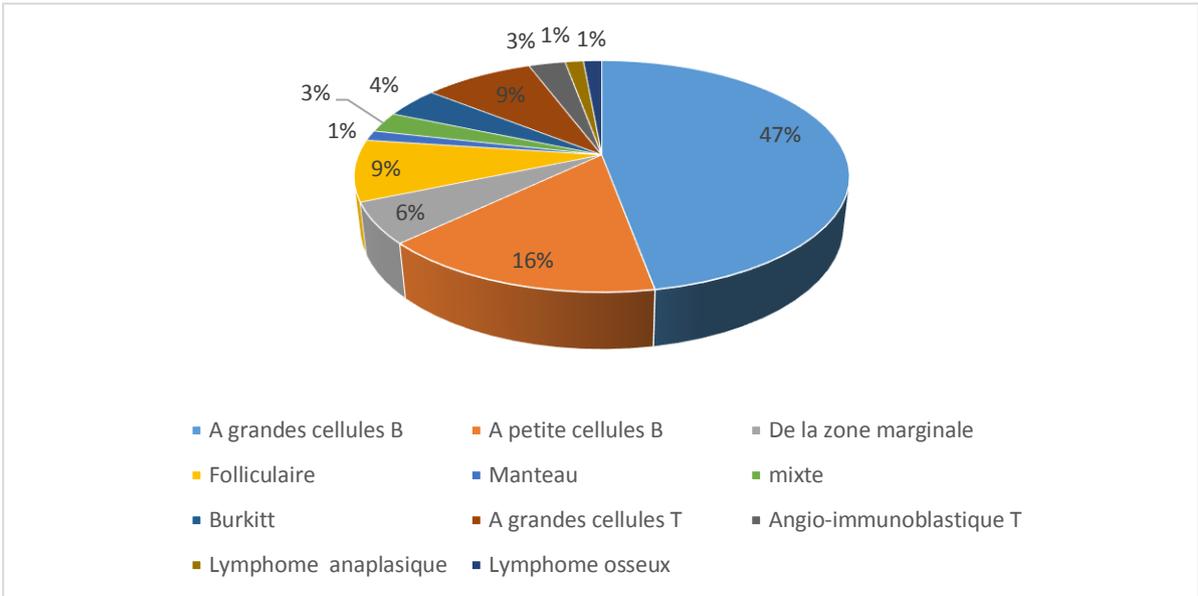


Figure 16 : Répartition des patients selon les sous types de lymphomes

2.1.12. Répartition des patients selon la localisation secondaire de la tumeur :

D’après nos résultats 34% (soit 24 cas) des patients ont des localisations secondaires du foyer tumoral. La localisation majeure est au niveau de la rate (dans 31.43% des patients) suivie par le foie (soit 20%), alors que la moelle osseuse et les poumons représentent les organes les moins touchés dans seulement 1% de nos patients.

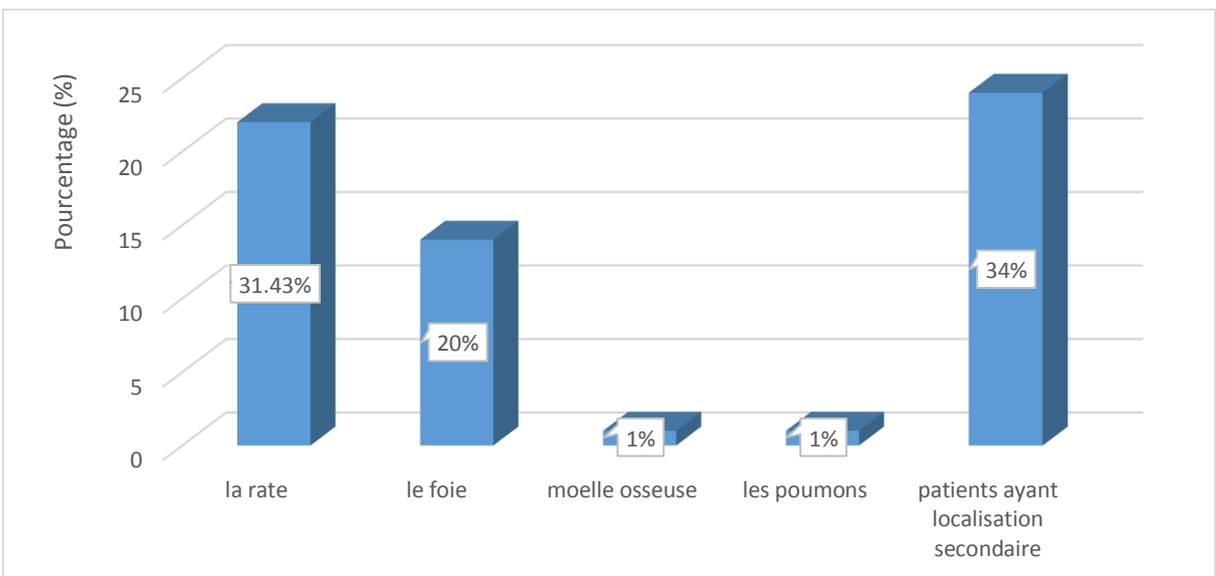


Figure 17 : Répartition des patients selon la localisation secondaire de la tumeur.

2.1.13. Répartition des patients selon la formule de numération sanguine (FNS) :

D'après nos résultats (Fig18) la FNS a été réalisée chez 93% des patients, parmi lesquels 64% présentent une anémie. Des troubles de leucocytes ont été également enregistrés chez les patients comme : la leucocytose affichée dans 37% des cas et la leucopénie qui a été mentionnée dans 24% des cas. Les plaquettes présentent également certaines altérations. En effet, la thrombocytose est rapportée dans 11% des cas alors que la thrombocytopénie est notée dans 16% des cas.

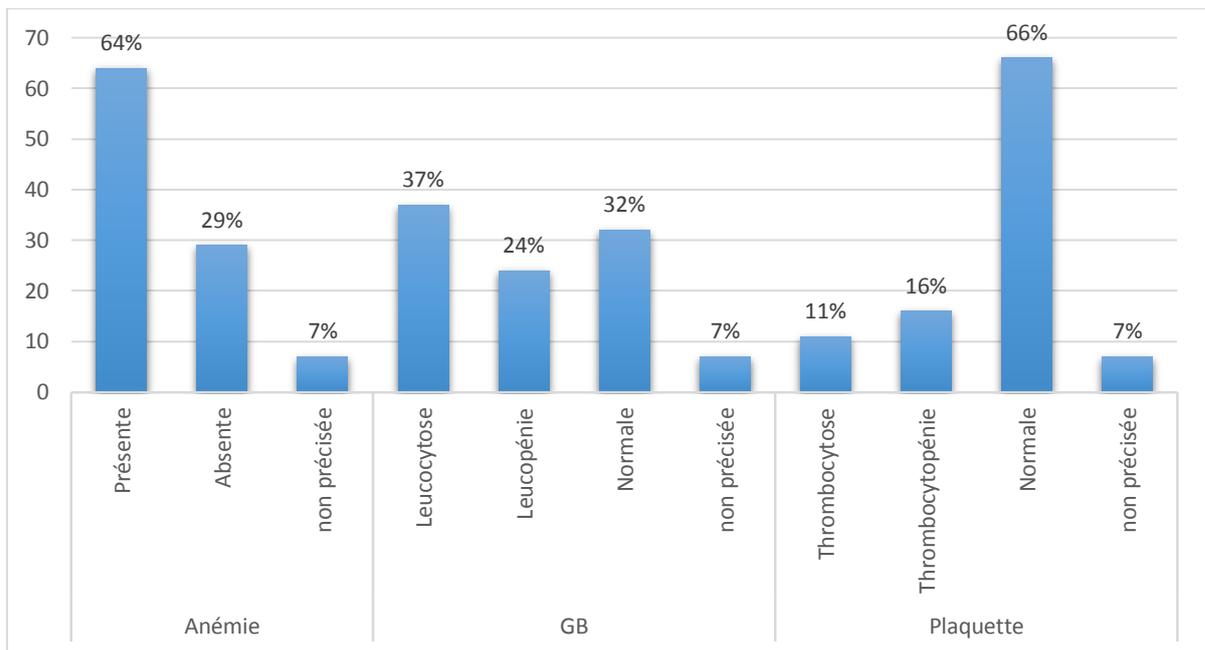


Figure 18 : Répartition des patients selon la formule de numération sanguine (FNS).

2.1.14. Répartition des patients selon le taux de lactase déshydrogénase (LDH) :

La majorité de nos patients (76% des cas) ont un taux normal de LDH compris entre 190-430UI/l à 37°C, tandis que 16% de patients ont des taux élevés. 8% de nos patients ont un taux bas.

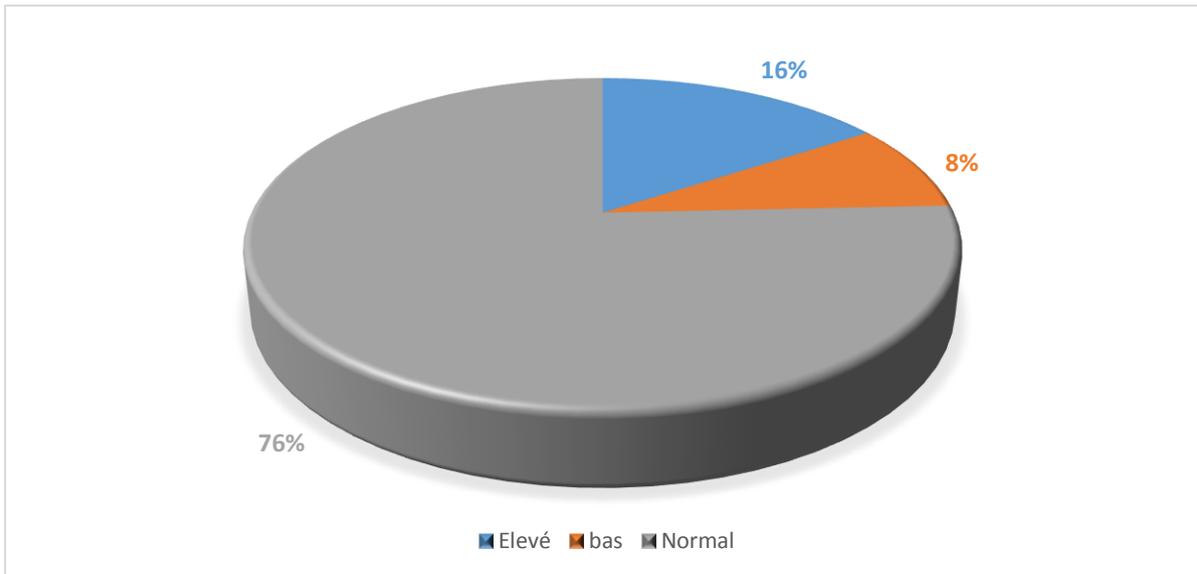


Figure 19 : Répartition des patients selon le taux de lactase déshydrogénase (LDH)

2.1.15. Répartition selon le protocole de la chimiothérapie administrée en 1ère ligne

On remarque d'après nos résultats, que 11 patients (soit 16% des cas) n'ont pas reçu de traitement, soit parce qu'ils l'ont refusés complètement, soit décédés avant tout traitement, alors que certains ont été mis sous surveillance.

L'étude des dossiers révèle qu'il existe différents protocoles de traitement variant entre l'immunothérapie et la chimiothérapie. Les résultats de la figure 20 montre que 71% des patients ont été traités par une combinaison Immunothérapie-chimiothérapie dans laquelle l'anticorps monoclonale rituximab (R) est associé aux protocoles CHOP (dans 50% cas), DHAP (dans 6% des cas), bendamustine (dans 6% des cas), COP (dans 2% des cas) , EPOCH (dans 21% des cas) et FC (dans 1% des cas) (Fig.21).

D'autre part, un traitement exclusivement chimiothérapeutique est appliqué dans 13% des cas (Fig.20). Il est principale de type CHOP (9%) et COP (4%) (Fig.21)

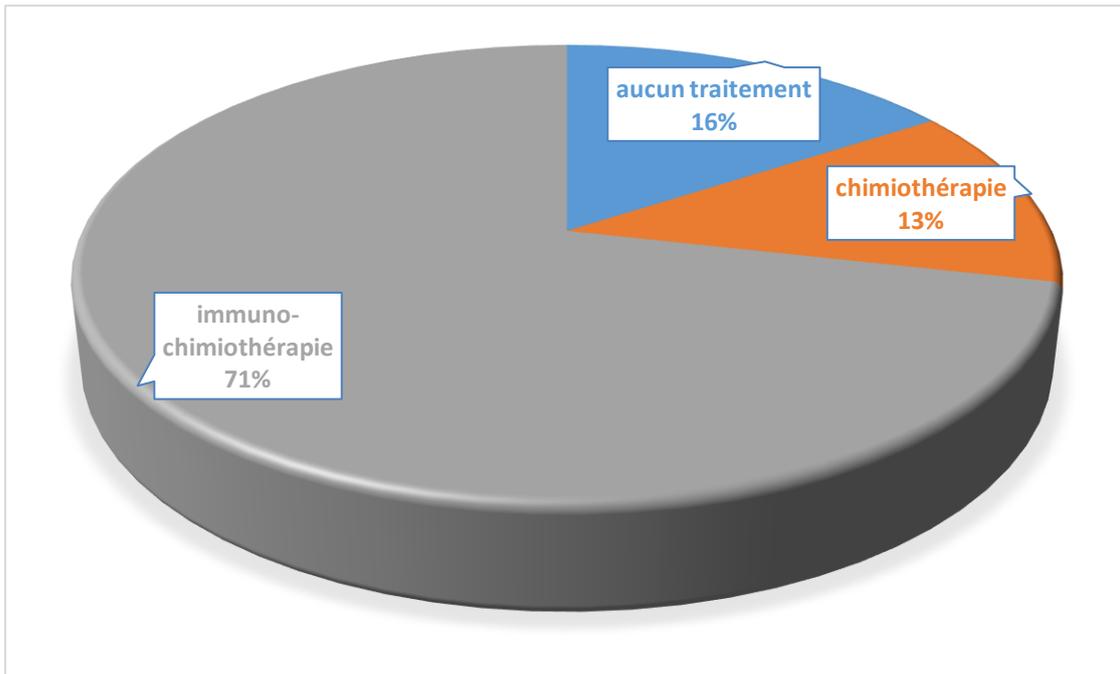


Figure 20 : Répartition des patients selon le type de traitement.

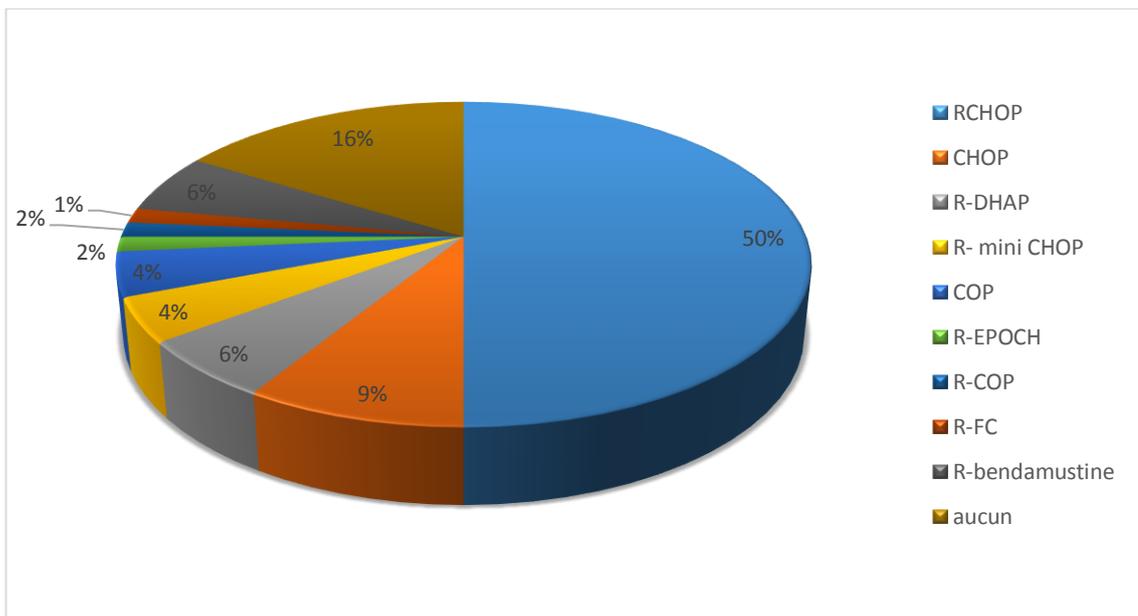


Figure 21 : Répartition des patients selon le protocole de traitement.

2.2. Etude anatomopathologique de cas cliniques :

1^{er} cas :

Lymphome du manteau

Il s'agit d'un patient âgé de 73 ans, résidant à la wilaya de Mila, ancien maçon, admis en 2017 pour une prise en charge d'un lymphome du manteau médullaire et intestinal.

Antécédents :

Le patient est un fumeur, il a présenté une pleurésie en 1972 et a subi une appendicectomie en 1974.

Le début de la symptomatologie en 2016 fut marqué par un prurit intense résistant au traitement médical et l'apparition d'adénopathies cervicales, un mois avant son admission. Une échographie a été faite évoquant un processus lymphoprolifératif.

1. Examen clinique : le patient présente les signes suivants

Signes généraux :

- Prurit intense généralisé
- Fièvre nocturne
- Sueur nocturne
- Lésions cutanées de grande formation
- Amaigrissement supérieur à 10Kg : non chiffré

Bilan biologique :

Le patient présente un taux normal de leucocyte de $7200/\text{mm}^3$, un taux d'hémoglobine de 10,4g/dl et un taux de plaquette de $210. 10^3/\text{mm}^3$.

La vitesse de sédimentation est évaluée à 20/35mm alors que le taux de LDH est de 641 UI/l.

Examen digestif :

Le patient a souffert de douleurs abdominales ainsi qu'un météorisme abdominal, des ADPs rétropéritonéales palpables et des crises subocclusives.

Syndromes tumoraux : le patient présente des adénopathies dans différents points :

- 2 ADPs sous mentonnières (1cm)
- 1 ADP sous mandibulaire G (1cm)
- 2 ADPs sous mandibulaire D (1cm)

- Magma ADP sous maxillaire
- 2 ADPs sous maxillaire (1cm)
- Magma ADP spinal gauche et droit
- 2 ADPs jugulo-carotidiennes gauches et une droite
- Magma ADP sus claviculaire gauche
- Magma ADP axillaire gauche
- ADP retro auriculaire
- Magma ADP inguinal gauche et droit
- Splénomégalie stade III

L'index ECOG du patient est de 03.

2. Analyse histologique :

L'examen microscopique de la biopsie médullaire (**fig.22**) a montré la présence d'une infiltration, au niveau du manteau, par des cellules lymphoïdes B de petite taille relevant la présence d'un lymphome du manteau à petites cellules. Afin de déterminer les caractéristiques moléculaires de cette prolifération tumorale une étude immunohistochimique a été réalisée en utilisant différents types d'anticorps. Les résultats ont montré un marquage positif avec les anticorps anti CD20, anti CD5 et anti cycline D1+ et négatif avec les anticorps anti CD10, anti CD23, anti Bcl6.

Les cellules tumorales présentent donc un phénotype CD20+ ; CD5+ ; CD10- ; CD23- ; Bcl6 ; cycline D1+ (**fig. 24, 25, 26 et27**).

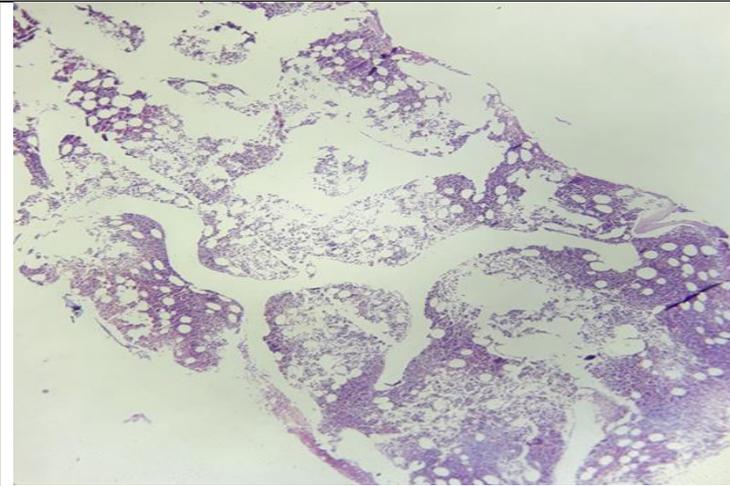


Figure 22 : Infiltration médullaire par une population tumorale lymphomateuse de taille petite à moyenne (GX100).

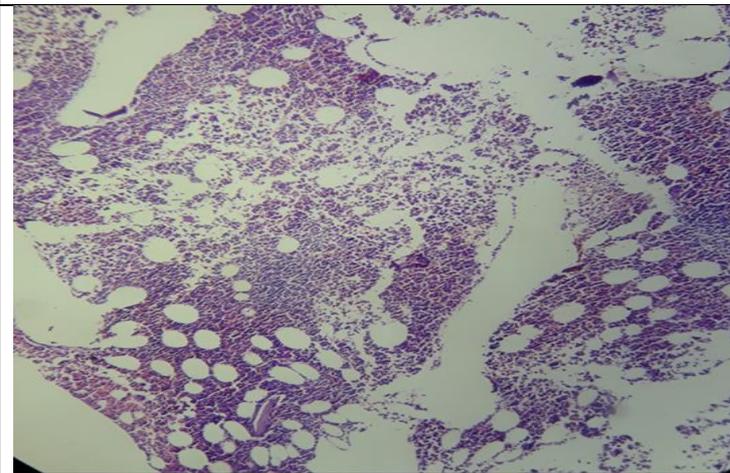


Figure 23 : Prolifération tumorale lymphomateuse, au niveau médullaire, organisée en amas lymphoïde monomorphe occupant les logettes (GX100).

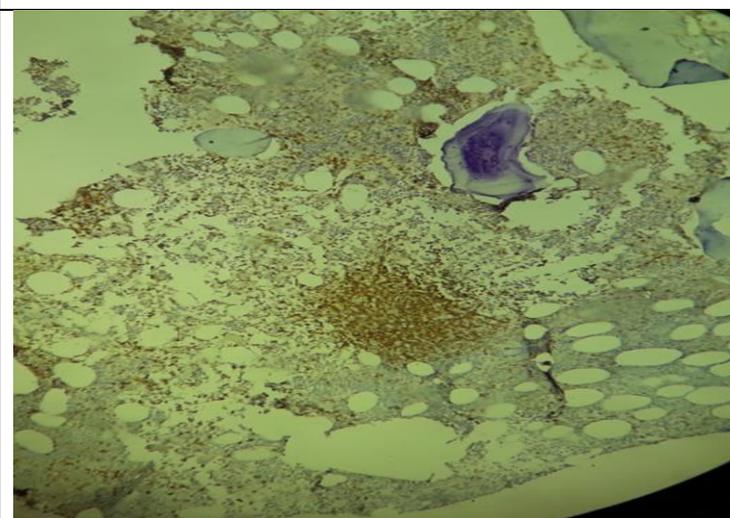


Figure 24 : Immunomarquage membranaire positif intense de cellules tumorales à l'anticorps antiCD20 (Gx100).

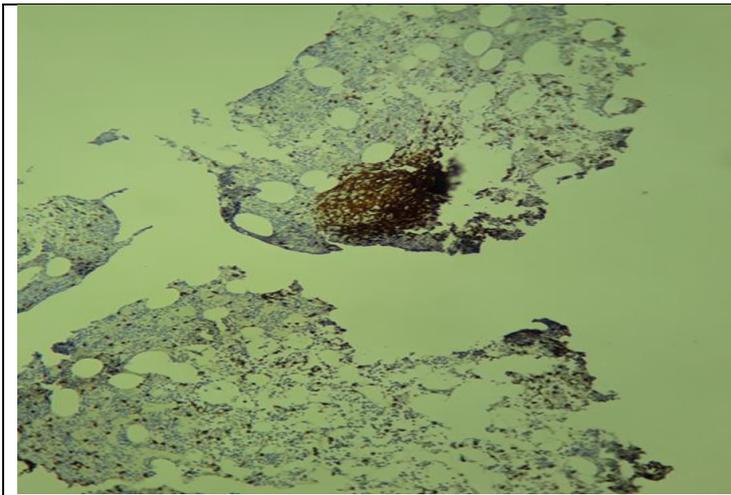


Figure 25 : Immunomarquage membranaire positif de cellules tumorales à l'anticorps anti CD45 (GX100).

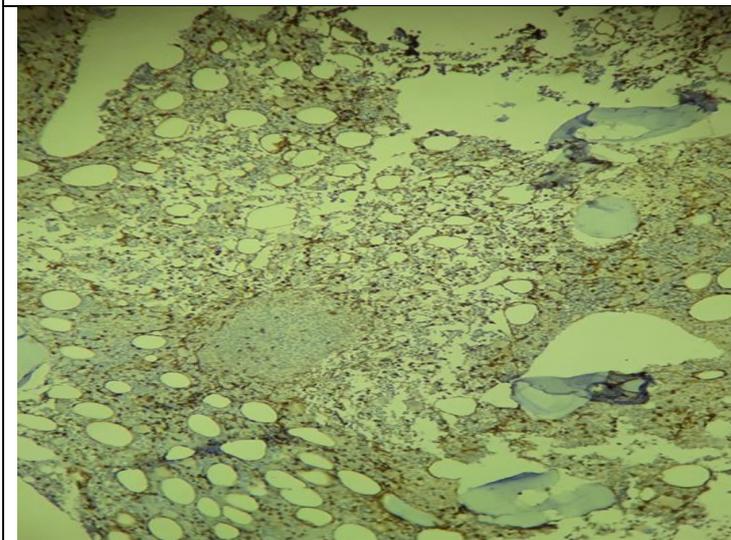


Figure 26 : Immunomarquage négatif à l'anticorps antiCD10 (GX100).

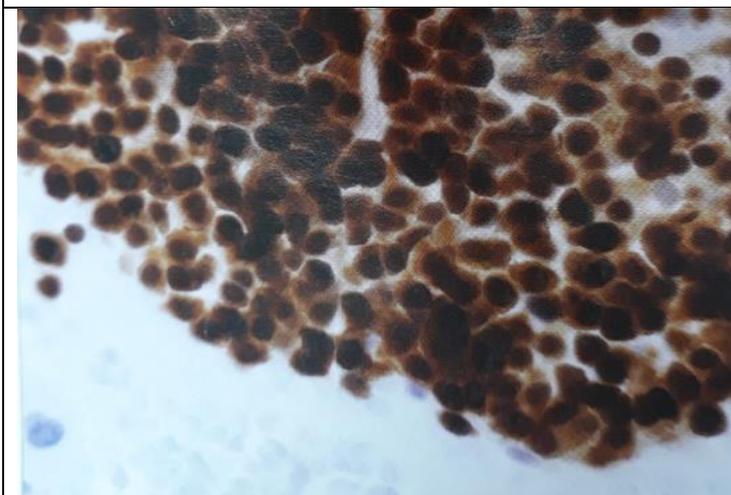


Figure 27 : Immunomarquage musculaire positif à l'anticorps anti-cycline D1 spécifique du lymphome du manteau (GX400).

Remarque ; Après une série d'examen anatomopathologique, les résultats ont montré la présence d'un lymphome du manteau médullaire et intestinale (stade IVB), le patient a subi un protocole d'immuno- chimiothérapie R-Benda.

3. La rechute :

Après une année le patient s'est présenté au niveau du service d'hématologie pour une consultation, le motif étant l'apparition de lésions et de nodules au niveau des cuisses. Un bilan biologique a été fait révélant des taux normaux de leucocytes de $3600/\text{mm}^3$; d'hémoglobine 12.4 g/dl et de plaquettes $170. 10^3/\text{mm}^3$. L'analyse histologique de la biopsie cutanée montre une infiltration du derme par des cellules myéloïdes tumorales avec présence de granulocytes neutrophiles et éosinophiles dans les espaces péri-vasculaires (**fig. 28, 29**). Un complément immunohistochimique a été également effectué pour confirmer le résultat histologique. En effet, le marquage des lames par l'anticorps anti-MPO (myéloperoxydase) confirme la localisation cutanée d'une leucémie myéloïde chronique (**fig. 30**).

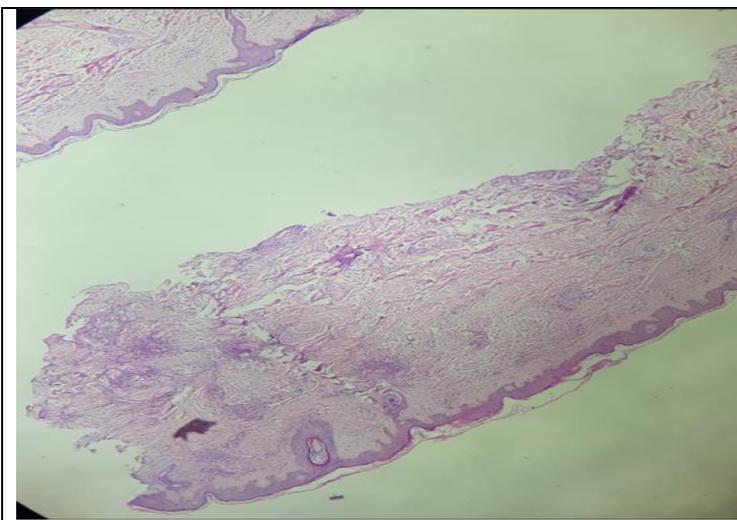


Figure 28 : Infiltration du derme par une population tumorale de cellules myéloïdes de petite taille (GX40).

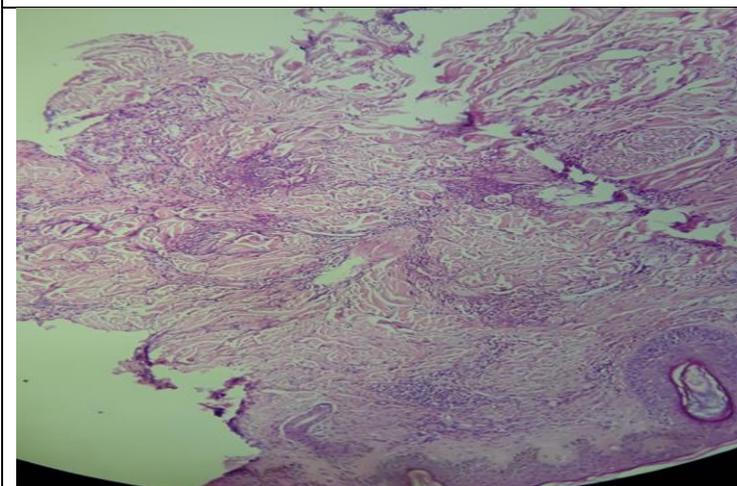


Figure 29 : Infiltration péri annexielle et péri vasculaire par des cellules tumorales avec présence de PN neutrophiles et éosinophiles (GX40).

La formule numération sanguine du patient évoque des taux de leucocytes de 3600G/l, d'hémoglobine de 9g/dl et de plaquettes de $261. 10^3 /\text{mm}^3$.

Etude anatomopathologique :

La figure 31 montre des coupes histologiques de la biopsie sternale du patient, on voit sur la figure des trames réticuliniques occupant les logettes, formant un réseau de fibres fines et épaisses avec présence d'un tissu hématopoïétique de morphologies conservé et d'une richesse diminuée en faveur d'un myélofibrome de stade III.

Le marquage immuno-histochimique avec les anticorps anti CD3, anti CD20, anti CD30 anti CD138, anti ALK et anti PAXS a montré l'installation d'un processus lymphomateux diffus à grandes cellules. Les cellules expriment les marqueurs : CD3+; CD20- ; CD30+ (marqueur membranaire et golgiens de nombreuses cellules tumorales) ; CD79a-, CD15-, CD138-, ALK-, PAXS- confirmant la présence d'un LNH a grandes cellules de phénotype T.

Rq : vue l'insuffisance de l'échantillon on n'a pas pu réaliser le marquage immunohistochimique, les résultats ci-dessus sont pris du dossier du malade.

Bilan d'extension :

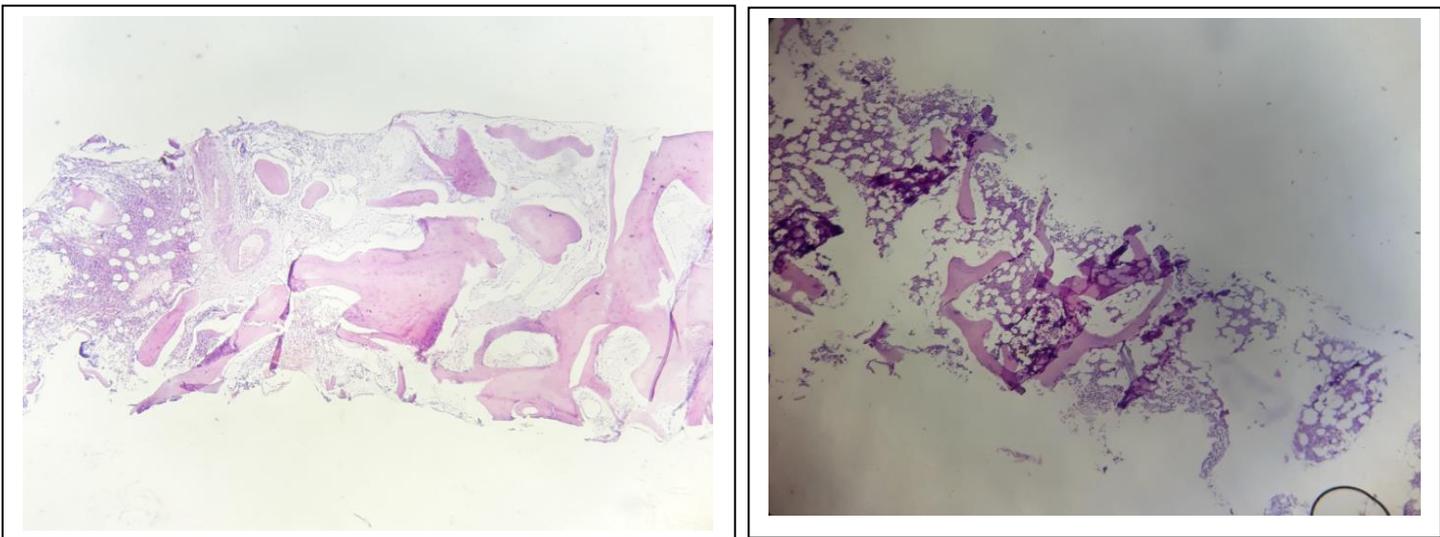


Figure 31 : Coupe histologique de la biopsie médullaire. Coloration Hematoxyline –eosine (GX100).

La rechute :

Le malade est admis de nouveau pour la prise en charge d'une rechute en stade IVA parotidien.

Signes cliniques :

Après 10 mois de traitement le patient a présenté des nodules cutanés cervicaux postérieurs de 1.5 cm, néanmoins il n'avait plus d'ADPs palpables au niveau ganglionnaire. Le patient ayant une ECOG : 01 ne présente plus de signes généraux, ni de syndrome anémique, infectieux ou hémorragique.

Bilan biologique

La formule numération sanguine du patient évoque un taux de leucocytes de 9100 G/l, un taux d'hémoglobine de 15g/dl et un taux de plaquettes de $272. 10^3/mm^3$.

Etude anatomopathologique

L'examen histologique du tissu parotidien (**fig.32**) montre un parenchyme ganglionnaire, siège d'une prolifération lymphomateuse diffuse composée de cellules pléomorphes de taille intermédiaire à grande, arrondies ou ovalaires, à cytoplasme éosinophile réduit avec un noyau anisocaryose (irrégulier). Les noyaux sont basophiles ou vésiculeux d'allure centro-blastique (**fig. 32**).

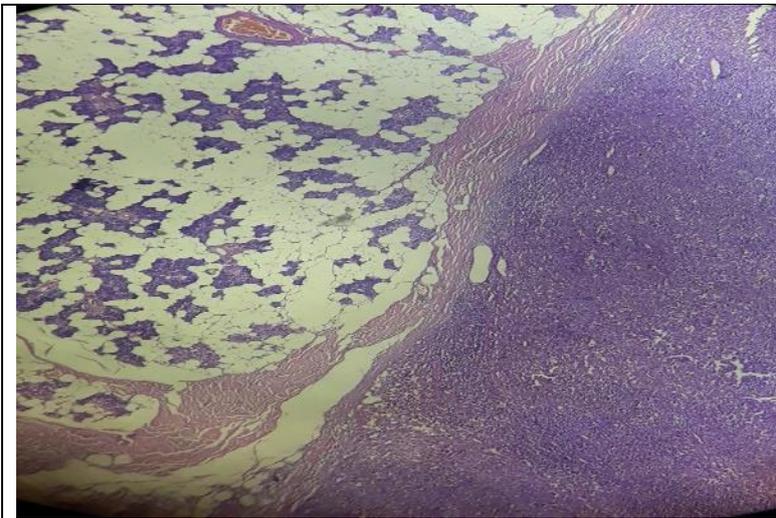


Figure 32 : Infiltration tumorale lymphomateuse d'un ganglion intraparotidien (GX100)

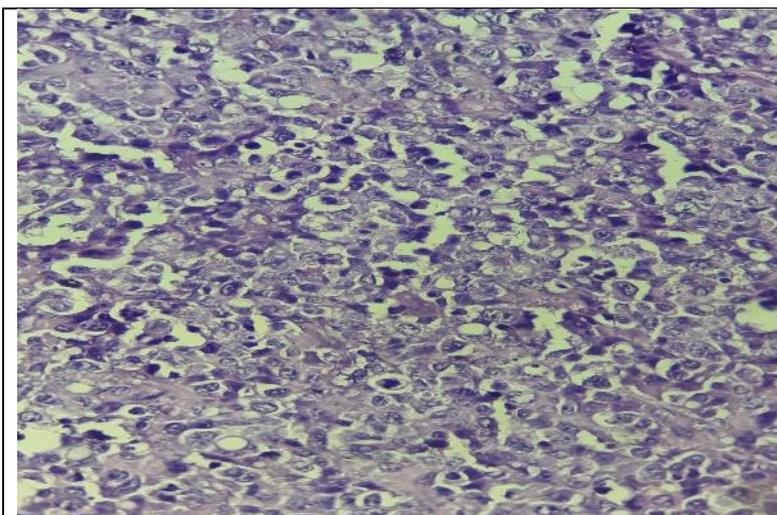


Figure 33 : Population tumorale lymphomateuse anaplasique a grandes cellules (GX400)

Afin de définir les caractéristiques moléculaires des cellules tumorales, un immunomarquage aux anticorps anti CD3, anti CD30, anti CD45, anti BcL2. Les résultats ont montré un marquage membranaire fort et diffus avec l'anti CD3 identifiant des lymphocytes T dont la majorité sont de grande taille. Un marquage est observé également avec les marqueurs membranaires CD30 et CD45 (marqueur exprimé sur les cellules lymphoïdes B et T) et le marqueur cytoplasmique BcL2.

Ces analyses anatomopathologique ont confirmé l'infiltration du tissu parotidien par un LNH anaplasique diffus a grandes cellules de type T

Rq ; vu le manque d'anticorps nous n'avons pu réaliser que le marquage avec l'anti CD30.

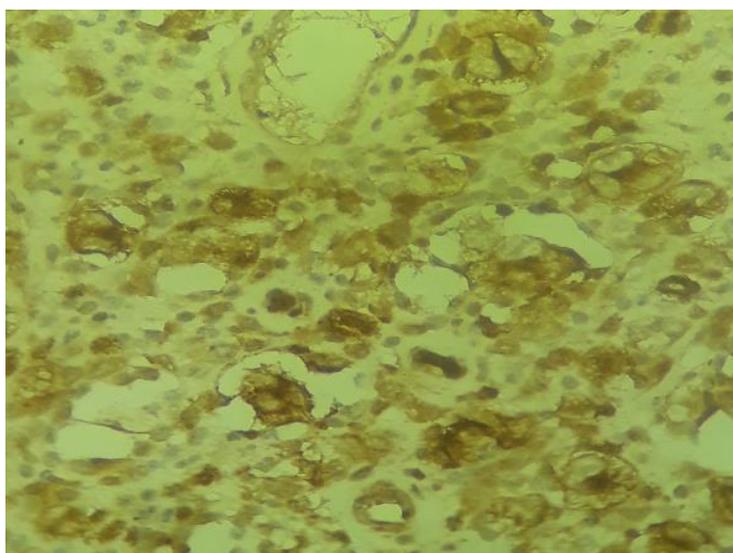


Figure 34 : Immunomarquage positif CD30 (GX400)

Discussion

3. Discussion :

Notre étude a été portée sur 70 dossiers de malades qui ont été hospitalisés entre 2015 et 2018. Ces patients provenaient des différentes régions de l'Est algérien. Cette répartition a noté l'existence d'une nette prédominance de la région de Constantine avec une fréquence de 38%, suivis de la région de Mila avec une fréquence de 26% et Jijel avec 13%, le reste réparti entre les différentes régions de l'Est. Ces observations n'ont pas de liens avec la répartition géographique de ce type de cancer mais plutôt par le rapprochement du centre anti cancer dans ces wilayas.

Dans notre étude on constate une légère prédominance féminine (53%) avec un sex-ratio de 1.12. Ces résultats sont contradictoires à ceux de la littérature où la prédominance masculine est quasi-constante notamment, dans les travaux publiés par Boudjerra et al, 2009, et Idrissi, 2009, qui ont reporté un pourcentage de 80% et 67% respectivement.

Nos résultats montrent également que la moyenne d'âge des patients atteints de LNH est de 55.66 ans. Cependant, la tranche d'âge la plus vulnérable est celle au-delà de 60 ans (44%). Ces résultats sont en accord avec Barakat et al, 2013 et Drouet et al, 2010 ayant montré que l'incidence des LNH augmente avec l'âge et ainsi que l'âge moyen au moment de diagnostic est de 65 ans. D'autres études se controversent avec nos données telles que l'étude de Boudjerra et al, 2009, réalisée chez une population algérienne de 1723 patients entre 1993 et 2002, qui a démontré que le pic de fréquence est inférieur à 35 ans, de même, l'étude de Idrissi, 2009 chez une population marocaine de 264 patients a démontré que le pic de fréquence est aussi inférieur à 40 ans.

D'une façon générale, l'âge moyen des patients atteints de LNH dans les pays en voie de développement est inférieur à celui dans les pays occidentaux car il est compris entre 50- 60 ans selon Adamson, Alexander et al, 2007.

Dans notre étude, la répartition des patients selon la profession a montré que les professions : cadre académique, agriculteur, chauffeur et maçon sont fréquemment retrouvés. Ceci peut s'expliquer par l'effet des facteurs environnementaux liés aux habitudes de vie ou à l'activité professionnelle de ces patients tel que, l'exposition à des radiations ionisantes, l'exposition à des toxiques chimiques à savoir certains solvants, le benzène, la dioxine, certains pesticides et herbicides (Drouet et al, 2010).

Un certain nombre de facteurs professionnels et environnementaux ont aussi été associés au LNH. Les communautés agricoles présentent une incidence accrue de LNH. Cette observation a mené à des recherches sur les produits chimiques agricoles, comme les pesticides, les solvants, les carburants, les huiles et les autres agents potentiellement cancérigènes. Selon certaines études, des ingrédients spécifiques contenus dans les herbicides et les pesticides, comme les composés

organochlorés, organophosphorés, sont associés au lymphome. L'exposition professionnelle à des insecticides arsenicaux durant la pulvérisation et l'application représente un risque cancérigène pour l'homme, en particulier un risque de LNH. (Lasfargues, 2017)

Les causes pour lesquelles les patients ont consulté, étaient assez diversifiées et variées avec une prédominance des signes généraux comme la fièvre, la sueur nocturne, l'amaigrissement, l'anémie et des polyadénopathies. L'examen des aires ganglionnaires périphériques a révélé l'existence d'ADP dans 94.29 % des cas. L'atteinte cervicale est la plus fréquente, estimée à (60%), alors que l'atteinte axillaire n'est présente que dans 38.57% des cas .tandis que seulement 24.28% des cas présentent une atteinte inguinale.

Nos résultats, confirment que les ADP cervicales surviennent plus fréquemment et qui interviennent souvent dans la révélation du LNH.

Le stade d'extension de la maladie a une grande valeur pronostic et reste l'un des paramètres principaux de l'adaptation du traitement. Dans notre série, et selon la classification d'Ann Arbor, on a observé qu'il y a une prédominance du stade IV et III. Nos résultats se concordent avec ceux de Diop et al, 2003. Ces observations s'expliquent par le retard de consultation et de diagnostic vu l'absence de symptômes spécifiques dans ces maladies.

L'étude des antécédents personnels dans notre série a montré que 61.43% présentent des ATCD où on remarque la HTA le diabète et les cardiopathies. Ces maladies caractérisent la population âgée et n'ont aucune relation avec le cancer.

L'insuffisance cardiaque peut survenir même en l'absence de coronaropathie. À ce titre, elle nécessite d'être prévenue, dépistée avant même d'être traitée. Le risque d'insuffisance cardiaque est multiplié par deux chez l'homme diabétique et par cinq chez la femme diabétique. À l'opposé, on considère que 25 à 30 % des patients en insuffisance cardiaque sont diabétiques. Les facteurs de risque de cette complication sont l'âge, la durée d'évolution du diabète, la qualité du contrôle glycémique joue un rôle puisqu'on considère qu'une élévation de l'HbA1c d'un point augmente le risque ultérieur d'insuffisance cardiaque de 18 à 19 %. La présence d'une hypertension est aussi un facteur de risque. L'existence d'une microalbuminurie est aussi associée à une probabilité accrue de développer une insuffisance cardiaque. (Pignone et al, 2010). En effet ces résultats concordent avec celle d'Idrissi et al, 2009.

Dans notre étude la majorité de nos patients sont atteint d'LNH de type B avec un pourcentage de 86% et seulement 14% de phénotype T. Ces résultats rejoignent celles de Drouet et al, 2010, qui ont reporté que la majorité des patients sont atteints d'LNH de type B avec un pourcentage de 85% et seulement 15% sont atteint de lymphome a phénotype T.

En outre, le lymphome à grande cellule B était la forme histologique la plus fréquente dans notre étude (47%), suivi par LNH à petite cellule B qui correspondait à 16%. Une étude réalisée par Boudjerra en 2009, en Algérie présente des résultats en accord avec les nôtres.

En ce qui concerne la localisation secondaire de la tumeur, l'atteinte ganglionnaire et majoritaire dans 34% des cas, elle est suivie respectivement par la rate (31.43%) et le foie (20%), alors que la moelle osseuse et les poumons représentaient les organes les moins touchés avec seulement 1%. Ces résultats sont en accord avec celui retrouvée dans l'étude de Tolo et al, 2001 qui a rapporté une prédominance splénique.

La formule de numération sanguine montre certaines altérations chez les patients de LNH, on a constaté que 64% des patients ont présenté une anémie. Une leucocytose a été notée chez 37% des cas, et une leucopénie chez 24% des cas. La thrombocytose est rapportée dans 11% de nos cas, tandis que la thrombocytopenie est affichée dans 16% de nos cas. Dans ce même contexte, une étude marocaine d'Idrissi réalisée en 2009 a montré la présence d'une anémie chez 50% des patients.

La majorité de nos patients ont un taux normal de LDH (76%) tandis que 16% de patients ont des taux élevés, et seulement 8% de nos patients ont un taux bas.

LDH est une enzyme retrouvée dans cellules de différents organes et tissus : rein, cœur, muscles, pancréas, rate, foie, cerveau, peau, globules rouges, placenta..., elle est impliquée dans le processus de glycolyse, il catalyse la conversion du pyruvate en lactate

Cependant, lorsque les cellules sont détruites, elles libèrent leur LDH dans le flux sanguin, provoquant ainsi une augmentation de la concentration sanguine de l'enzyme. Pour cette raison, la LDH est considérée comme marqueur général de lésions cellulaires. La concentration de LDH sérique est le reflet de la masse tumorale et de l'agressivité de la maladie, c'est un élément principal du diagnostic de tous les lymphomes (Baraket, 2013). L'élévation des taux de LDH a été retrouvée dans divers types de cancers comme la leucémie lymphocytaire et l'ostéosarcome. En outre, la diminution des taux des LDH est corrélée avec une diminution de la prolifération des cellules tumorales (**Feng et al, 2018**). Une étude réalisée par Liu et al, 2016 à signaler que les taux de LDH diminuent chez les patients recevant une chimiothérapie.

Dans notre étude la majorité de nos patients ont reçu un protocole RCHOP (50% des cas), tandis que 9% des malades ont bénéficié d'un protocole CHOP.

Parmi les patients, on a retrouvé que 6% des cas ont reçu un protocole R-DHAP, c'est le même pour R-Bendamustine. 8% de nos patients ont reçu un des protocoles : R-mini CHOP et COP (4% pour chacun), et 2% des cas ont reçu un protocole R-COP, c'est le même pour R-EPOCH, et seulement 1% des cas ont reçu un protocole : R-FC.

Le choix du traitement dépend principalement : du type de lymphome, de son stade clinique, de l'âge, et de l'état général du patient.

Il existe plusieurs types de traitement dont les modes d'action et les effets indésirables sont différents. On associe le plus souvent plusieurs médicaments, ou un médicament à d'autres méthodes afin de renforcer l'efficacité globale. La stratégie thérapeutique initiale est parfois répétée – mais plus généralement revue – lorsque la tumeur reprend sa croissance après le premier traitement. (Faber et al, 2013)

Les lymphomes non hodgkiniens agressifs répondent remarquablement bien à la chimiothérapie. Une rémission complète peut être espérée dans près de la moitié des cas. Les chances de guérison ont fortement progressé ces dernières années avec les traitements par anticorps. (Drouet et al, 2010).

Les lymphomes agressifs sont généralement traités par un traitement par anticorps associé à une chimiothérapie, suivis parfois par une radiothérapie. Des associations différentes de cytostatiques sont administrées en fonction du type de lymphome. (Quero et al, 2009)

Le traitement des lymphomes non hodgkiniens indolents varie fortement en fonction du sous-type et du stade clinique. La stratégie thérapeutique consiste à réduire le volume de la tumeur et à freiner sa progression. Le traitement peut toutefois être différé pendant plusieurs années dans certains cas.

Les lymphomes folliculaires, par exemple, ne requièrent parfois aucun traitement immédiat. Certains lymphomes folliculaires au stade précoce peuvent toutefois être traités par radiothérapie du fait du mécanisme particulier de leur mort cellulaire, à savoir l'apoptose, ou par des anticorps ; une chimiothérapie associée à un traitement par anticorps parfois suivie d'une radiothérapie complémentaire représente une autre option thérapeutique. (Quero et al, 2009).

Analyse anatomopathologique du 1^{er} cas :

L'analyse anatomopathologique a montré que le patient est atteint de lymphome du manteau.

Ce type de lymphome représente environ 6% des LNH, il dérive de lymphocytes B de la zone dite du manteau qui constitue, avec le centre germinatif, le follicule lymphoïde secondaire, Il est dû à la prolifération clonale de lymphocytes B CD5+ portant habituellement une translocation t(11;14). L'architecture tumorale correspond à une prolifération diffuse ou nodulaire faite de cellules de petite taille à noyaux clivés qui expriment outre le phénotype B, les marqueurs CD20, CD5, IgD, BCL2, la cycline D1 et Sox 11 et sont habituellement négatives pour CD10, BCL6 et CD23. (Ferland et al, 2010)

La maladie survient généralement après 40 ans, l'atteinte est souvent disséminée ganglionnaire et extra ganglionnaire, avec une extension fréquente au niveau de l'anneau de Waldeyer, du tube digestif et de la moelle osseuse. (Good J., Gascoyne R, 2008)

L'analyse des lames histologiques et leurs marquage immuno-histochimique ont montré que le patient a présenté une leucémie myéloïde chronique cutanée après 6 mois de la rémission du lymphome du manteau.

La leucémie cutanée est une maladie rare caractérisée par une infiltration de la peau par de leucocytes néoplasiques qui engendre l'apparition de nodules palpables ou de plaques de couleur brun-jaune, rouges, bleu-rouge ou violettes. Elle regroupe plusieurs sous types : leucémie lymphocytaire chronique et leucémie myéloïde aigue avec une morphologie monocytaire ou myélomonocytaire. La leucémie lymphocytaire T et le type le plus abondant des leucémies cutanées, il se manifeste dans 50 à 70% des cas alors que la leucémie myéloïde représente uniquement dans 2 à 8% des cas (Ansell et al, 2006 ; Cho-Vega et, 2008), la leucémie myéloïde chronique est un type entrainement rare. En outre, le patient présente un taux normale de leucocytes ce qui indique la présence de leucémie cutanée sans atteinte médullaire, une manifestation rare appelé leucémie aleucémique (khieu et al, 2017). La leucémie myéloïde chronique est une transformation maligne de cellules souche hématopoïétiques résultantes d'une translocation chromosomique t(9;22)(q34;q11) juxtaposant le gène de l'oncogène c-abl1 sur le chromosome 9 avec le gène BCR (breakpoint cluster région) sur le chromosome 22. La fusion BCR-ABL1 augmentant l'expression de la kinase ABL1 (Perotti et al, 2010).

Les leucémies cutanées ont été rarement reportées dans la littérature. La leucémie myéloïde chronique cutanée a été reportée par Hussein et al, 2010 en Arabie saudie chez une patiente âgées de 49 ans. Valarmathi et al, 2014 ont également annoncé le cas d'un patient âgés de 55 ans en Inde. En outre, la leucémie myéloïde cutanée aigüe a été citée par Creelan et al, 2008 et Donaldson et al, 2019 aux USA chez des patientes âgées de 68 et 50 ans respectivement. Mihajlović et al, 2018 en serbie ont présenté le cas d'une femme âgée de 52 ans.

Analyse anatomopathologique du 2^{ème} cas :

L'analyse histologique et immuno-histochimique a montré que le patient présente un lymphome anaplasique T à grande cellule de phénotype CD3+, CD30+, ALK-.

Les lymphomes anaplasiques T a grande cellules est une maladie rare qui représente moins de 5% des LNH. Ce type de lymphome est caractérisé par l'expression de la molécule CD30 et se divise en deux sous type en fonction de l'expression de la molécule ALK en ALK+ et ALK- . Notre patient présente le deuxième type ALK- qui est le moins fréquent. Ce dernier type a été

adopté par l'OMS comme un type de cancer en 2008 (Turner et al, 2016). La maladie affecte plus les hommes que les femmes avec un sexe ratio de 3 :1, elle souvent corrélée à une infection par le virus Epstein Barr. Les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement de ce lymphome ne sont pas encore élucidés. Néanmoins, le mécanisme le plus fréquent qui aura lieu dans 40 à 60% des cas est la translocation chromosomique t (2 ; 5) (p23 ; q35) juxtaposant le gène NPM (nucleophosmin) et le gène de la kinase ALK (anaplastic lymphoma kinase) (jacobsen, 2006, Turner et al, 2016). La suppression de l'expression de la kinase ALK est associée à une mutation des protéines JAK/STAT (Crescenzo et al, 2015).

Après 10 mois de rémission, le patient rechute de son lymphome au niveau de la glande parotide. La localisation des lymphomes anaplasiques T à grande cellules dans des régions extra ganglionnaires et plus exactement au niveau du protide est également un phénomène très rare, il aura lieu dans 1 à 4% des cas (Dispenza et al, 2011). Dans la majorité des cas les LNH de la parotide sont de type B principalement ; le LNH folliculaire, de la zone marginale et diffus grand cellules B (Lee et al, 2017).

Les LNH de la parotide ont été reporté dans la littérature, nous citons parmi ces études celles de Lee et al, 2017 et chhabra et al, 2019 qui ont présenté les cas de femmes âgées de 54 et 7 ans respectivement atteintes de LNH diffus a grande cellules B.

Par ailleurs, le développement de LNH parotidien est souvent lié à la maladie - auto-immune syndrome Sjogren (Ekstrom Smedby et al, 2008) ou une infection par des virus comme ceux de l'hépatite (Houssou, 2015).

L'analyse du dossier du malade indique qu'il est affecté d'hépatites B chronique. L'infection par ce type de virus semble être un facteur favorisant le développement de ce lymphome chez le patient. En effet, Houssou et al, 2015 ont montré une corrélation entre l'infection par le virus, la réactivité du virus et les LNH diffus à lymphocytes B.

La réactivation du virus de l'hépatite B est un syndrome caractérisé par l'augmentation de la virémie chez un patient porteur occulte du VHB ou connu pour une infection chronique ou même guérie (Hoofnagle, 2009). Cette réactivation virale est en générale secondaire à une diminution de l'immunité du patient lors d'un traitement par les anticorps monoclonaux comme le rituximab, les corticoïdes, et chimiothérapies. La fréquence de la réactivation virale B au cours des chimiothérapies chez les patients porteurs chroniques du virus de l'hépatites B est d'environ 46% (Loomba et al, 2008).

L'étude de seto et al, 2015 montre que les patients traités avec le rituximab, a démontré que le risque cumulatif sur deux ans de la réactivation du virus HBV est estimé à 41,5%.

L'étude de Houssou et al, 2015 a reporté un cas similaire à notre patient, un homme atteint de LNH diffus a grande cellules B, a rechuter de son lymphome après une rémission complète suite à un traitement R-COP. L'analyse sérologique et la PCR ont montré une réactivation du virus de l'hépatite B.

D'autre part notre patient est également atteint de tuberculose qui peut représenter un autre facteurs favorisant le développement du lymphome. L'association de la tuberculose avec les lymphomes non hodgkiniens est reporté par Fanourgiakis et al, 2008.

Conclusion

Conclusion

Notre étude a été réalisée au niveau du CHU Ibn Badis Constantine, où on a pu sélectionner 70 dossiers de patients souffrant de LNH durant une période de 4 ans entre 2015 et 2018.

Nos résultats montrent que les LNHs ont représenté 15% des hémopathies malignes diagnostiquées et 30% des lymphomes. Sur le plan épidémiologique la médiane d'âge dans les LNH dans notre population était de 55,66 ans avec une prédominance féminine de 53%. Les circonstances de découverte de la maladie étaient diverses, elle est dominées principalement par les polyadénopathies.

Le bilan d'extension réalisé sur la base d'examen cliniques et paracliniques a permis de classer les patients selon le stade d'évolution de leur lymphome, ainsi les stades IV et III avaient une forte représentativité avec 32% et 28% des cas respectivement.

Selon le type histologique de LNH, on a conclu que la majorité des cas sont atteints d'un LNH de type B avec un pourcentage de 86%, le type histologique le plus fréquent était le lymphome B à grandes cellules dans 47% des cas.

A la lumière de ce travail de recherche, nous suggérons l'acquisition de nouvelles attitudes dans la prise en charge globale des lymphomes non Hodgkiniens :

- il est essentiel de sensibiliser les gens sur le lymphome par les médias, et les affiches ;
- la standardisation et l'informatisation des dossiers afin de permettre un recueil rapide du maximum d'informations ;

Sur le plan recherche, il serait intéressant de réaliser des études moléculaires afin de bien déterminer les mécanismes physiopathologiques impliqués dans le développement de ces cancers en Algérie.

- étudier les altérations des gènes des immunoglobulines chez les patients Algériens afin de bien comprendre les causes de ces maladies.
- établir la relation entre ces cancers et les maladies infectieuses dans notre pays.

Références bibliographiques

1. Abad, mt, Taoussi,s, Lamraoui,f, Oukid,s, Benlabiod,m, Bouchakor,y, Rekab,N, et al. 2012. « EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE DE HODGKIN EN ALGERIE période 2008-2012 ». 2012. <https://www.hematologie-dz.com/online/uploads/sahts-2014/h1/C1-Abad.pdf>.
2. Adamson P., Bray F.,ConstantiniAS,et al. Times trends in the registration of Hodgkinien and non-Hodgkinien in Europe.Eurl J Cancer. 43(2): 2007 ;391-401.
3. Alain Monnereau, Laurent Remontet, Marc Maynadié, Florence Binder-Foucard, Aurélien Belot, Xavier Troussard, et Nadine Bossard. 2013. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012: étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Saint-Maurice: Institut de veille sanitaire.
4. Alexander DD.,Mink PJ., Adami HO,et al.The nono-hodgkinien lymphomas.the epidemiologic literature. 2007 ;12:1-39.
5. Ansell J, Bhawan J, Pechet L. Leukemia Cutis in Blastic Transformation of Chronic Myelocytic Leukemia: TdT Positive Blasts and Response to Vincristine and Prednisone. J Cut Path. 2006; 7: 302-9
6. Ansell, Stephen M., Robert A. Kyle, Craig B. Reeder, Rafael Fonseca, Joseph R. Mikhael, William G. Morice, P. Leif Bergsagel, et al. 2010. « Diagnosis and Management of Waldenström Macroglobulinemia: Mayo Stratification of Macroglobulinemia and Risk-Adapted Therapy (mSMART) Guidelines ». Mayo Clinic Proceedings 85 (9): 824-33. <https://doi.org/10.4065/mcp.2010.0304>.
7. Armoiry, X., et G. Aulagner. 2016. « Chapitre27 - Myélome multiple ». In Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie, édité par Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, 225-236.e3. Paris: Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73488-5.00027-5>.
8. Barakat L. Lymphome non hodgkinien (LNH), diagnostic et prise en charge en médecine interne (étude de série) (À propos de 392 cas). Thèse de doctoret de l'Université de Fes. 2013 ; 87-88.
9. Bardin, C. 2016. « Chapitre29 - Leucémies chroniques: Traitement de la leucémie myéloïde chronique ». In Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie, édité par Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, 247-266.e13. Paris: Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73488-5.00029-9>.
10. Barillot, I., M.A. Mahé, D. Antoni, et C. Hennequin. 2016. « Radiothérapie des lymphomes ». Cancer/Radiothérapie 20 (septembre): S244-48. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2016.07.012>.

11. Barroil, M., K. Bagny, et S. Osdoit. 2018. « Lymphomes anaplasiques à grandes cellules CD30+ : des entités à différencier ». *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* 145 (12): S276-77. <https://doi.org/10.1016/j.annder.2018.09.437>.
12. Bordessoule, D. 2016. « Cancéro-onco hématologie Objectif ECN: N° 316a », 62.
13. Bruneau, Julie, Danielle Canioni, et Thierry Jo Molina. 2017. « Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures : ce qui va changer dans la pratique quotidienne ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2017 (488): 39-48. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(16\)30418-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(16)30418-X).
14. Cho-Vega JH, Medeiros LJ, Prieto VG. Leukemia cutis. *Am J Clin Pathol.* 2008;129: 130–42.
15. Colombat, P., N. Brousse, G. Salles, F. Morschhauser, P. Brice, P. Soubeyran, V. Delwail, et al. 2012. « Rituximab Induction Immunotherapy for First-Line Low-Tumor-Burden Follicular Lymphoma: Survival Analyses with 7-Year Follow-Up ». *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology* 23 (9): 2380-85. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds177>.
16. Couronné, Lucile, Christian Bastard, Philippe Gaulard, Olivier Hermine, et Olivier Bernard. 2015. « Aspects moléculaires des lymphomes T périphériques (2) - Lymphome NK/T extra-ganglionnaire de type nasal, leucémie/lymphome T de l'adulte HTLV-1+, lymphome T associé à une entéropathie ». *médecine/sciences* 31 (11): 1023-33. <https://doi.org/10.1051/medsci/20153111017>.
17. Creelan, MD, Ben; Nair, MSIII, Hari; and Filicko-O'Hara, MD, Joanne (2008) "A 68 Year-old Woman With Leukemia Under Her Skin," *The Medicine Forum*: Vol. 10 , Article 9.
18. Crescenzo R., Abate F., Lasorsa E., Tabbo F., Gaudio M., Chiesa N., Di Giacomo F., Spaccarotella E., Barbarossa L., Ercole E., et al. Convergent mutations and kinase fusions lead to oncogenic STAT3 activation in anaplastic large cell lymphoma. *Cancer Cell.* 2015;27:516–5
19. Danilo Perrotti, Catriona Jamieson, John Goldman, and Tomasz Skorski. **Chronic myeloid leukemia: mechanisms of blastic transformation.** *J Clin Invest.* 2010 Jul 1; 120(7): 2254–2264
20. Diop S., Deme A., Dangou J M. Les lymphomes non hodgkiniens à Dakar : étude réalisée sur 107 cas diagnostiqués entre 1986 et 1998. *Bull Soc Pathol Exot.* 2004 ;109-112.

21. Doyle, Derek, Geoffrey Hanks, Nathan I. Cherny, et Kenneth Calman, éd. 2003. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 3 édition. Oxford ; New York: Oxford University Press.
22. Drouet, F., X. Cahu, Y. Pointreau, F. Denis, et M.-A. Mahé. 2010a. « Lymphomes malins non hodgkiniens ». *Cancer/Radiothérapie* 14 (novembre): S210-29. [https://doi.org/10.1016/S1278-3218\(10\)70025-1](https://doi.org/10.1016/S1278-3218(10)70025-1).
23. Ekstrom Smedby K, Vajdic CM, Falster M, Engels EA, Martinez-Maza O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood*. 2008; 111(8):4029-38.
24. Else, Monica, Ana Marín-Niebla, Fátima de la Cruz, Paul Batty, Eduardo Ríos, Claire E. Dearden, Daniel Catovsky, et Estella Matutes. 2012. « Rituximab, Used Alone or in Combination, Is Superior to Other Treatment Modalities in Splenic Marginal Zone Lymphoma ». *British Journal of Haematology* 159 (3): 322-28. <https://doi.org/10.1111/bjh.12036>.
25. Eric Jacobsen. Anaplastic Large-Cell Lymphoma, T-/Null-Cell Type. *The Oncologist*. 2006. 11(7):831-840
26. Faber, Edward A., Julie M. Vose, James O. Armitage, et Philip J. Bierman. 2013. « Diagnosis and Treatment of Non-Hodgkin's Lymphoma of Adults ». In *Neoplastic Diseases of the Blood*, édité par Peter H. Wiernik, John M. Goldman, Janice P. Dutcher, et Robert A. Kyle, 1027-47. New York, NY: Springer New York. https://doi.org/10.1007/978-1-4614-3764-2_47.
27. Fanourgiakis P, Mylona E, Androulakis I, Eftychiou C, Vryonis E, Georgala A, Skoutelis A, Aoun M. Non-Hodgkin's lymphoma and tuberculosis coexistence in the same organs: a report of two cases. *Postgrad Med J*. 2008;84(991):276-277
28. Fermand, Jean-Paul, Patricia Amé-Thomas, Bertrand Arnulf, Marie Hélène Delfau Larue, Valérie Frenkel, et Laurent Vallat. 2010. « Mécanismes physiopathologiques des anomalies de la prolifération lymphocytaire, notion de clonalité/prolifération clonale », 15.
29. Francesco Dispenza¹, Giuseppe Cicero², Gianluca Mortellaro³, Donatella Marchese⁴, Gautham Kulamarva, Carlo Dispenza. Primary Non-Hodgkins lymphoma of the parotid gland. 2011. *Braz J Otorhinolaryngol*.77(5):639-44.
30. Friedberg, Jonathan W., Julie M. Vose, Jennifer L. Kelly, Faith Young, Steven H. Bernstein, Derick Peterson, Lynn Rich, et al. 2011. « The Combination of Bendamustine, Bortezomib, and Rituximab for Patients with Relapsed/Refractory Indolent and Mantle Cell Non-Hodgkin Lymphoma ». *Blood* 117 (10): 2807-12. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-11-314708>.

31. Girinsky, T., M. Ghalibafian, et A. Paumier. 2009. « Évolution et dilemmes dans les traitements du lymphome de Hodgkin ». *Cancer/Radiothérapie* 13 (6): 479-81. <https://doi.org/10.1016/j.canrad.2009.06.012>.
32. Gisselbrecht, Christian. 2009. *Les Lymphomes Non Hodgkiniens*. Collection FMC de la revue *Hématologie*. John Libbey Eurotext.
33. Gisselbrecht, Christian, Norbert Schmitz, Nicolas Mounier, Devinder Singh Gill, David C. Linch, Marek Trneny, Andre Bosly, et al. 2012. « Rituximab Maintenance Therapy after Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients with Relapsed CD20(+) Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Final Analysis of the Collaborative Trial in Relapsed Aggressive Lymphoma ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 30 (36): 4462-69. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.41.9416>.
34. Goldman, Lee, et Pierre L. Masson. 2015. *Goldman's Cecil Medicine Cancérologie*. Elsevier Health Sciences.
35. Good J., Gascoyne R. Classification of non-Hodgkin's lymphomas *Hematol Oncol Clin* 2008 ;781–805 .
36. Griffiths, Robert, Joseph Mikhael, Michelle Gleeson, Mark Danese, et Martin Dreyling. 2011. « Addition of rituximab to chemotherapy alone as first-line therapy improves overall survival in elderly patients with mantle cell lymphoma ». *Blood* 118 (18): 4808-16. <https://doi.org/10.1182/blood-2011-04-348367>.
37. Guenzi, Edouard, Danielle Canioni, Julie Bruneau, Josette Brière, et Thierry Jo Molina. 2019. « Lymphome à cellules du manteau : une entité très hétérogène sur le plan histopathologique et pronostique ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2019 (508): 56-63. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30393-9](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30393-9).
38. HAFERLACH Torsten, BACHER Ulrike, THEML Harald, et DIEM Heinz. 2013. *Atlas de poche Hématologie*.
39. Hjalgrim, H., et E. A. Engels. 2008. « Infectious Aetiology of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphomas: A Review of the Epidemiological Evidence ». *Journal of Internal Medicine* 264 (6): 537-48. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2796.2008.02031.x>.
40. Horn, Julia, Martina Kleber, Stefanie Hieke, Annette Schmitt-Gräff, Ralph Wäsch, et Monika Engelhardt. 2012. « Treatment Option of Bendamustine in Combination with Rituximab in Elderly and Frail Patients with Aggressive B-Non-Hodgkin Lymphoma: Rational, Efficacy, and Tolerance ». *Annals of Hematology* 91 (10): 1579-86. <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1503-5>.
41. Hoofnagle JH. Reactivation of hepatitis B. *Hepatology*. 2009. 49 (5 Suppl):S156-65

42. [Hussein MR](#), [Al bshabshe AA](#), [Dalati T](#). Leukemia cutis: case report and review of literature. [Appl Immunohistochem Mol Morphol](#). 2010;18(2):190-1
43. Hyeong-Geun Lee, Jae-Yeol Lee, Jae-Min Song. Malignant lymphoma on parotid gland: a clinical case. [jkaoms](#).2017.43.2.138
44. Idrissi S K .Les aspects anatomo-pathologique des lymphomes non hodgkinien (à propos de 264 cas). Thèse de doctorat de l'Université de Mohammed Ben Abdallah Faculté de Médecine et Pharmacie Fes.2009 ; 80-164.
45. Illidge, Tim, Lena Specht, Joachim Yahalom, Berthe Aleman, Anne Kiil Berthelsen, Louis Constine, Bouthaina Dabaja, et al. 2014. « Modern Radiation Therapy for Nodal Non-Hodgkin Lymphoma-Target Definition and Dose Guidelines from the International Lymphoma Radiation Oncology Group ». *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 89 (1): 49-58. <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2014.01.006>.
46. *J Viral Hepat*. Hepatitis B virus and risk of non-Hodgkin lymphoma: An updated meta-analysis of 58 studies. 2018 Aug;25(8):894-903
47. Jerry L. Spivak ,. 2017. « Revue générale des leucémies - Hématologie et oncologie ». Édition professionnelle du Manuel MSD, janvier.
48. Jo Molina, Thierry, Agnès Le Tourneau, Diane Damotte, Jacques Diebold, et Josée Audouin. 2011. « Pathologie moléculaire des lymphomes diffus à grandes cellules B : intérêt diagnostique et pronostique pour l'histopathologiste ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2011 (428): 57-64. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(11\)70862-0](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(11)70862-0).
49. Kang, Hye Jin, Won Seog Kim, Seok Jin Kim, Je-Jung Lee, Deok-Hwan Yang, Jin Seok Kim, Se-Ryeon Lee, et al. 2012. « Phase II Trial of Rituximab plus CVP Combination Chemotherapy for Advanced Stage Marginal Zone Lymphoma as a First-Line Therapy: Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL) Study ». *Annals of Hematology* 91 (4): 543-51. <https://doi.org/10.1007/s00277-011-1337-6>.
50. Khieu M, Beauvais A, Matz R, Bersabe A, Brown P, Brown A, Fillman E, Hall J. **Aleukemic Myeloid Leukemia Cutis with a Kikuchi Disease-Like Inflammatory Pattern in Myelodysplastic Syndrome**. *South Med J*. 2017 Apr;110(4):308-313.
51. Lancesseur, Charles, et Mathieu Bellal. 2017. « Lymphomes T ». *Hématologie* 23 (5): 325-32. <https://doi.org/10.1684/hma.2017.1289>.
52. Lasfargues, Gérard. 2017. « Les lymphomes non hodgkiniens et les pesticides ». *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine* 201 (7): 1161-73. [https://doi.org/10.1016/S0001-4079\(19\)30406-6](https://doi.org/10.1016/S0001-4079(19)30406-6).

53. Leblond, Véronique, Steve Johnson, Sylvie Chevret, Adrian Copplesstone, Simon Rule, Olivier Tournilhac, John Francis Seymour, et al. 2013. « Results of a Randomized Trial of Chlorambucil versus Fludarabine for Patients with Untreated Waldenström Macroglobulinemia, Marginal Zone Lymphoma, or Lymphoplasmacytic Lymphoma ». *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* 31 (3): 301-7. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.44.7920>.
54. Lefebvre, Christine, Evelyne Callet-Bauchu, Elise Chapiro, Nathalie Nadal, Dominique Penther, et Hélène Antoine-Poirel. 2016. « Cytogenetics in the management of lymphomas and lymphoproliferative disorders in adults and children: an update by the Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH) ». *Annales de Biologie Clinique*, no 5: 568–587. <https://doi.org/10.1684/abc.2016.1179>.
55. Loomba R, Rowley A, Wesley R, Liang TJ, Hoofnagle JH, Pucino F et al. Systematic review: the effect of preventive lamivudine on hepatitis B reactivation during chemotherapy. *Ann Intern Med.* 2008 Apr 1; 148(7):519-28.
56. Mahboub, F.Z., W. Elkhatabi, H. L'youssefi, A. Aichane, et H. Afif. 2015. « Diagnostic positif et évolution des hémopathies malignes (à propos de 132 cas) ». *Revue des Maladies Respiratoires* 32 (janvier): A130. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.10.662>.
57. Maynadié, Marc, et Xavier Troussard. 2015. « Épidémiologie des leucémies aiguës ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2015 (471): 29-33. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(15\)30071-X](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(15)30071-X).
58. MIHAJLOVIĆ Dušan, Miroslav DINIĆ, Željko MIJUŠKOVIĆ, Nenad PETROV, Olga RADIĆ TASIĆ, Marija ELEZ, Lidija KANDOLF SEKULOVIĆ. Leukemia Cutis – A Case Report. *Serbian Journal of Dermatology and Venereology* 2018; 10 (4): 119-123.
59. Minakata, Daisuke, Kazuya Sato, Takashi Ikeda, Yumiko Toda, Shoko Ito, Kiyomi Mashima, Kento Umino, et al. 2018. « A leukemic double-hit follicular lymphoma associated with a complex variant translocation, t(8;14;18)(q24;q32;q21), involving BCL2, MYC, and IGH ». *Cancer Genetics* 220 (janvier): 44-48. <https://doi.org/10.1016/j.cancergen.2017.11.007>.
60. O, Turner J, et al. Autoimmune disorders and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes: a pooled analysis within the InterLymph Consortium. *Blood.* 2008; 111(8):4029-38.
61. Opsomer, M. -A., P. Fagnoni, et J. -N. Bastie. 2016. « Chapitre26 - Lymphomes ». In *Pharmacie Clinique Pratique en Oncologie*, édité par Association nationale des enseignants de pharmacie clinique, 211-224.e5. Paris: Elsevier Masson. <https://doi.org/10.1016/B978-2-294-73488-5.00026-3>.

62. Pignone M., Alberts MJ., Colwell JA., Cushman M., et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes : a position statement of the American Diabetes Association, a scientific statement of the American Heart Association, and an expert consensus document of the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2010 ; 121 : 2694–701
63. Plawny, I. 2016. « Les Leucémies », *infocancer* 86, , no 86: 5.
64. Pr Felipe Suarez, et Pr Felipe Suarez, Dr Morgane Cheminant. 2017. « DÉFICIT IMMUNITAIRE » 67.
65. Pr N BOUDJERRA. 2013. « EPIDEMIOLOGIE DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS ». <https://www.hematologie-dz.com/online/index.php?mact=News,cntnt01,detail,0&cntnt01articleid=11&cntnt01returnid=56>.
66. Primary Non-Hodgkins Lymphoma of the Parotid Gland: A Common Entity at an Uncommon Location . *Acta scientific cancer biology*. 2019. 3(1): 17-21.
67. Quero L., Hennequin C., Brice P. Place de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens. *Cancer / Radiothérapie* 13 (2009) 471-478
68. Récher, Christian, Bertrand Coiffier, Corinne Haioun, Thierry Jo Molina, Christophe Fermé, Olivier Casasnovas, Catherine Thiéblemont, et al. 2011. « Intensified Chemotherapy with ACVBP plus Rituximab versus Standard CHOP plus Rituximab for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma (LNH03-2B): An Open-Label Randomised Phase 3 Trial ». *Lancet (London, England)* 378 (9806): 1858-67. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61040-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61040-4).
69. Rigacci, Luigi, Alberto Fabbri, Benedetta Puccini, Ida Chitarrelli, Annalisa Chiappella, Umberto Vitolo, Alessandro Levis, Francesco Lauria, et Alberto Bosi. 2010. « Oxaliplatin-Based Chemotherapy (Dexamethasone, High-Dose Cytarabine, and Oxaliplatin)±rituximab Is an Effective Salvage Regimen in Patients with Relapsed or Refractory Lymphoma ». *Cancer* 116 (19): 4573-79. <https://doi.org/10.1002/cncr.25216>.
70. Rigacci, Luigi, Benedetta Puccini, Sergio Cortelazzo, Gianluca Gaidano, Andrea Piccin, Alfonso D'Arco, Roberto Freilone, et al. 2012. « Bendamustine with or without Rituximab for the Treatment of Heavily Pretreated Non-Hodgkin's Lymphoma Patients: A Multicenter Retrospective Study on Behalf of the Italian Lymphoma Foundation (FIL) ». *Annals of Hematology* 91 (7): 1013-22. <https://doi.org/10.1007/s00277-012-1422-5>.
71. Rizzo-Padoin, N. 2008. « Apport de la radio-immunothérapie au traitement des lymphomes ». *Annales Pharmaceutiques Françaises* 66 (5-6): 300-308. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2008.09.003>.

72. Russano de Paiva, G., C. Laurent, L. Lamant, G. Delsol, et P. Brousset. 2009. « Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens ». EMC - Hématologie 4 (4): 1-23. [https://doi.org/10.1016/S1155-1984\(09\)44581-3](https://doi.org/10.1016/S1155-1984(09)44581-3).
73. Salles gilles. 2011. « les lymphomes malins, hodgkinien et non hodgkinien ». In . https://lyon-sud.univ-lyon1.fr/servlet/com.univ.collaboratif.utils.LectureFichiergw?ID_FICHIER=1320402929582.
74. Schmidt, Christian, Sebastian Fetscher, Christian Görg, Peter Kornek, Arnd Nusch, Thomas Kegel, Lenka Kellermann, Wolfgang Hiddemann, Guenter Fingerle-Rowson, et Martin Dreyling. 2011a. « Treatment of Indolent Lymphoma in Germany - Results of a Representative Population-Based Survey ». Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia 11 (2): 204-11. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2011.03.001>.
75. Seto WK. Hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive therapy: appropriate risk stratification. World J Hepatol. 2015 Apr 28; 7(6):825-30
76. Tilly,Hervé. 2009. « la demarche diaqnostique initiale ». In Les Lymphomes Non Hodgkiniens, 41. Collection FMC de la revue Hématologie. John Libbey Eurotext.
77. Tolo A., Toure O., Toure AH., et al. Profit épidémiologique, clinique et évolutif des lymphomes malins non hodgkiniens (Non Burkitt) chez le noir Africain. Médecine d'Afrique Noire. 46(6) : 297-299 ; 1999
78. Treon, Steven P., Andrew R. Branagan, Leukothea Ioakimidis, Jacob D. Soumerai, Christopher J. Patterson, Barry Turnbull, Parveen Wasi, et al. 2009. « Long-Term Outcomes to Fludarabine and Rituximab in Waldenström Macroglobulinemia ». Blood 113 (16): 3673-78. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-09-177329>.
79. Turner S.D., Lamant L., Kenner L., Brugieres L. Anaplastic large cell lymphoma in paediatric and young adult patients. Br. J. Haematol. 2016;173:560–572
80. Tychyj-Pinel, C., F. Ricard, et F. Giammarile. 2011. « TEP/TDM au FDG et bilan initial des lymphomes : du diagnostic au pronostic ». Médecine Nucléaire 35 (1): 8-20. <https://doi.org/10.1016/j.mednuc.2010.11.004>.
81. Valarmathil K, A. Jamila, Mary lily S, Subachithra T, Deepa R. Leukemia Cutis in a patient with Chronic Myeloid Leukemia. IOSR Journal of Dental and Medical Sciences (IOSR-JDMS). Volume 13, Issue 1 Ver I. (Jan. 2014), PP 15-18.
82. VARET. 2012. Le livre de l'interne en hématologie - 3e édition. Lavoisier.

83. Viel, Jean-François, Nathalie Floret, Eric Deconinck, Jean-François Focant, Edwin De Pauw, et Jean-Yves Cahn. 2011. « Increased Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Serum Organochlorine Concentrations among Neighbors of a Municipal Solid Waste Incinerator ». *Environment International* 37 (2): 449-53. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2010.11.009>.
84. Wang, Sophia S., Claire M. Vajdic, Martha S. Linet, Susan L. Slager, Jenna Voutsinas, Alexandra Nieters, Silvia de Sanjose, et al. 2015. « Associations of Non-Hodgkin Lymphoma (NHL) Risk With Autoimmune Conditions According to Putative NHL Loci ». *American Journal of Epidemiology* 181 (6): 406-21. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu290>.
85. Wiernik, Peter H., John M. Goldman, Janice P. Dutcher, et Robert A. Kyle, éd. 2013. *Neoplastic Diseases of the Blood*. 5e éd. New York: Springer-Verlag. <https://www.springer.com/gp/book/9781461437642>.
86. Xi Zhou, Huaxiong Pan, Peng Yang, Pian Ye, Haiyan Cao, and Hao Zhou. Both chronic HBV infection and naturally acquired HBV immunity confer increased risks of B-cell non-Hodgkin lymphoma. *MC Cancer*. 2019; 19: 477.
87. Zhang, Hong-wei, Niu-liang Cheng, Zhen-wen Chen, Jin-fen Wang, Su-hong Li, et Wei Bai. 2011. « Clinical Impact of t(14;18) in Diffuse Large B-Cell Lymphoma ». *Chinese Journal of Cancer Research* 23 (2): 160-64. <https://doi.org/10.1007/s11670-011-0160-x>.
88. Zykova, T. Yu., O. O. Popova, V. A. Khoroshko, V. G. Levitsky, S. A. Lavrov, et I. F. Zhimulev. 2018. « Genetic Organization of Open Chromatin Domains Situated in Polytene Chromosome Interbands in *Drosophila* ». *Doklady Biochemistry and Biophysics* 483 (1): 297-301. <https://doi.org/10.1134/S1607672918060078>.

Annexes

Résumé

Résumé

Les lymphomes non hodgkiniens constituent un groupe d'hémopathies malignes, résultant de prolifération anarchique des cellules lymphoïdes. Ils se divisent en plusieurs types en fonction de la structure histologique et le type de cellules tumorales.

L'objectif de notre étude est de réaliser une étude épidémiologique sur 70 cas de lymphome non hodgkinien admis au niveau du service d'hématologie du CHU Ben Badis Constantine sur une période de 4 ans, allant du Janvier 2015 jusqu'au Décembre 2018. Cette étude nous a permis de cerner les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des LNH dans la région de Constantine.

Les résultats obtenus ont révélé une prédominance féminine avec 53%, l'âge moyen de survenu du LNH est de 55,66 ans avec un pic de fréquence remarqué chez la population âgée de plus de 60 ans (44%), alors que nos patients ont été majoritairement hypertendue (22.86%).

Dans notre étude, 94.29% de nos patients présentaient des polyadénopathies, principalement superficielles ; cervicales chez 60% des cas et profondes ; abdominales chez 47.14% des cas, accompagnés de signes cliniques. Les LNH se localisent principalement au niveau ganglionnaire mais ils peuvent touchés d'autre organes immunitaire comme la rate qui représente la principale localisation secondaire dans 31.43% des cas.

Le bilan biologique montre que la majorité des patients présent une anémie chez 64% des cas, une leucocytose chez 37% des cas et une leucopénie chez 24% des cas.

Sur le plan anatomopathologique, la majorité de nos patients sont atteints de LNH de type B avec un pourcentage de 86% contre 14% de phénotype T. Notre série est caractérisée par un sous type de lymphome à grandes cellules B qui est la forme histologique la plus fréquente (47%), suivi par LNH à petites cellules B (16%), tandis que le plan évolutif montre que le stade IV était le plus fréquent (32%). L'étude comporte également une analyse histologique et immunohistochimique de deux exemples de ces lymphomes (lymphome T et B).

Mots clés : LNH, adénopathie, épidémiologie, lymphome

Abstract

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) are a group of haematological malignancies resulting from anarchic proliferation of lymphoid cells. They are divided into several types depending on the histological structure and the type of tumor cells

The objective of our study is to carry out an epidemiological study on 70 cases of non-Hodgkin's lymphoma admitted to the hematology department of Ben Badis Constantine University Hospital, over a period of 4 years, from January 2015 to December 2018. This study allowed us to identify the epidemiological, pathological, clinical, therapeutic and evolutionary characteristics of NHL.

The results obtained revealed a female predominance with 53%, the average age of onset of the NHL is 55.66 years with a peak frequency noted in the population over 60 years (44%), while our patients were predominantly hypertensive (22.86).

In our study, 94.29% of our patients had polyadénopathies, mainly superficial; cervical in 60% of cases and deep; in 47.14% of cases, accompanied by clinical sings. NHLs are firstly located at lymphatic nodes but may affect other immune organs such as the spleen, which is the main secondary location in 31.43% cases.

The biological assessment shows that the majority of patients present anemia in 64% of cases, leucocytosis in 37% of cases and leukopenia in 24% of cases.

Histopathologically, the majority of our patients have NHL type B with a percentage of 86% against 14% of the T phenotype. Our series is characterized by a subtype of B-cell lymphoma which is the histological form of the more frequent (47%), followed by small B-cell NHL (16%), while the evolutionary plan shows that stage IV was the most common (32%). The study also includes a histological and immunohistochemical analysis of two examples of these lymphoma (T and B lymphoma).

Key words: NHL, lymphadenopathy, epidemiology, lymphoma.

ملخص

يشكل سرطان الغدد اللمفاوية غير الهودجكيني مجموعة من الأورام الدموية الخبيثة و الناتجة عن الانتشار الفوضوي للخلايا اللمفاوية. تنقسم إلى عدة أنواع حسب التركيب النسيجي و نوع الخلايا السرطانية.

الهدف من دراستنا هو اجراء دراسة وبائية على 70 حالة لسرطان الغدد اللمفاوية غير الهودجكيني و التي تم قبولها على مستوى قسم أمراض الدم بالمستشفى الجامعي ابن باديس بقسنطينة، خلال 4 سنوات، من جانفي 2015 إلى ديسمبر 2018. سمحت لنا هذه الدراسة بتحديد الخصائص الوبائية و المرضية و العيادية و العلاجية و التطورية لسرطان الغدد اللمفاوية غير الهودجكيني LNH بقسنطينة.

كشفت النتائج المحصل عليها عن غلبة في نسبة الإناث 53%، و متوسط العمر عند ظهور المرض هو 55.66 سنة مع وجود تردد الذروة عند فئة السكان الأكثر من 60 سنة (40%)، في حين أن أغلب مرضانا يعانون من ارتفاع الضغط الدموي (22,86%).

في دراستنا، كان لدى 94,29% من مرضانا انتفاخات في العقد اللمفاوية، خصوصا السطحية، 60% من الحالات و العميقة، بطنية في 47,14% من الحالات، مصحوبة بعلامات سريرية. تتموقع سرطانات الغدد اللمفاوية غير الهودجكينية خصوصا في العقد اللمفاوية ولكن قد تؤثر على الأعضاء المناعية الأخرى مثل الطحال الذي يعد الموقع الثانوي الرئيسي بنسبة 31.43%.

يظهر التقييم البيولوجي بأن أغلبية المرضى لديهم فقر الدم هذا ما يمثل 64% من الحالات، و زيادة عدد الكريات البيضاء في 37% من الحالات و نقص الكريات البيض في 24% من الحالات.

فيما يتعلق بالدراسة النسيجية، معظم مرضانا لديهم LNH نوع B بنسبة 86% مقابل 14% من النمط T. تتميز سلسلتنا بالنوع الفرعي LBGC و هو الشكل النسيجي الأكثر انتشارا (47%) يليه LNH صغير الخلية، في حين ان هذه الدراسة تبين ان المرحلة الرابعة كانت الأكثر شيوعا (32%). تتضمن الدراسة أيضا تحليلا نسيجيا و مناعيا لنمطين من هذه الأورام اللمفاوية (الأورام اللمفاوية الثانية و البانية)

الكلمات المفتاحية: سرطان الغدد اللمفاوية غير الهودجكيني LNH، اعتلال العقد اللمفاوية، علم الأوبئة، سرطان

الغدد اللمفاوية

Lymphomes non hodgkiniens : Étude épidémiologique, histologique et immunohistochimique

Les lymphomes non hodgkiniens constituent un groupe d'hémopathies malignes, résultant de prolifération anarchique des cellules lymphoïdes. Ils se divisent en plusieurs types en fonction de la structure histologique et le type de cellules tumorales.

L'objectif de notre étude est de réaliser une étude épidémiologique sur 70 cas de lymphome non hodgkinien admis au niveau du service d'hématologie du CHU Ben Badis Constantine sur une période de 4 ans, allant du Janvier 2015 jusqu'au Décembre 2018. Cette étude nous a permis de cerner les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives des LNH dans la région de Constantine.

Les résultats obtenus ont révélé une prédominance féminine avec 53%, l'âge moyen de survenu du LNH est de 55,66 ans avec un pic de fréquence remarqué chez la population âgée de plus de 60 ans (44%), alors que nos patients ont été majoritairement hypertendue (22.86%).

Dans notre étude, 94.29% de nos patients présentaient des polyadénopathies, principalement superficielles ; cervicales chez 60% des cas et profondes ; abdominales chez 47.14% des cas, accompagnés de signes cliniques. Les LNH se localisent principalement au niveau ganglionnaire mais ils peuvent touchés d'autre organes immunitaire comme la rate qui représente la principale localisation secondaire dans 31.43% des cas.

Le bilan biologique montre que la majorité des patients présent une anémie chez 64% des cas, une leucocytose chez 37% des cas et une leucopénie chez 24% des cas.

Sur le plan anatomopathologique, la majorité de nos patients sont atteints de LNH de type B avec un pourcentage de 86% contre 14% de phénotype T. Notre série est caractérisée par un sous type de lymphome à grandes cellules B qui est la forme histologique la plus fréquente (47%), suivi par LNH à petites cellules B (16%), tandis que le plan évolutif montre que le stade IV était le plus fréquent (32%). L'étude comporte également une analyse histologique et immunohistochimique de deux exemples de ces lymphomes (lymphome T et B).

Mots clés : LNH, adénopathie, épidémiologie, lymphome

Soutenu publiquement le : Mardi 17 /09/2019