

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB DE BLIDA
FACULTE DES SCIENCES AGRO-VETERINAIRES
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



*MEMOIRE DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION
DU DIPLOME DE MASTER EN SCIENCES DE LA NATURE
ET DE LA VIE*

Spécialité :
BIOSIGNALISATION CELLULAIRE ET MOLECULAIRE, IMMUNOLOGIE

Présentée par

TERKI ABDELOUAHAB

THEME

**Etude histopathologique et
immunophénotipique portant sur 60
cas atteint de lymphomes non
Hodgkiniens**

Soutenu le : 18 Décembre 2012

Devant le jury composé de :

Mr KHALED H.	Chargé du cours	USDB	Président
Mme LAMOUTI Y.	Chef service Anatomie Pathologie	CHU Blida	Promotrice
Mme ANANE A.	Chargé du cours	USDB	Examinatrice

Décembre 2012

Dédicace

À mes très chers parents

Aucune dédicace, aucun mot, ne saurait exprimer réellement mon profond amour, mon respect et ma vive gratitude. Veuillez trouver dans ce travail le fruit de toutes vos peines et vos sacrifices.

Que Dieu vous bénisse et vous garde pour moi.

À mes deux sœurs

Merci d'être là pour moi, je vous souhaite une belle vie.

Mes neveux, et mes nièces.

Toute personne m'aime et m'aiderait de proche ou de loin.

À tous mes amis (es)

À tous mes enseignants

À toute ma grande famille

Remerciement

Au début, je remercie Dieu le tout puissant de me gratifier des gens m'aimaient et m'aidaient pour arriver à ce stade que je tiens à les remercier par la suite :

En premier lieu, je remercie vivement ma promotrice Madame LAMOUTI Y. pour la qualité de son encadrement et pour les précieuses corrections apportées à ce manuscrit, pour sa générosité et la grande patience dont elle a su faire preuve malgré ses charges professionnelles.

Je remercie également Mme ANANE A. pour son examen de ce manuscrit, ainsi que Mr KHALED H. pour l'avoir présidé.

Je tiens à remercier mes professeurs et spécialement ceux de la spécialité de biologie moléculaire et cellulaire.

Je suis reconnaissant envers tout le personnel du service d'anatomie pathologie au niveau de l'hôpital Frantz Fanon Blida pour son service précieux.

J'adresse mes sincères remerciements à madame SAADI L., notre chef d'option, pour sa disponibilité, son encouragement et son aide.

Mes remerciements s'adressent également aux enseignants qui m'ont suivie durant les cinq années d'études.

Je n'oublie pas, Dr TRABELSI pour sa disponibilité durant mon stage. Je remercie mes collègues de la spécialité. Sans oublier mes ami(e)s de loin ou de proche qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

J'exprime aussi ma gratitude à mes parents, mes sœurs.

Dieu merci.

Liste des tableaux.

Tableau 1: les translocations impliquant un oncogène et les gènes des immunoglobulines (Berthou 2006)	16
Tableau 2: Les critères de la classification REAL	19
Tableau 3: Classification des lymphomes selon l’OMS 2008 (voir annexe I)	20
Tableau 4: Les caractéristiques et différences entre les LNH indolents et les LNH agressifs (Boissel, 2009)	21
Tableau 5: LNH indolents et LNH agressifs (Boissel, 2009)	21
Tableau 6: La classification d’Ann Arbor (Costes, 2006)	22
Tableau : La classification OMS des tumeurs hématopoïétiques et des organes lymphoïdes (2008)	ANNEXE I
Tableau I : Tableau globale des cas de notre série	ANNEXE II
Tableau II : répartition globale des cas selon le sexe	ANNEXE II
Tableau III : répartition globale selon l’âge.....	7
Tableau IV : répartition globale des cas atteints de LNH selon l’âge et le sexe.....	ANNEXE II
Tableau V : Répartition globale des cas atteints de LNH selon le siège anatomique.....	ANNEXE II
Tableau VI: Répartition des cas selon le grade de malignité.	ANNEXE II
Tableau VII: Répartition des cas selon le de degré de malignité / sexe	ANNEXE II
Tableau VIII: Répartition des cas atteints d'un LNH selon le grade de malignité/âge....	ANNEXE II
Tableau IX: Répartition des cas atteints d'un LNH selon le type histologique	ANNEXE II
Tableau X: Répartition des cas atteints d'un LNH extra-ganglionnaire selon le sexe.....	ANNEXE II
Tableau XI: Répartition des cas atteints d'un LNH Extra-ganglionnaire selon l’âge.....	ANNEXE II
Tableau XII: Répartition des cas atteints d'un LNH extra-ganglionnaire selon le siège anatomique	ANNEXE II
Tableau XIII: Répartition des cas atteints de LNH ganglionnaire selon le sexe..	ANNEXE II
Tableau XIV: Répartition des cas atteints d'un LNH ganglionnaire selon l’âge.....	ANNEXE II
Tableau XV: Répartition des cas atteints d'un LNH ganglionnaire selon le site de l'adénopathie	ANNEXE II
Tableau XVI: Répartition des cas atteints d'LNH selon le siège anatomique et le sexe	ANNEXE II
Tableau XVII : Répartition des cas de LNH selon le siège anatomique et l’âge.....	ANNEXE II
Tableau XVIII : Répartition des cas atteints d'un LNH selon le siège anatomique et le type histologique	ANNEXE II
Tableau XIX : Répartition des cas atteints de LNH selon le siège anatomique et le sexe	ANNEXE II
Tableau XX: Répartition des cas atteints d'un LNH selon le siège anatomique et l’âge..	ANNEXE II

Liste des figures.

Figure 1 : Schéma générale du système lymphatique (Hitz <i>et al.</i> , 2010).....	3
Figure 2: structure d'un ganglion lymphatique (Monier <i>et al.</i> , 2006).....	5
Figure 3: photo d'un ganglion lymphatique observé au microscope photonique Gr x10.....	6
Figure 4: La circulation des lymphocytes chez l'homme (Male et Roitt, 2007).....	9
Figure 5 : Filiation proposée pour les différentes populations de cellules lignées hématopoïétiques présentes dans la moelle osseuse (Coulombel, 2003)	10
Figure 6 : Processus de distinctions B et T (Abbas <i>et al.</i> , 2007).....	11
Figure 7: les régulateurs transcriptionnelles spécifiques orientent l'engagement pour les lignées B et T. (Abbas <i>et al.</i> , 2007).....	12
Figure 8 Remaniement chromosomique observé dans le lymphome de Burkitt.....	15
Figure 9 Mécanismes d'action du rituximab. (Jamin <i>et al.</i> , 2007).....	25
Figure 10 : Importance de l'étude immunohistochimique pour établir un diagnostic de certitude pour les LNH	33
Figure 11: Le schéma du principe de la technique Immuno-histochimique.....	34
Figure 12: Répartition globale selon le sexe des 60 cas atteints de LNH	37
Figure 13: Répartition globale selon l'âge des 60 cas atteints de LNH	38
Figure 14: Répartition globale des cas atteints de LNH selon l'âge et le sexe	38
Figure 15: LNH folliculaire.....	39
Figure 16: LNH diffus à grandes cellules B	40
Figure 17: LNH de Burkitt	41
Figure 18: LNH Lymphoblastique T	42
Figure 19 : LNH anaplasique T	43
Figure 20: Lymphome T de type nasal associé au virus d'Epstein-Barr.....	44
Figure 21: Lymphome T associé à une entéropathie.....	45
Figure 22: Lymphome du MALT	46
Figure 23: Répartition globale des 60 cas atteints de LNH selon le siège anatomique.....	47
Figure 24: Le site du LNH ganglionnaire.....	47
Figure 25: Le site du LNH extra-ganglionnaire	48
Figure 26: Répartition globale des cas atteints d'un LNH selon le grade de malignité	48
Figure 27: Répartition des cas atteints d'un LNH selon le grade de malignité et le sexe	49
Figure 28: Répartition des cas atteints d'un LNH selon le grade de malignité et l'âge	49
Figure 29: Répartition globale des cas de LNH selon le type histologique	50
Figure 30: Répartition des cas de LNH ganglionnaire ou extraganglionnaire selon le sexe	51

Figure 31: Répartition des cas de LNH selon le siège anatomique et l'âge.....	51
Figure 32: Répartition des cas de LNH selon le type histologique et le sexe	52
Figure 33: Répartition des cas de LNH selon le type histologique et l'âge	53
Figure 34: Répartition des cas de LNH selon le siège anatomique et le type histologique.	54

Résumé

Les lymphomes sont des tumeurs malignes qui se développent à partir du système lymphoïde qui sont classés selon la classification de l'OMS qui prend en considération des critères morphologiques, immunohistochimiques, moléculaires et la nature de la cellule d'origine.

Les nouveaux cas annuels ont presque doublé en une vingtaine d'années dans le monde .

Cette étude porte sur 60 cas colligés au sein du service d'anatomie pathologique du centre hospitalier Frantz Fanon de Blida durant une période de 1 an allant de 2011 à 2012.

Le but de ce travail est :

- D'établir un profil épidémiologique des lymphomes non hodgkiniens diagnostiqués au sein de notre service.
- Classer ces lymphomes selon la nouvelle classification de l'OMS 2008.
- Déterminer l'intérêt de l'immunohistochimie dans le diagnostic positif et différentiel des LNH.

L'âge moyen était de 53 ans (7-87 ans), le sexe masculin était prédominant avec un sex-ratio = 1.85.

Tous les cas ont subi une immunohistochimie qui a été précédée d'un examen morphologique.

Cet examen est complété au besoin par une étude immunohistochimique à l'aide des anticorps suivants : CD20, CD3.

Les LNH B sont notés dans 91 %, les LNH T dans 9 %. Les lymphomes de haut grade sont notés dans 55% et les LNH de bas grade dans 45%.

MOTS-CLES :

Lymphome – Morphologie – histologie – Immunohistochimie - CD3 - CD20

Abstract

Lymphomas are malignant tumors that develop from lymphoid system. They can exist in lymphoid tissue, particularly in the lymph nodes, bowel wall and tonsils.

Recently, new progress has been made in the classification of lymphomas. These developments take into account morphological, immunohistochemical, molecular nature and the cell of origin.

Two main types of lymphoma are distinguished:

- The non-Hodgkin lymphomas that will be our study.
- Hodgkin's lymphoma that will be excluded from our study.

This retrospective study of 60 cases diagnosed in the pathology department of the Frantz Fanon hospital in Blida for a period of 1 year from 2011 to 2012.

The aim of this work is:

- To do an epidemiological profile of non-Hodgkin lymphoma diagnosed in our service.
- Sort these lymphomas according to the new WHO classification 2008.
- Determine the value of immunohistochemistry in the diagnosis and distinction NHL.(Non-Hodgkin lymphomas)

The average age was 53 years (7-87 years), male gender was predominant with a sex ratio = 1.85.

NHL B are noted in 91%, NHL T in 9%. The aggressive lymphomas are noted in 55% and the indolent NHL in 45%.

The diagnosis was established after morphological examination of biopsy or resected specimens sent to the laboratory. This review is completed as required by immunohistochemistry using the following antibodies: CD20, CD3.

KEYWORDS:

Lymphoma - Morphology – histology - Immunohistochemistry - CD3 - CD20

ملخص

السرطانات اللمفاوية الغير هودجكينية هي أورام خبيثة تنتج أثناء مراحل مختلفة من تمايز و تنشيط الخلايا اللمفاوية B و T . تعتبر العقد اللمفاوية المكان الأول لهذه السرطانات فإنها يمكن أن توجد في الأنسجة اللمفاوية، وخاصة في العقد اللمفاوية، واللوزتين و جدار الأمعاء.

عدد المصابين بمختلف أنواع هذه السرطانات في ارتفاع في جميع أنحاء العالم مؤخرًا، تم إحراز تقدم جديد في تصنيف الأورام اللمفاوية. هذه التطورات تضع في اعتبارها، الجانب المناعي المورفولوجي، والطبيعة الجزيئية والخلية الأصلية.

ويوجد نوعان رئيسيان من سرطان الغدد اللمفاوية:

• اللمفومات غير هودجكينية التي ستكون محل دراستنا هذه.

• اللمفومات هودجكينية التي سيتم استبعادها من الدراسة.

هذه الدراسة بأثر رجعي تتكون من 60 حالة تم تشخيصها في قسم علم الأمراض التشريحي في مستشفى فرانز فانون في البلدة لمدة سنة من 2011 حتى 2012. والهدف من هذا العمل هو:

- تحديد الوضع الوبائي لهذه الأورام و وصف خصائصها النسيجية و المناعية
 - فرز هذه اللمفومات و تصنيفها وفقا لتصنيف منظمة الصحة العالمية الجديد 2008.
 - تحديد قيمة الدراسة المناعية في تشخيص وتمييز اللمفومات غير هودجكينية
- وكان متوسط أعمار الحالات المدروسة 53 سنة (7-87 سنة)، وكان السائد بين الجنسين الذكور بنسبة 1.85. ووجدنا أن نسبة اللمفومات من نوع B تمثل 91٪، أما نوع T فهي 9٪. ووجدنا أن نسبة اللمفومات العدوانية في 55٪ و نسبة اللمفومات الأقل عدوانية في حدود 45٪. التحليل الصحيح يتم عن طريق التحليل النسيجي الدقيق للأعضاء المصابة تم تأسيس التشخيص بعد فحص العينات المرسله إلى المختبر من الجانب المورفولوجي و تم إكمال هذه الدراسة باستعمال الأجسام المضادة المناعية التالية: CD20، CD3.

كلمات البحث الرئيسية:

اللمفومات غير هودجكينية - سرطان الغدد اللمفاوية - المورفولوجيا - علم الأنسجة - الكيمياء النسيجية المناعية -

CD3 - CD20

Sommaire

INTRODUCTION	1
I. Partie bibliographique	3
1. Les tissus lymphoïdes.....	3
1.1. Organes lymphoïdes primaires ou organes centraux	4
1.1.1. Thymus	4
1.1.2. Moelle osseuse	4
1.2. Organes périphériques ou organes secondaires	4
1.2.1. Rate.....	4
1.2.2. Ganglion lymphatique.....	4
1.2.3. Formations lymphoïdes associées aux muqueuses (MALT)	6
2. La lymphopoïèse.....	6
2.1. la lymphopoïèse primitive	7
2.2. La lymphopoïèse secondaire	7
2.3. La circulation des lymphocytes.....	8
2.4. La filiation lymphocytaire.....	10
2.5. Détermination du lignage B et T	11
3. Les lymphomes.....	13
3.1. La maladie de Hodgkin	13
3.2. Les lymphomes non hodgkiniens	13
3.2.1. Aspect épidémiologique.....	14
3.2.2. Aspect etiopathogéniques.....	14
3.2.2.1. Facteurs Génétiques	15
3.2.2.2. le vieillissement:	16
3.2.2.3. Anomalies du système immunitaire.....	16
3.2.2.4. Facteurs infectieux:	17
3.2.2.5. Facteurs environnementaux	17
4. Bases des classifications des lymphomes	17
4.1. la classification de RAPPAPORT 1966	18
4.2. la classifications de Lukes-Collins 1974.....	18
4.3. la classification de Kiel réactualisée en 1988.....	18
4.4. la Working formulation (WF) for clinical use 1982	18
4.5. La classification REAL 1993.....	18

4.6. la classification OMS 1999 (actualisée en 2008)	20
5. La stadification	22
6. Diagnostic	23
7. Bilan d'extension, pronostic et traitement	23
7.1. Le pronostic	24
7.2. Le traitement	24
7.3. Stratégies thérapeutiques	24
7.3.1. Traitement aux anticorps pour l'intérêt de la classification biomoléculaire	24
7.3.1.1. Anticorps monoclonal anti-CD20 : rituximab	25
7.3.1.2. Antigène CD-20	26
7.3.1.3. Lyse induite par le complément	26
7.3.1.4. Cytotoxicité cellulaire dépendante du complément	26
7.3.1.5. Radio-immunothérapie	26
7.3.1.6. Chimiothérapie fortement dosée avec transplantation de cellules souches (greffe de moelle osseuse)	27
II. Matériels et méthodes	29
1. Phase d'expérimentation	29
1.1. Matériel biologique	29
1.2. Matériels et verreries	(Annexe 2)
1.3. réactifs nécessaires	(Annexe 2)
2. Méthodes	29
2.1. Etude anatomo-pathologique	30
2.2. ETUDE IMMUNO-HISTOCHIMIQUE	33
III. Résultats et discussions	36
1. ETUDE ANATOMO-CLINIQUE	37
1.1. Répartition globale selon le sexe des patients atteints de LNH	37
1.2. Répartition globale selon L'âge des patients atteints de LNH	38
1.3. Répartition globale selon L'âge et le sexe des patients atteints de LNH	38
ETUDE HISTOLOGIQUE:	
1.4. Répartition globale selon le siège anatomique des patients atteints de LNH	47
1.4.1. Le site du LNH ganglionnaire	47
1.4.2. Le siège anatomique du LNH extra-ganglionnaire:	48
1.5. Répartition des patients selon le grade de malignité	48
1.5.1. le sexe	49

1.5.2. l'âge	49
1.6. Répartition des cas selon le type histologique	50
2. ETUDE COMPARATIVE DES LNH GANGLIONNAIRES ET EXTRA- GANGLIONNAIRES.....	51
2.1. Le sexe	51
2.2. L'âge.....	51
2.3. Le type histologique.....	52
2.3.1. Le type histologique et le sexe.....	52
2.3.2. Le type histologique et l'âge.....	53
2.3.3. Le type histologique et le siège anatomique	54
III. Discussions.....	55
IV. Conclusions.....	61
Références bibliographiques	
Annexes	

Partie bibliographique

INTRODUCTION

Les lymphomes malins non Hodgkiniens (LNHs) sont des proliférations malignes de cellules lymphoïdes à différents stades de maturation. Leur fréquence est en augmentation constante, sans explication connue à ce jour. Les LNH peuvent survenir à tout âge.

(Gastaut *et al.*, 2005)

Les LNHs représentent aujourd'hui 3 à 5% des causes de décès par cancer en France.

L'âge médian de survenue se situe entre 55 et 60 ans, avec une prépondérance masculine (sexe ratio = 1,8). (Sotto *et al.*, 2005)

L'incidence de la maladie en Algérie est de l'ordre de 5/100.000 habitants/an ce qui est relativement faible en comparaison avec les pays Européens ou les Etats-Unis (12-15/100.000 habitants/an). (Arabi *et al.*, 2009). Elle peut varier selon les types histologiques, certains pouvant présenter des pics d'incidence chez l'adulte jeune ou l'enfant (lymphome de Burkitt à Madagascar par exemple) (Rafaramino *et al.*, 2001)

Les nouveaux cas annuels ont presque doublé en une vingtaine d'années, l'augmentation étant surtout perceptible chez les personnes de sexe masculin et âgées plus de 75 ans en France. Les raisons de cette évolution demeurent obscures. (Monnereau *et al.*, 2005)

Les LNHs se développent à partir de cellules lymphoïdes de lignées B (dans 85 % des cas) ou T (dans 15 % des cas). Les entités lymphomateuses présentent de nombreuses différences en particulier sur les plans : clinique, histologique, évolutif, pronostique et thérapeutique. (Brossard *et al.*, 2009)

La reconnaissance des antigènes membranaires par l'utilisation d'anticorps monoclonaux (spécifiques) par immunohistochimie permet une identification et une classification moléculaire précise des cellules impliquées.

La technique d'IHC nécessite l'utilisation d'anticorps spécifiques existant dans le commerce, ces anticorps différencient entre les lymphomes T des lymphomes B, puis d'autres indiquent le niveau de différenciations des cellules. Cela permet de prévoir le pronostic de la tumeur. Les lymphomes T étant plus agressifs que les lymphomes B et les lymphomes dits « à grandes cellules » sont aussi plus agressives que ceux dits « à petites cellules »

Le diagnostic des lymphomes est posé à l'examen histologique mais seule la classification moléculaire va permettre d'instaurer une thérapeutique ciblée de façon plus intéressante et moins agressive.

Nous allons donc, après recensement des cas de LNHs examinés au laboratoire d'anatomie-pathologie du CHU Blida durant la période de Janvier 2011 à Mai 2012 revoir la technique d'IHC qui seule permet la classification nécessaire au traitement.

Ce travail a pour but d'étudier l'identification du type de LNH par immunohistochimie et d'en faire une étude morphologique et épidémiologique.

I. Partie bibliographique

1. Les tissus lymphoïdes

Le système lymphatique comprend des organes dits «lymphoïdes» (Genetet, 1997)

- Organes lymphoïdes primaires : moelle osseuse, thymus
- Organes lymphoïdes secondaires : ganglions lymphatiques, rate, tissu lymphoïde associé aux bronches, amygdales, ganglions mésentériques, plaques de Peyer, tissus lymphoïde urogénital

Le système lymphatique est une partie intégrante du système immunitaire.

Les vaisseaux lymphatiques drainent la lymphe qui est un liquide qui transporte des produits du métabolisme, des substances nutritives, des cellules mortes, des débris divers, des substances étrangères et des germes infectieux (qui peuvent être des bactéries ou des virus) ainsi que des lymphocytes. La production quotidienne de lymphe est évaluée à au moins deux litres par jour. Les ganglions lymphatiques filtrent la lymphe des germes et des débris qu'elle contient. (Stevens *et al.*, 2004)

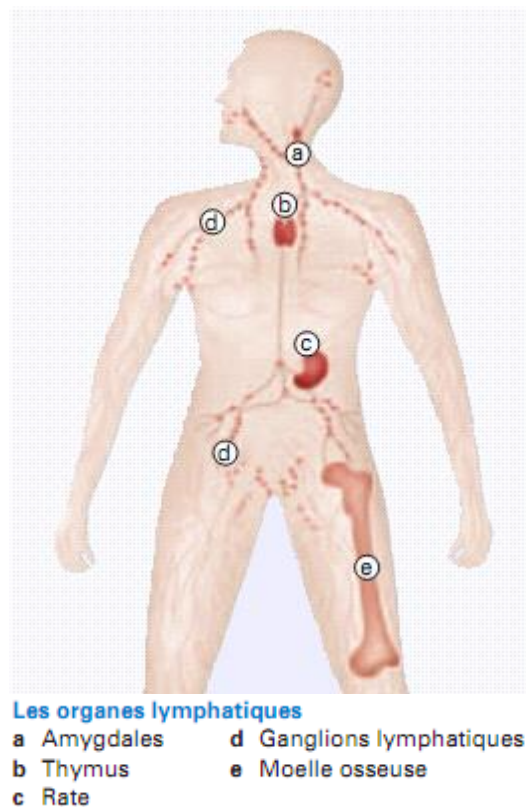


Figure 1 : Schéma générale du système lymphatique (Hitz *et al.*, 2010)

1.1. Organes lymphoïdes primaires ou organes centraux :

Ils assurent la différenciation des cellules immunitaires

1.1.1. Thymus :

Avec un poids de 10 à 15 grammes à la naissance, 30 à 40 grammes à la puberté puis il subit une involution progressive

C'est l'organe où les lymphocytes T immatures (prothymocytes) et naïfs issus de la moelle osseuse se différencient en lymphocytes matures. (Kohler 2005)

1.1.2. Moelle osseuse :

Siège de l'hématopoïèse et de la différenciation des lymphocytes B (B pour Bone marrow)

Elle contient des cellules souches de type CD34+ (cellules souches lymphoïdes) qui donneront des cellules pro B et ces dernières donneront des cellules pré B

Beaucoup de cellules meurent sur place par apoptose (phagocytées par les macrophages). (Kohler 2005)

1.2. Organes périphériques ou organes secondaires :

Ces organes sont dits effecteurs

Dans les organes secondaires; les lymphocytes sont mis en contact avec des antigènes assurant ainsi la réponse immunitaire :

1.2.1. Rate

Elle a une forme ovale, c'est l'organe lymphoïde le plus volumineux (≈ 12 cm de Largeur)

Elle est située dans l'hypochondre gauche et branchée sur la circulation sanguine :

Elle a un rôle dans l'épuration du sang (100 à 200 ml/mn) de capture des antigènes injectés dans la circulation sanguine

C'est l'organe phagocytaire principal : par la présence importante de macrophages

Ainsi des cas splénectomisés présentent une susceptibilité particulière aux infections bactériennes à germes capsulés (exemple : le pneumocoque) (Denef, 1996)

1.2.2. Ganglion lymphatique

Il y en a environ 1000 ganglions lymphatiques dans l'organisme assurant la surveillance de nombreux territoires

C'est un petit organe réniforme, de 1 à 15 mm de diamètre qui est disposés sur le trajet des voies lymphatiques

La circulation lymphatique s'effectue dans un seul sens : des tissus vers les ganglions et des ganglions vers le sang (Molinier et *al.*, 2008)

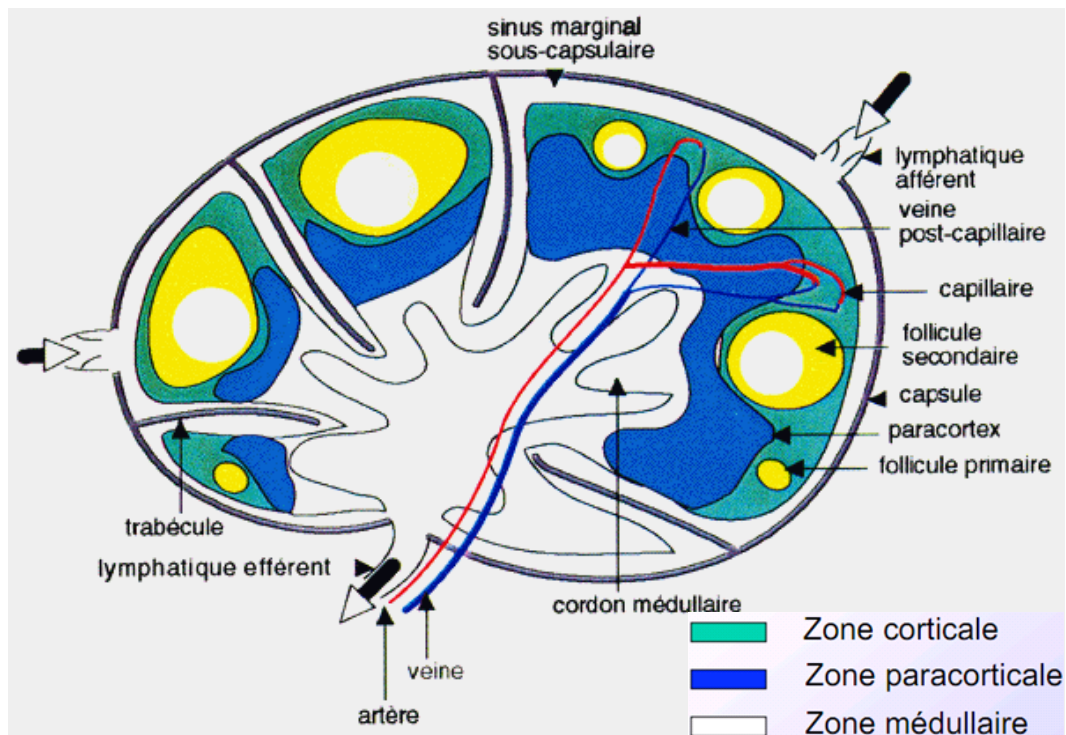


Figure 2: structure d'un ganglion lymphatique (Monier *et al.*, 2006)

Le ganglion normal comporte une zone corticale qui contient les follicules lymphoïdes, et une zone paracorticale et médullaire riche en vaisseaux. Il existe un sinus marginal sous-capsulaire dans lequel s'abouchent les canaux lymphatiques afférents et des sinus inter-folliculaires et médullaires. Les follicules lymphoïdes sont constitués de lymphocytes B. On distingue les follicules primaires et les follicules secondaires, apparaissant après stimulation antigénique, qui comportent un centre germinatif et une couronne de petits lymphocytes formant la zone du manteau. La zone inter-folliculaire est constituée de lymphocytes T, de veinules post-capillaires par lesquelles ils transitent. Ces zones peuvent comporter aussi quelques lymphocytes B dispersés et des plasmocytes.

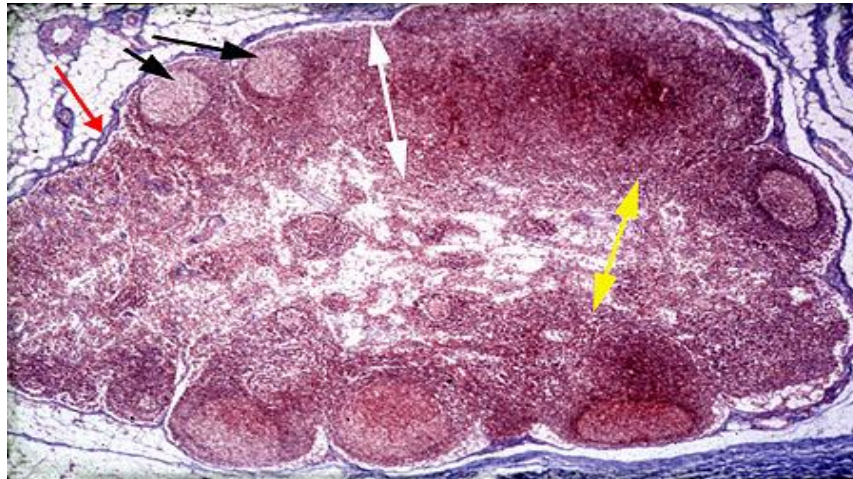


Figure 3: photo d'un ganglion lymphatique observé au microscope photonique Gr x10

Double-flèche blanche : cortex

Double-flèche jaune : médullaire

Flèches noires : follicule lymphoïde

Flèche rouge : capsule

1.2.3. Formations lymphoïdes associées aux muqueuses (MALT)

Plus le contact avec le milieu extérieur est facile plus les muqueuses contiennent des formations lymphoïdes.

La muqueuse respiratoire, digestive, et uro-génitale contient un tissu lymphoïde diffus ou des formations lymphoïdes bien individualisées :

Le MALT (mucosal associated lymphoid tissue) (Formations lymphoïdes associées aux muqueuses) associé aux épithéliums de revêtements :

- Le BALT (formations lymphoïdes associées aux bronches) : associés à l'appareil respiratoire, situé dans la muqueuse des grosses voies aériennes
- Le GALT (formations lymphoïdes associées à l'appareil digestif) : qui comprend notamment les amygdales, les plaques de Peyer situées au niveau de l'iléon et l'appendice. (Molinier *et al.*, 2008)

2. La lymphopoïèse

Les lymphocytes, cellules principales du système lymphatique, jouent un rôle important dans les mécanismes de défense immunitaire de l'organisme. Ils prennent naissance dans la moelle osseuse et se répartissent en deux lignées B et T. Pour les cellules lymphocytaires on a une production constante de 50-100 milliard de cellule par jour. Cette production est régulée par des facteurs de croissance et par le microenvironnement (Burmester *et al.*, 2000)

La lymphopoïèse comporte deux phases :

- Lymphopoïèse primitive ou basale qui produit les cellules lymphoïdes nécessaires aux besoins de l'organisme,
- La lymphopoïèse secondaire qui correspond aux multiplications des cellules matures impliquées dans une réponse immunitaire. (Jeannin *et al.*, 2004)

2.1. **la lymphopoïèse primitive** : deux sortes de précurseurs lymphoïdes s'individualisent dans la moelle osseuse : les préB et les préT qui donneront respectivement des lymphocytes B et des lymphocytes T.

2.1.1. Lymphocyte T :

Le thymus est le lieu de maturation obligé des lymphocytes T.

Le développement du pré-thymocyte a lieu dans le foie fœtal et la moelle osseuse. Déjà à cette étape, un réarrangement du récepteur des cellules T (TCR) est observé.

Dans le thymus, les lymphocytes T immatures rencontrent des cellules épithéliales spécialisées, les cellules dendritiques et les macrophages Ce contact permet la sélection et la différenciation des cellules T utiles pour la défense immunitaire Certaines cytokines (facteurs régulateurs solubles, «messagers» du système immunitaire) jouent un rôle important dans ce processus (interleukines 1, 2, 6 et 7). La grande majorité des lymphocytes particulièrement ceux potentiellement dangereux pour l'organisme sont éliminés au cours de cette sélection, le reste qui a été sélectionné quitte l'organe pour la circulation (Burmester *et al.*, 2000)

2.1.2. Lymphocytes B :

Le foie fœtal puis la moelle osseuse représentent le lieu de production et maturation des lymphocytes B.

Les lymphocytes B se développent à partir de cellules souches qui colonisent la moelle osseuse autour de la 14e semaine du développement. Les interactions des cellules B avec des cytokines et les cellules de la charpente de la moelle (cellules stromales) sont essentielles pour ce développement Les interleukines 1,6 et 7 jouent les rôles les plus importants La moelle osseuse reste le lieu de production des lymphocytes B pendant toute la vie (Burmester *et al.*, 2000)

Les lymphocytes B et T matures quittent les lieux de leur production et migrent vers les organes lymphoïdes périphériques ou secondaires

2.2. **La lymphopoïèse secondaire** : a lieu dans les organes lymphoïdes périphériques : les ganglions, la rate, les amygdales, les formations lymphoïdes annexées aux muqueuses.

2.2.1. Les lymphocytes T :

Les lymphocytes T activés, après la phase d'expansion, se différencient en lymphocytes T à mémoire, en lymphocytes effecteurs cytotoxiques (CTL), ou sécréteurs de cytokines, permettant la régulation de la réaction immune, l'activation des macrophages et la génération d'une réaction inflammatoire. (Jeannin *et al.*, 2004)

Les lymphocytes NK portent le CD8, mais pas le récepteur TCR, spécifique de la lignée T. Les lymphocytes NK dérivent d'un précurseur commun aux cellules T, pour cela on les associe aux lymphocytes T (Gillioz, 2008)

Elles agissent principalement au niveau de la surveillance immunitaire anti-tumorale et antivirale.

2.2.2. Les lymphocytes B :

Les lymphocytes B activés subissent une expansion clonale et une différenciation, soit en lymphocytes mémoires, soit en plasmocytes, étape ultime de la différenciation B.

2.3. La circulation des lymphocytes

La circulation concerne essentiellement les lymphocytes T (les lymphocytes correspondent à 80% des lymphocytes dans le sang) (Male et Roitt, 2007)

Elle permet l'immunosurveillance, en effet, elle permet la rencontre avec les antigènes.

Les lymphocytes immunocompétents et matures circulent en continu et atteignent tous les territoires de l'organisme.

Cette circulation permet l'immunosurveillance. En effet, elle permet la rencontre avec les Ag

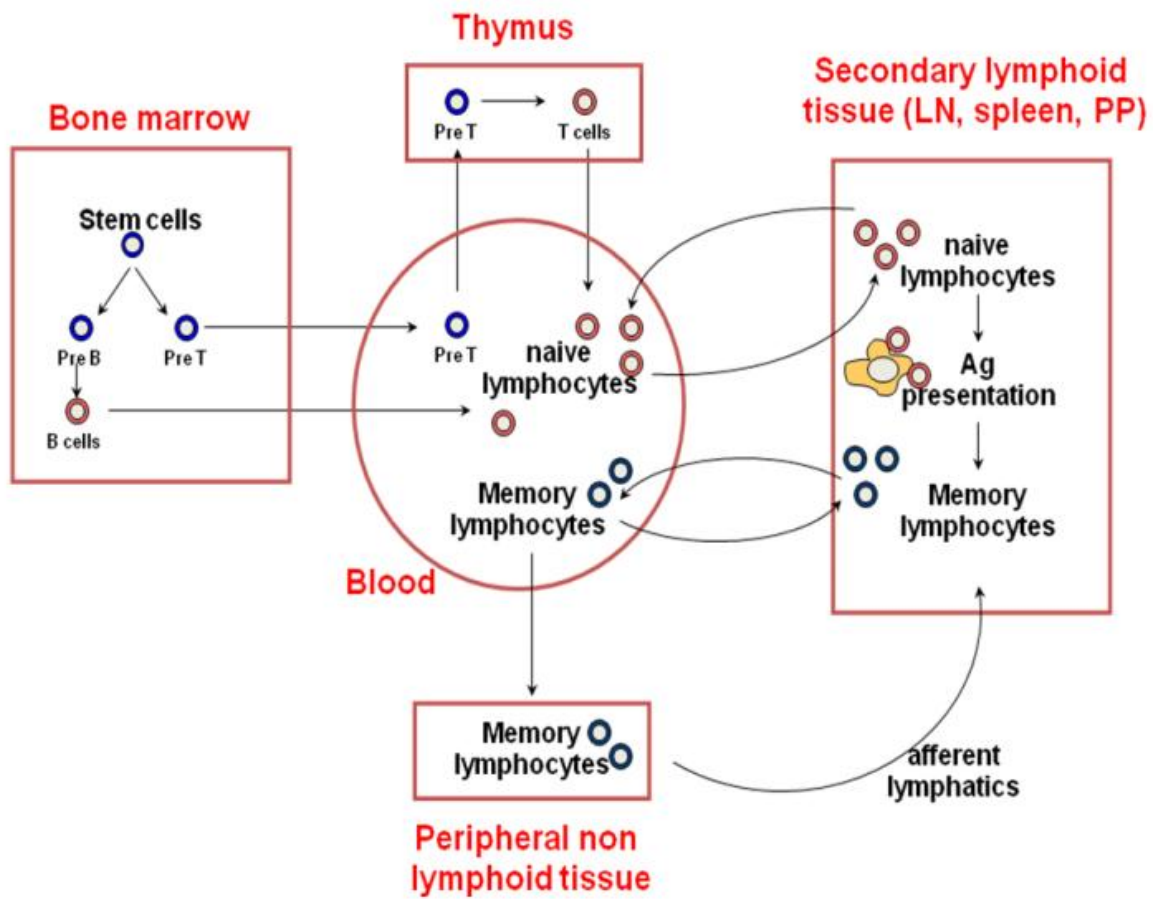


Figure 4: La circulation des lymphocytes chez l'homme
(Male et Roitt, 2007)

2.4. La filiation lymphocytaire

L'hématopoïèse est caractérisée par des étapes séquentielles de différenciation, définies par des modifications phénotypiques avec expression de molécules membranaires et de propriétés fonctionnelles particulières à certains stades de maturation.

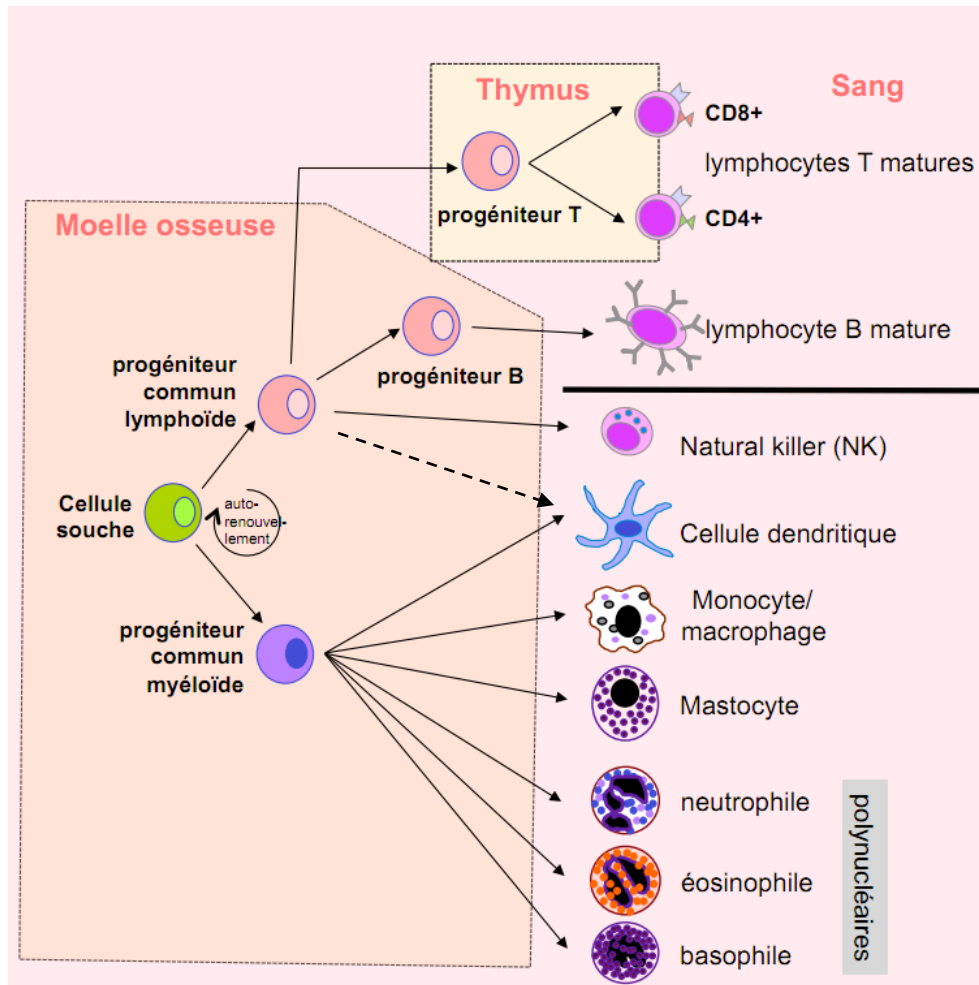


Figure 5 : Filiation proposée pour les différentes populations de cellules lignées hématopoïétiques présentes dans la moelle osseuse (Coulombel, 2003)

2.5. Détermination du lignage B et T :

L'interleukine 3 qui est une *CSF colony stimulating factor* agit sur les temps précoces de presque toutes les lignées hématopoïétiques à l'exception peut-être de la lignée B. Elle est capable d'entraîner la formation de colonies de neutrophiles, de monocytes/macrophages, de mégacaryocytes. Mais il faut lui associer de l'érythropoïétine pour obtenir une stimulation maximale de la formation de colonies érythroïdes.

L'interleukine 7 agit sur les progéniteurs *CLP = common lymphocyte progenitor* déjà engagés dans la lignée lymphocytaire favorisant la multiplication et la maturation de ces cellules

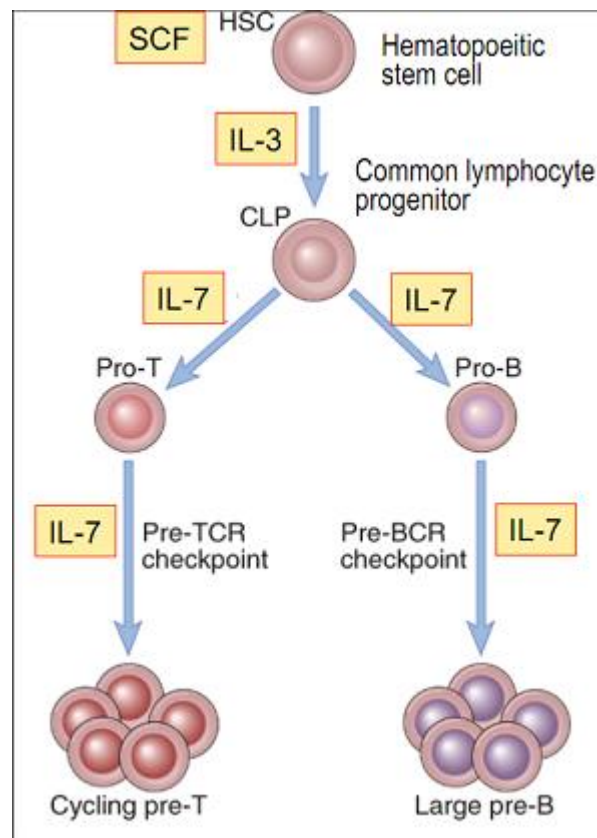


Figure 6 : Processus de distinctions B et T (Abbas et al., 2007)

© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

L'engagement de la lignée T dépend de signaux délivrés par « Notch-1 », dont le domaine intracellulaire initie une activation transcriptionnelle des gènes de la lignée T en collaboration avec d'autres facteurs de transcriptions comme « GATA-3 ».

La signalisation Notch est une voie de signalisation juxtacrine entre deux cellules au contact l'une de l'autre. La voie est activée par la liaison du récepteur Notch avec l'un de ses ligands, les protéines Delta et Serrate, elles-mêmes des protéines transmembranaires.

L'affinité du récepteur pour ses ligands dépend des modifications post-traductionnelles subies dans l'appareil de Golgi. Notamment, la O-fucosylation des motifs EGF-R est nécessaire à l'interaction avec les deux ligands, tandis que l'addition de groupements N-acétylglucosamines sur les résidus fucosylés promeut spécifiquement l'interaction avec Delta au détriment de Serrate.

L'engagement de la lignée B est médié initialement par les facteurs de transcriptions EBF et E2A et ensuite par Pax-5 ces facteurs de transcriptions travaillent ensemble pour induire la transcription des gènes spécifiques de la machine de recombinaison de la lignée B (Abbas *et al.*, 2007)

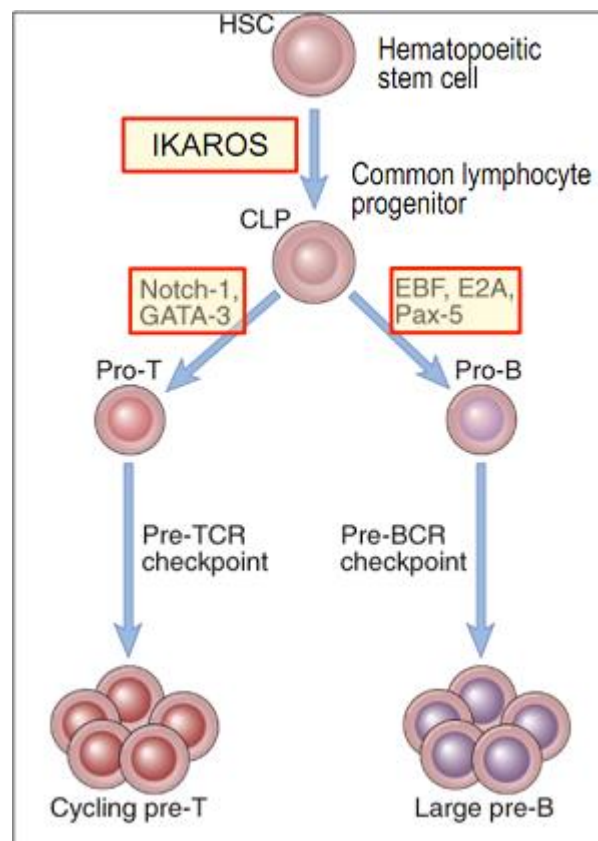


Figure 7: les régulateurs transcriptionnelles spécifiques orientent l'engagement pour les lignées B et T. (Abbas *et al.*, 2007)

© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

Ce processus est donc régulé par des facteurs de transcriptions d'un côté et des cytokines et facteurs de croissance de l'autre pour donner les deux lignées B et T (Abbas *et al.*, 2007)

3. Les lymphomes

Les lymphomes sont des maladies du tissu lymphoïde, caractérisées par la prolifération maligne de cellules lymphoïdes qui tendent à infiltrer tout l'organisme. (Haioun, 2009)

Il s'agit essentiellement :

- De la maladie de Hodgkin ;
- Et des lymphomes non hodgkiniens

Traditionnellement la maladie de Hodgkin (MH) et les lymphomes malins non Hodgkiniens (LNH) ont été classés séparément. Cela reflète la **cellule spécifique identifiable**, les **variantes morphologiques limitées de la MH** et ses caractères cliniques distinctifs

3.1. La maladie de Hodgkin :

La maladie de Hodgkin est caractérisée par la présence, au sein des lésions, d'une cellule tumorale bien spécifique, la cellule de Reed Sternberg*, du nom du médecin qui l'a découverte.

Les lymphomes hodgkiniens représentent environ 15% des lymphomes (Hitz *et al.*, 2010) Dans les lymphomes hodgkiniens, la dégénérescence cancéreuse touche presque toujours les lymphocytes B ganglionnaires.

Ce type de lymphome reste généralement localisé dans les ganglions lymphatiques.

Ce type de tumeur répond bien au traitement et le taux de guérison est bon. (Hitz *et al.*, 2010)

3.2. Les lymphomes non hodgkiniens :

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont des proliférations de cellules tumorales issues des lymphocytes B, T ou NK et bloquées à un stade de différenciation. (Cuenca *et al.*, 2009)

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) représentent environ 85% des lymphomes (Hitz *et al.*, 2010)

Les lymphomes non hodgkiniens, répartis en plus de 30 sous-groupes, peuvent se localiser pratiquement dans l'ensemble de l'organisme. Ils représentent un ensemble hétérogène de pathologies, tant en ce qui concerne les caractéristiques épidémiologiques, l'origine des cellules tumorales et les aspects histologiques que les modalités de traitement et le pronostic.. (Hitz *et al.*, 2010)

La détermination des différents types repose essentiellement sur la lignée lymphocytaire d'origine (lymphocytes T ou B), le degré de différenciation des cellules cancéreuses, et selon l'organisation (diffuse ou nodulaire). (Cuenca *et al.*, 2009)

3.2.1. Aspect épidémiologique

Les LNH occupent une place importante dans les registres nord africains. L'incidence globale est légèrement plus forte chez l'homme que chez la femme avec un sex ratio M/F de 1.5.

Ils sont deux fois plus fréquents que les lymphomes Hodgkiniens.

La fréquence relative en Algérie est de l'ordre de 5/100.000 habitants ce qui est relativement faible en comparaison avec les pays occidentaux (12-15/100.000 habitants). (Arabi *et al.*, 2009)

L'ordre d'incidence des lymphomes non Hodgkinien est classé au 5^e rang dans l'ordre d'incidence des cancers aux Etats unis et au 7^e rang en France. Cette incidence a tendance à augmenter régulièrement depuis quelques décennies dans le monde (de 5 à 10 % /an).

Ils peuvent touchés toutes les tranches d'âge, l'âge moyen selon la littérature se situe entre 50 et 60 ans avec une médiane de 60 ans. Le pic de fréquence est compris entre 65 et 85 ans.

Ce sont donc des cancers fréquents qui peuvent survenir à tous les âges de la vie.

3.2.2. Aspect etiopathogéniques

La cause exacte du lymphome non hodgkinien n'est pas connue, mais les médecins évoquent l'éventualité qu'un virus pousse à l'activation de proto-oncogènes qui donneront des oncogènes qui pourrait être à l'origine de certains cas de cette affection.

La transformation maligne des cellules lymphoïdes résulterait d'une série de modifications cellulaires aboutissant à une dérégulation du contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose (mort cellulaire programmée).

En raison d'un blocage de la différenciation, les lymphocytes ne peuvent plus « mûrir » et ne sont donc plus fonctionnels. Les cellules privées d'apoptose deviennent immortelles et s'accumulent.

Des modifications successives (translocations) chromosomiques impliquant, le plus souvent un oncogène aboutiraient à des modifications cellulaires et à la transformation maligne. (Brossard *et al.*, 2009)

Les facteurs de risque ci-après seraient responsables de certains cas :

3.2.2.1. Facteurs Génétiques

Des anomalies cytogénétiques sont ainsi retrouvées dans plus de 90 % des lymphomes non hodgkiniens.

Les modifications cytogénétiques impliquent presque toujours un gène des immunoglobulines dans les lymphomes B ou un gène des récepteurs des cellules T dans les lymphomes T.

Deux d'entre-elles méritent, de par leur fréquence particulière, d'être développées ici :

Exemple 1 : Translocation réciproque t (8 ; 14) ou plus rarement t (8 ; 22) ou t (8 ; 2) dans les lymphomes de Burkitt.

Ces translocations font voisiner l'oncogène c-myc situé sur le bras long du chromosome 8 avec :

- soit le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines du chromosome 14 ;
- soit le gène des chaînes légères lambda du chromosome 22 ;
- soit le gène kappa du chromosome 2.

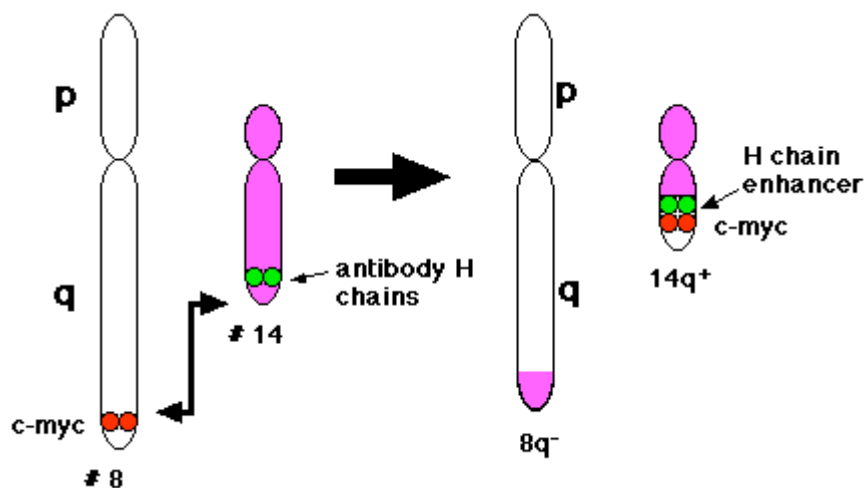


Figure 8 Exemple de remaniement chromosomique observé dans le lymphome de Burkitt des remaniements comme les **translocations** peuvent intervenir dans l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs (Figure 8). Il est aujourd'hui clairement établi que les remaniements chromosomiques sont associés de manière spécifique à des tumeurs de différents types (Heim, 1991), par exemple, la translocation t (8;14) (q24;q32) qui caractérise le lymphome de Burkitt. Ce lymphome trouve son origine dans les lymphocytes B chargés de la production d'immunoglobulines. Lors de cette translocation, un fragment du chromosome 8 se fixe sur le chromosome 14 et vice-versa. L'oncogène c-myc, localisé sur le chromosome 8, peut être amené près des séquences codant pour la région constante des chaînes lourdes d'immunoglobulines (sur le chromosome 14). Il arrive également que l'oncogène c-myc reste sur le chromosome 8 et que les gènes codant pour la région constante des chaînes légères viennent le rejoindre (20% des cas) (Brodeur, 1986).

Exemple 2 : Translocation t (14 ; 18) dans plus de 80 % des lymphomes folliculaires à petites cellules clivées mais aussi dans certains cas de lymphomes folliculaires mixtes ou à grandes cellules. Cette translocation juxtapose l'oncogène bcl-2 provenant du chromosome 18 et le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines du chromosome 14.

Tableau 1: les translocations impliquant un oncogène et les gènes des immunoglobulines (Berthou 2006)

Lymphome	Translocation	Pourcentage	Oncogène
Lymphome Folliculaire	t (14;18)	80 à 90%	BCL2
Lymphome de Burkitt	t (8;14)	80%	c- Myc
Lymphome du manteau	t (11;14)	70%	BCL1/cycline D1
Lymphome du MALT	t (11;18)	50%	API2/MLT
Lymphome à cellules T	t (2;5)	60%	ALK

3.2.2.2. **le vieillissement:** La diminution de la réponse immunitaire serait l'une des causes de l'augmentation de la fréquence des LNH chez les personnes âgées.

3.2.2.3. **Anomalies du système immunitaire**

Ils facilitent le développement de maladies lymphomateuses.

- **Certaines maladies auto-immunes**

- La thyroïdite auto-immune de Hashimoto provoque un lymphome des glandes thyroïdes.
- Des affections auto-immunes (par ex. l'arthrite rhumatoïde) ;
- **Syndrome sec** de Gougerot-Sjögren: fréquent, provoque un

lymphome des glandes salivaires.

- **Greffes viscérales**

- Nécessitent un traitement immunosuppresseur (de lymphocytes T) au long cours. (D'où l'intérêt de parler de l'âge et de l'affaiblissement immunitaire)
- Il permet l'acceptation de la greffe mais développe des lymphomes.
- L'arrêt du Traitement entraîne leur disparition.

- **Les états d'immunodéficience** comme le SIDA,

l'immunodéficience congénitale et l'immunosuppression par des médicaments ; (Hoffmann, 2009)

3.2.2.4. **Facteurs infectieux:** Les LNHs sont fréquemment associés à des infections virales comme le virus d'Epstein Barr, le virus de l'hépatite C, le virus HTLV1, et le VIH.

- **VIH** (HIV, virus de l'immunodéficience humaine)
- 5% des porteurs du VIH développent des lymphomes.
- **EBV** (Ebstein Barr virus)
- Virus extrêmement répandu, infestant les **lymphocytes B**.
- Provoque une hyperplasie réactionnelle des lymphocytes T
- il y a certain facteurs infectieux qui peuvent être Liés aux lymphomes comme le lymphome de Burkitt en Afrique noire.

Infections bactériennes à **Hélicobacter pylori** : associés au lymphome du type MALT

- Provoque gastrites, ulcères gastro-duodénaux.
- Facteur associé aux cancers et lymphomes de l'estomac.

3.2.2.5. **Facteurs environnementaux :** éventuellement toxiques tels que :

- produits chimiques,
- l'exposition préalable à la chimiothérapie ou à la radiothérapie.
- des antécédents familiaux de LNH : Il est possible de développer un lymphome non hodgkinien, même en l'absence de ces facteurs de risque. (Boudjerra, 2007)

4. Bases des classifications des lymphomes :

Au fil du temps, plusieurs classifications des lymphomes ont tenu une place importante, en particulier celles de Rappaport, de Lukes-Collins, la formulation internationale à usage de travail, la classification révisée européenno-américaine (REAL) dont s'inspire largement la classification récente de l'Organisation mondiale de la santé (OMS)

Pour les premiers pathologistes, tous les LNH étaient similaires, avec effacement de l'architecture ganglionnaire normale, remplacé par des nappes de petites ; parfois plus grandes cellules basophiles

Les classifications des LNHs se sont succédées jusqu'à l'avènement de l'immunohistochimie

La première classification des LNH ayant une signification clinique est celle de RAPPAPORT (1966) (Weissmann, 2006)

4.1. la classification de RAPPAPORT 1966 :

- LM à petites cellules
- LM à grandes cellules

Chaque groupe est subdivisé en un sous groupe folliculaire (nodulaire) et en un sous groupe diffus (Garvin *et al.*, 1980)

4.2. la classification de Lukes-Collins 1974

Cette classification était basé sur l'origine de la tumeur (lymphocyte B ou T).elle tentait de relié la morphologie a la fonction immunologique. Mais la morphologie cellulaire ne reflète pas toujours la fonction immunologique. Elle ne donnait pas d'amélioration de pronostic sur la classification de Rappaport. (Weissmann, 2006)

4.3. la classification de Kiel 1967 réactualisée en 1988

On se basait pour la première fois sur l'utilisation d'immunohistochimie Elle divise les tumeurs en deux groupes majeurs ; haut grade et bas grade

4.4. la Working formulation (WF) for clinical use 1982 :

En 1982 la "New Working Formulation for Clinical Use" a été introduite basée sur la composition cellulaire. Elle contenait trois groupes aux pronostics :

- de bas grade,
- de malignité intermédiaire et
- grade de malignité élevé (Weissmann, 2006)

4.5. La classification REAL 1993:

Définir les maladies qui peuvent être reconnus de manière fiable avec les techniques morphologiques, immunologiques et génétiques disponibles actuellement (Weissmann, 2006)

Il s'agit d'une liste d'entités reconnues sur cinq critères :

- Clinique
- Morphologie (histologie)
- Immun phénotype
- Génotype
- Cellules d'origine correspondantes

4.5.1. **Clinique** : inclusion des caractères cliniques (Site primitif, agressivité, pronostic) pour définir les LM (lymphomes malins) comme des maladies destructrices. C'est l'aspect le plus original de la classification REAL

4.5.2. **Morphologie (histologie)** : cruciale au diagnostic, le grade histologique ne doit pas être confondu avec le degré d'agressivité (clinique)

On y observe l'architecture

➤ Dans un cas normal :

Les lymphocytes B organisés en follicules dans le cortex

Les lymphocytes T dans le para cortex

➤ Dans un cas pathologique :

Les lymphomes diffus : sont représentés par la destruction de l'architecture normale avec une effraction de la capsule

Les lymphomes folliculaires : sont représentés par des structures nodulaires disséminées, à architecture folliculaire conservée.

4.5.3. **Immunophénotype :** aide à caractériser les lymphomes malins (LM)

Ex : expression des **cyclines D** est spécifique du LM du manteau

Elle permet à la cellule de passer le point de restriction R du cycle cellulaire, donc elle permet l'entrée dans le cycle cellulaire. Plus on favorise l'entrée d'une cellule dans le cycle cellulaire, plus on favorise sa prolifération. La prolifération anarchique étant une des caractéristiques majeures des cellules cancéreuses, une surexpression de la cycline D1 favorise donc les cancers.

4.5.4. **Génotype :** le cancer étant une maladie génétique, définir le génotype des LM devient cruciale. Heureusement que le génotype trouve son expression dans la morphologie et l'immun phénotype, ce qui permet un diagnostic fiable

4.5.5. **Cellules nouvelles correspondantes :** c'est la cellule d'origine dont les proliférations illimitées sont responsables de l'apparition d'un lymphome malin

Tableau 2: Les critères de la classification REAL

Critères	Normale	Pathologique
Morphologie	Lymphocytes B = zone corticale Lymphocyte T = zone paracorticale	Lymphome diffus Lymphome folliculaire
Phénotype	Anticorps spécifique pour chaque stade de maturation	Excès de quantité monoclonal (un anticorps en quantité élevé par rapport à la normale)
Génotype	Pas de modifications génétiques	Translocations chromosomiques
Clinique	Pas de signe	Site primitif Agressivité Pronostic Traitement

4.6. la classification OMS 1999 (actualisée en 2008) :

Elle reprend et complète la « classification REAL ». Deux grands types de lymphomes sont distingués, ceux développés à partir des précurseurs lymphoïdes (leucémies/lymphomes lymphoblastiques) et ceux développés à partir des cellules B ou T/NK matures/périphériques (Delsol, 2008)

Tableau 3: Classification des lymphomes selon l'OMS 2008 (voir annexe I)

LNH B	LNH T
Lymphoblastique	Lymphoblastique
LNH lymphocytaire/LLC	LNH T périphérique
LNH lymphoplasmocytaire	LNH T angio-Immunoblastique
LNH du manteau	LNH anaplasique
LNH folliculaire	LNH à cellules T/NK
LNH de la zone marginale (MALT)	LNH T $\gamma\delta$
LNH à grandes cellules	
LNH Burkitt	

Les proliférations de cellules matures peuvent se répartir en deux groupes selon l'évolutivité de la maladie (Boissel, 2009) :

– Les hémopathies indolentes, autrefois appelées de " bas grade de malignité", sont caractérisées par :

- une faible agressivité clinique,
- une évolution lente, mais également
- une sensibilité moindre à la chimiothérapie. (Boissel, 2009)

– Les hémopathies agressives, autrefois appelées de " haut grade de malignité ", ont une évolution plus rapide, s'accompagnent volontiers de signes généraux et sont plus sensibles à la chimiothérapie. (Boissel, 2009)

Tableau 4: Les caractéristiques et différences entre les LNH indolents et les LNH agressifs (Boissel, 2009)

	LNH indolent	LNH agressif
Proportion des cas de LNH	40 %–50 %	50 %–60 %
Rythme d'évolution du cancer	Lent	Rapide
Symptômes	Les cas ne présentent généralement aucun symptôme au moment du diagnostic.	Les cas présentent généralement des symptômes qui les incitent à consulter un médecin, lequel pose un diagnostic subséquent.
Début du traitement	Souvent, les cas ne nécessitent pas de traitement immédiat. La méthode employée dans ce cas est souvent d'attendre tout en restant vigilant.	Les cas peuvent nécessiter un traitement immédiat plus intensif.
Pronostic	Bonne réponse au traitement. La récurrence est fréquente et un traitement subséquent est souvent nécessaire.	Excellente réponse au traitement.

Selon ces critères on a pu classer les lymphomes selon leur degré d'agressivité dans le tableau suivant :

Tableau 5: LNH indolents et LNH agressifs (Boissel, 2009)

LNH indolents	LNH agressifs
<ul style="list-style-type: none"> • Lymphome lymphocytaire / leucémie lymphoïde chronique (LLC) • LNH lymphoplasmocytaire. • LNH folliculaire • LNH extraganglionnaire B des zones marginales des tissus lymphoïdes associé aux muqueuses (MALT) • Mycosis fongoïde 	<ul style="list-style-type: none"> • LNH diffus à grandes cellules B • LNH de Burkitt • LNH du manteau • LNH T/NK de type nasal • LNH à grandes cellules anaplasiques • LNH / leucémie T HTLV1

5. La stadification :

C'est une classification anatomo-clinique qui a été établie par Ann Arbor et dont le but est de regrouper les différentes localisations chez un même malade pour établir le stade évolutif

La stadification du lymphome non hodgkinien permet de décrire où se trouve le cancer (dans les ganglions lymphatiques ou d'autres organes ou tissus). Il indique également combien de ganglions sont affectés et si le cancer s'est propagé au-delà du site où il a pris naissance. La classification d'*Ann Arbor* est le système de stadification le plus souvent utilisé pour stadifier le lymphome. Quatre stades ont été définis. (Costes, 2006)

Tableau 6: La classification d'Ann Arbor (Costes, 2006)

Stade	Description
1	Le cancer est localisé dans un seul groupe ganglionnaire.
2	Le cancer est détecté dans deux groupes ganglionnaires ou plus, du même côté du diaphragme (soit au-dessus, soit au-dessous, mais pas des deux côtés). Le diaphragme est une cloison musculaire séparant le thorax de l'abdomen.
3	Le cancer se trouve dans des groupes ganglionnaires situés de part et d'autre du diaphragme.
4	Le cancer s'est propagé à au moins un organe à l'extérieur du système lymphatique, par exemple le foie, les os, les poumons ou la moelle osseuse. Il peut y avoir ou non présence de cellules cancéreuses dans les ganglions lymphatiques voisins des organes touchés.

Au chiffre décrivant le stade, le médecin pourra ajouter une ou plusieurs lettres afin de préciser l'évolution du lymphome :

- **E** (pour extraganglionnaire) signifie que le cancer s'est propagé à une région ou un organe autre que les ganglions lymphatiques ou à des tissus à l'extérieur du système lymphatique.
- **S** (pour *spleen*, nom anglais de la rate) signifie que la rate est également atteinte.
- **A** marque l'absence de symptômes généraux (fièvre, sueurs nocturnes et perte de poids inexplicée).
- **B** indique la présence de symptômes généraux (fièvre, sueurs nocturnes et perte de poids inexplicée).

6. Diagnostic :

Le diagnostic de certitude de lymphome repose sur l'analyse histologique d'une biopsie. La confrontation des données cliniques, radiologiques, biologiques et histopathologiques devra :

- confirmer le diagnostic,
- préciser le type histologique de lymphome,
- déterminer le stade et le pronostic de la maladie, et
- guider la prise en charge.

La biopsie peut être réalisée soit en chirurgie classique sous anesthésie locale ou générale selon la localisation anatomique du ganglion, soit sous contrôle radiologique ou échographique. (HAS, 2009). Cette biopsie faite au préalable permet de conserver un fragment congelé du ganglion et servira pour des études ultérieures. L'histologie permet de faire le diagnostic mais aussi de préciser la catégorie du lymphome. C'est avec une description des signes cliniques ou autres examens tel que l'histologie, que le médecin pourra mettre en évidence le diagnostic.

Le diagnostic de lymphome non hodgkinien devra donc être évoqué devant:

- La découverte d'une ou de plusieurs adénopathies superficielles persistantes (taille > 1,5cm), généralement non douloureuses et non inflammatoires, quelle que soit leur localisation ;
- La découverte d'une splénomégalie en dehors d'un contexte connu (hépatopathie, cirrhose notamment) ;
- l'apparition d'une tuméfaction au niveau d'un ganglion (du cou, des aisselles ou des aines) ou d'un organe,
- Un amaigrissement, une fièvre et des sueurs nocturnes profuses (signes généraux souvent associés) ;
- une grande fatigue est un des signes qui peuvent accompagner la présence d'un lymphome.

L'analyse microscopique d'un parenchyme ganglionnaire siège d'un LNH permet d'observer l'architecture de la prolifération lymphomateuse (Diffuse ou folliculaire) et de déterminer la taille de la composante cellulaire (petites ou grandes cellules)

7. Bilan d'extension, pronostic et traitement :

Le bilan d'extension est établie par la classification de Ann Arbor, il va induire le pronostic et la stratégie thérapeutique. (Brossard *et al.*, 2009)

7.1. Le pronostic :

Le pronostic des différents LNH varie selon leurs évolutions et leurs degrés de malignité. Globalement pour les LNH de bas grade de malignité la durée de survie est longue (de l'ordre de 10 ans) mais les guérisons sont exceptionnelles. Celles-ci sont obtenues dans 50% des LNH agressifs au prix de traitements lourds. (Gastaut *et al.*, 2005)

7.2. Le traitement :

« Pour définir le traitement optimal d'un lymphome non hodgkinien, il est nécessaire d'établir un diagnostic précis. Ceci englobe en particulier la classification et le stade de la maladie. » Dr méd. H. Schefer, médecin-chef, oncologie, Hôpital cantonal de Lucerne – Suisse

- **le « wait & see » «Attendre et observer» :**

Si la maladie n'évolue que très lentement, c'est-à-dire si elle ne présente qu'un faible degré de malignité, le médecin pourra proposer d'attendre encore avant de commencer un traitement. Cette approche est possible si le patient ne souffre pas de symptômes notables et si un traitement immédiat n'apporterait aucun avantage. Pour certains types de lymphomes, il a été constaté qu'un traitement précoce nuit plus qu'il ne sert.

Si aucun traitement n'est installé immédiatement après le diagnostic, des contrôles réguliers et fréquents sont nécessaires pour assurer que le traitement sera commencé dès que nécessaire, par exemple si le lymphome commence à montrer une croissance plus importante. (Hitz *et al.*, 2010)

7.3. Stratégies thérapeutiques

7.3.1. Traitement aux anticorps pour l'intérêt de la classification biomoléculaire

Le traitement aux anticorps exploite le fait que les cellules cancéreuses portent à leur surface des structures spécifiques (marqueurs tumoraux). Il est possible de fabriquer artificiellement des anticorps dirigés spécifiquement contre les structures superficielles de lymphocytes. Ces anticorps sont administrés sous forme de perfusion et véhiculés ainsi dans la circulation sanguine pour atteindre de façon ciblée les cellules cancéreuses.

Une fois arrivés au but, ils se fixent à la surface des cellules cancéreuses, ce qui correspond à un marquage qui rend l'ennemi identifiable pour les cellules immunitaires capables de détruire les cellules cancéreuses. En outre, les anticorps de fabrication artificielle ont des effets destructeurs directs sur les cellules auxquelles ils se fixent. Le traitement aux anticorps est souvent administré en association avec une chimiothérapie.

Ainsi, les chances d'un succès thérapeutique sont accrues.

Ses effets indésirables sont bien maîtrisables. Occasionnellement, on a rapporté l'apparition de fièvre, de fatigue, de douleurs, d'une éruption cutanée ou de démangeaisons après l'administration du traitement. (Mounier, 2002)

7.3.1.1. Anticorps monoclonal anti-CD20 : rituximab

Le rituximab (Mabthéra™) est un anticorps chimérique murin humanisé contre l'antigène CD 20 présent à la surface des lymphocytes B, comportant d'une part les régions constantes d'une IgG1 humaine et d'autre part les régions variables des chaînes légères et lourdes d'origine murine. C'est un pur produit du génie génétique.

Il est actif contre les cellules malignes présentant l'antigène CD 20, c'est-à-dire dans les lymphomes folliculaires de stade III-IV et dans les lymphomes non-hodgkinien agressifs diffus à grandes cellules B, CD20 positif.

Ce traitement constitue un espoir thérapeutique très important.

- association à la chimiothérapie ;
- réponse plus satisfaisante dans les lymphomes B à grandes cellules ;
- mais il reste d'un coût très élevé.

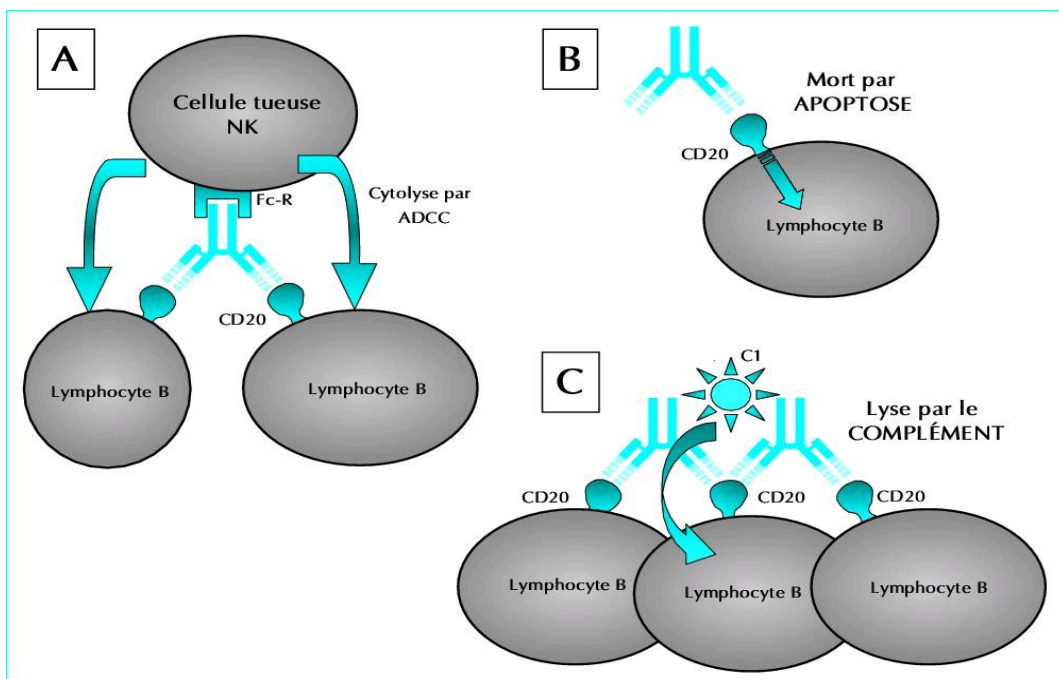


Figure 9 Mécanismes d'action du rituximab. (Jamin *et al.*, 2007)

- A) La région Fc du rituximab est captée par le récepteur pour le Fc des IgG (Fc-R) à la surface d'une cellule Natural Killer (NK), tandis qu'en reconnaissant la molécule CD20 par ses régions Fab, le lymphocyte B devient la cible d'une cytolysse par ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante de l'anticorps).
- B) En se fixant sur CD20, le rituximab déclenche un processus de mort par apoptose.
- C) Le complément se fixe au Fc du rituximab et provoque une lyse des lymphocytes B par activation de la cascade du complément.

7.3.1.2. Antigène CD-20

L'antigène CD-20 est une protéine comportant **4 domaines transmembranaires**. Le domaine extracellulaire comporte l'épitope de reconnaissance pour le rituximab. Il est exprimé par la plupart des lymphocytes B, mais faiblement par les progéniteurs B et aussi faiblement par les plasmocytes (d'où le maintien du taux des immunoglobulines). La fonction de la protéine CD20 est mal connue. (Heron, 2009)

Mécanismes d'action du Rituximab :

Après fixation par le rituximab, la molécule de CD-20 **migre vers les protéines transmembranaires** impliquées dans la transduction du signal (protéine src par exemple) : cette juxtaposition entraîne une phosphorylation de la protéine transmembranaire src et la transduction du signal.

Ainsi, un des premiers modes d'action du rituximab pourrait être d'induire l'apoptose au travers des différentes voies classiques de l'apoptose : voie MAPK (NFκ B), voie de la protéine kinase-C, voie de bcl-2.

7.3.1.3. Lyse induite par le complément

La portion Fc de l'anticorps permet une réaction avec le complément. Il en résulte une cascade protéolytique et l'induction du complexe d'attaque membranaire (MAC). Il s'agit d'une lyse cellulaire dépendante du complément (CDC). Cette destruction nécessite une redistribution de la protéine CD20 au sein de la membrane lipidique de la cellule

Le complément induit aussi une réponse cellulaire cytotoxique

7.3.1.4. Cytotoxicité cellulaire dépendante du complément

La portion Fc du rituximab recrute les cellules exprimant les récepteurs à la portion Fc : les monocytes et les cellules Natural Killer. Le mécanisme, appelé ADCC (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity), semble être un mode d'action majeur de cet anticorps.

7.3.1.5. Radio-immunothérapie

La radio-immunothérapie combine le principe du traitement ciblé aux anticorps et la grande efficacité de la radiothérapie: l'anticorps exerce ici la fonction d'un guide qui conduit la source de radiations directement jusqu'aux cellules cancéreuses où elle pourra exercer ses effets destructeurs de façon très directe et ciblée. Ainsi, les tissus sains avoisinants sont ménagés dans toute la mesure du possible, contrairement à la radiothérapie classique de l'extérieur qui exige des doses d'irradiation plus élevées. La source de radiations transportée combat non seulement les cellules aux quelles les anticorps peuvent se fixer, mais aussi les cellules cancéreuses avoisinantes que les

anticorps ne peuvent pas atteindre directement. Cet effet est nommé «effet de feux croisés» et constitue un facteur décisif pour le succès de la radio-immunothérapie. (Lenoble, 2006)

7.3.1.6. Chimiothérapie fortement dosée avec transplantation de cellules souches (greffe de moelle osseuse)

Certains types de lymphome ne répondent pas suffisamment aux chimiothérapies classiques. Dans un tel cas, il faut administrer une chimiothérapie à des doses extrêmement élevées, parfois en association avec une radio-thérapie. Étant donné qu'une chimiothérapie aussi fortement dosée nuit également beaucoup à la moelle osseuse et peut même la détruire entièrement, il faut veiller à remplacer la moelle osseuse au moyen de transplantations après le traitement.

Le traitement dure plusieurs semaines et peut être très contraignant. Il est généralement mieux toléré par les cas relativement jeunes.

Matériel et méthodes

II. Matériel et méthodes :

Notre étude a été réalisée au niveau du laboratoire d'anatomie- pathologie du CHU Blida sur la période allant de Janvier 2011 à Mai 2012 où on a réalisé une étude histologique pour diagnostiquer les lymphomes et une étude immunohistochimique, afin d'identifier les types de ces lymphomes.

Notre étude porte sur 60 malades âgés entre 7 et 87 ans atteints par un LNH.

1. Phase d'expérimentation :

1.1. Matériel biologique :

Le matériel biologique utilisé au cours de notre travail diffère selon le type et la localisation du lymphome, l'atteinte peut être ganglionnaire ou extra ganglionnaire.

Nous avons étudié des fragments tissulaires biopsiques et des pièces d'exérèse chirurgicale.

1.2. Matériels et verreries : (Annexe 2)

- Micropipettes (10 à 100 µl)
- Réfrigérateur
- Bain marie
- Microtome, type Leica
- Appareil d'inclusion en paraffine Leica
- Etuve
- Microscope photonique équipé d'un appareil photo numérique
- Appareil de coloration

1.3. réactifs nécessaires : (Annexe 2)

2. Méthodes :

Le matériel biologique doit être accompagné d'une fiche de renseignement concernant le patient et remplie par le médecin préleveur.

Cette fiche doit comporter les éléments suivants pour orienter le diagnostic:

- L'identité du patient : nom, prénom, âge (ou bien date de naissance), sexe,
- La date, siège et la nature du prélèvement.
- Le diagnostic suspecté.

Le matériel biologique doit être mis dans des flacons contenant un liquide fixateur. Notre fixateur de choix est le formol dilué à 10%.

Un retard de fixation va nuire à la qualité du matériel biologique

2.1. Etude anatomo-pathologique :

On fait une étude anatomo-pathologique qui compte deux étapes :

Un examen macroscopique et un examen microscopique

L'examen macroscopique :

L'étude macroscopique nécessite la présence :

- Des prélèvements (soit des biopsies, soit des pièces opératoires) accompagnés d'une fiche de renseignement.
- les instruments suivants: des ciseaux, bistouris, couteaux à lames longues.
(Annexe)

Technique de préparation des lames pour l'examen microscopique

Les prélèvements sont effectués sur la masse tumorale par un médecin, et sont placés dans des cassettes numérotées (le numéro correspond au matricule du patient).

Les petits fragments (biopsies) sont enrobés dans un papier Joseph, compte tenu de leur petite taille, puis mis dans les cassettes.

➤ **Fixation :**

Elle est préalable

Les prélèvements ainsi réalisés doivent être fixés le plus rapidement possible dans du formol

➤ **Déshydratation :**

Ces prélèvements vont subir une déshydratation par passage dans six bains d'alcool éthylique de degré croissants (70, 75, 85, 90, 95, 100) chacun de ces bains dure une heure sauf le dernier bain qui dure 2 heures.

➤ **Eclaircissement :**

Ils subiront l'éclaircissement juste après par trois bains de xylème (2 heures pour chaque bain) qui permet le remplacement de l'alcool par un solvant (le xylème).

➤ **Imprégnation en paraffine :**

L'imprégnation en paraffine. Cette étape est automatisée, durant 12 heures.

L'imprégnation consiste à remplacer l'eau présente dans les tissus par une substance solide et chimiquement inactive : la paraffine. Cependant, comme l'eau et la paraffine ne sont pas miscibles, il est nécessaire d'utiliser des liquides intermédiaires entre l'eau et la paraffine. Dans un premier temps, on doit enlever l'eau tissulaire et dans un second temps, remplacer ce liquide par la paraffine en faisant passer les échantillons dans deux bains de paraffine liquéfiée à 60 °C pendant deux heures.

➤ **Inclusion :**

L'inclusion a pour but l'enrobage des tissus imprégnés par la paraffine pour permettre la confection des blocs : on verse une petite quantité de paraffine dans un moule, l'échantillon imprégné est déposé délicatement dans le moule. Par la suite une quantité de paraffine est rajouté à travers les grilles de la cassette après que la paraffine s'est solidifiée par la plaque. Une fois refroidi, le bloc est démoulé.

Pour notre étude, on a récupéré les blocs qui correspondent aux cas de la série à partir des archives en se basant sur le numéro d'identification et on a réalisé les étapes suivantes :

➤ **Confection et Etalement des coupes :**

Les rubans de coupe de l'ordre de 3 à 4 µm d'épaisseur sont obtenus par un microtome rotatif. Par la suite ils sont étalés dans un bain marie à 45°C pour éviter les pliures, puis sont récupérés sur des lames numérotées avec le numéro d'enregistrement correspondant

➤ **Séchage :**

Les lames sont mises dans l'étuve à 40°C pendant 24 heures.

➤ **Coloration à l'Hématoxyline-Eosine (HE):**

La coloration des coupes s'effectue selon les étapes suivantes :

- Déparaffinage : passage des lames dans trois bains de xylène pendant 5 minutes.
- Réhydratation : dans trois bains d'alcool pendant 5 minutes
- Rinçage à l'eau courante
- un bain d'hématoxyline de Harris (3 minutes)
- Rinçage à l'eau courante
- un bain d'éosine (2 minutes).
- Rinçage à l'eau courante
- Déshydratation : passage des lames dans 4 bains d'alcool de degré croissantes (70, 75, 90, 100) pendant 5 minutes.
- Rinçage à l'eau courante
- trois bains de xylène pendant 5 minutes pour l'éclaircissement.

➤ **Montage et Observation :**

Quelques gouttes de EUKITT sont déposées sur les lames qui seront recouvertes par la suite d'une lamelle.

L'observation est réalisée à l'aide d'un microscope photonique (annexe 2) à différents grossissements (×10, ×20, ×40). On s'est basé sur l'étude histologique, l'aspect des cellules, leur regroupement, l'état de prolifération, la taille, le rapport nucléo-

cytoplasmique et l'infiltration des tissu avoisinants, la classification OMS propose de nouvelles entités basées sur l'analyse phénotypique, moléculaire et génétique. Cette classification est universellement adoptée par tous les services d'anatomie pathologique pour classer et typer les LNH.

➤ **Prise de photos**

2.2. ETUDE IMMUNO-HISTOCHEMIE :

LA TECHNIQUE IMMUNOHISTOCHEMIE :

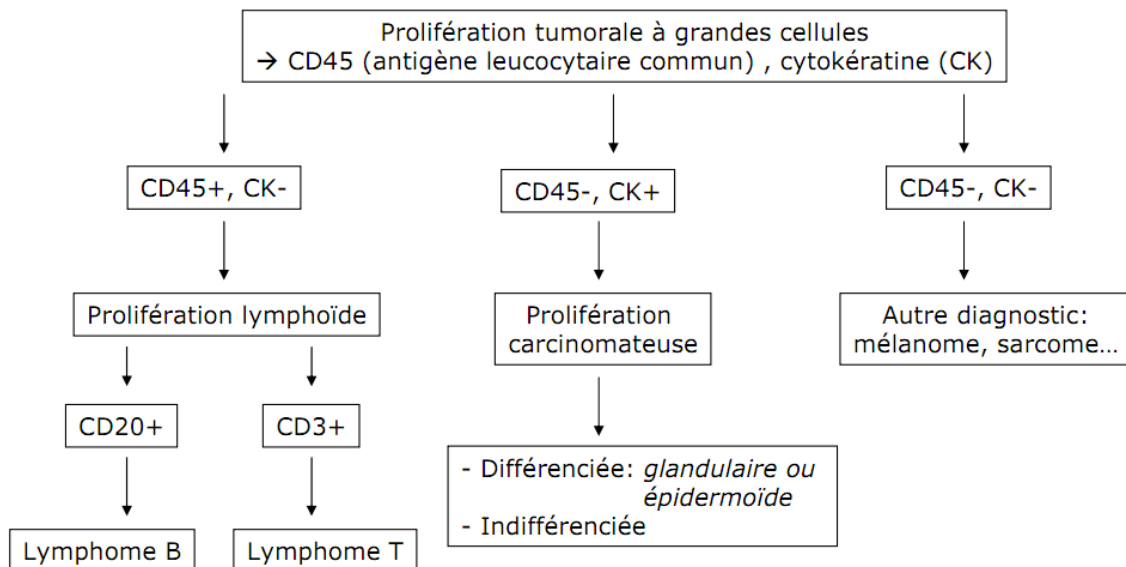
L'immunohistochimie vient après l'histologie, affirmant un résultat obtenu par l'histologie, ou complétant les résultats de l'histologie.

C'est une technique utilisée en histo- et cytopathologie depuis plus de vingt ans, qui a permis de faire des progrès considérables dans le diagnostic morphologique, en particulier dans celui des maladies cancéreuses.

Son but et son principe : c'est mettre en évidence certaines protéines pour un type ou une fonction cellulaire, à l'aide d'une réaction antigène-anticorps, le complexe formé étant rendu visible, donc localisable pour un marqueur coloré. (Coloration ou imprégnation)

LES APPLICATIONS

Ses applications sont innombrables. Parmi les plus importantes, citons le diagnostic différentiel de tumeurs indifférenciées (carcinome, sarcome, mélanome ou lymphome malin), la catégorisation ou typage des leucémies et des lymphomes, l'identification de l'origine d'une métastase ainsi que la détection de molécule ayant une importance pronostique et/ou thérapeutique (récepteurs hormonaux d'un cancer du sein par exemple) En bref, l'immunohistochimie permet aux pathologistes de préciser son diagnostic au maximum, ce qui donne la possibilité de choisir le traitement optimal pour son patient.



CD = Cluster of differentiation

CK = cytokératine

Figure 10 : Importance de l'étude immunohistochimique pour établir un diagnostic de certitude pour les LNH

Afin de déterminer le phénotype B ou T du LNH nous utilisons l'expression des antigènes CD20 et CD3 par technique immuno-histochimie (IHC) pour identifier le phénotype du lymphome (phénotype B ou T). Nous avons sélectionné une méthode indirecte complexe la streptavidine peroxydase, qui consiste en l'amplification du marquage par un système de révélation qui peut fixer deux molécules de chromogènes pour mieux visualiser le complexe Ag-Ac étant naturellement invisible. Le système révélateur est constitué d'un deuxième Ac biotinylé lié à une molécule porteuse d'une enzyme qui est la streptavidine peroxydase, qui peut elle-même relier deux molécules de chromogène diaminobenzidine (DAB) (substrat). La réaction enzyme substrat dégage une coloration brunâtre visualisée sous microscope.

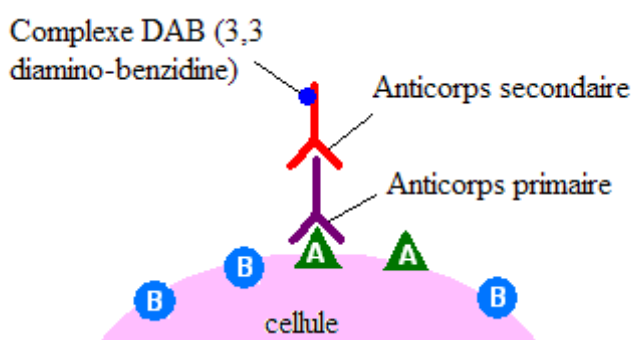


Figure 11: Le schéma du principe de la technique Immuno-histochimique

Mode opératoire :

*Préparation des lames :

- Déparaffinage des lames par immersion successive dans le xylène deux fois pendant 5 minutes,
- Réhydratation dans l'alcool, 4 bains pendant 5 minutes pour chacun avec une concentration décroissante 100°, 95°, 90°m 70°.
- Immersion des lames pendant 5 minutes dans l'eau distillée.
- Mettre les lames dans le bac de la solution tampon pH=6 pour le démarquage antigénique.
- Mettre le bac dans le bain Marie à 92° pendant 40 min.

*Immunomarquage :

- Les fragments déposés sur les lames ont été encerclés par un gel hydrophobe (Dako pen) pour empêcher les anticorps de diffuser sur toute la lame et surtout pour qu'il reste au contact de l'échantillon.

- Mettre les lames dans l'eau oxygénée (H₂O₂) à 3% pendant 10 min pour le blocage des peroxydases endogènes tissulaires
- Rincer à l'eau distillée ou avec le PBS (2x) 5 min.
- Inclusion à l'anticorps primaire (CD20 ou CD3) pendant 30 minutes dans une chambre humide à une température inférieure à 25°C.
- Immersion ensuite dans le PRS pendant 5 minutes, puis tapotage.
- Application de l'anticorps secondaire, BIOTINYLATED-LINK.
- Rinçage dans un bain PBS à pH=7,4 pendant 5 minutes, puis tapotage.
- Application suffisante des gouttes de réactif (STREPTAVIDINE-HRP) pendant 10 minutes.
- Rinçage dans le PBS pendant 5 minutes.
- Application suffisante du substrat chromogène DAB (3,3 diamino-benzidine).pour la révélation du complexe anticorps-antigène.
- Rinçage à l'eau distillé.
- Après le virage de la couleur brune entre 3 et 5 minutes, la coloration a été stoppée par immersion des lames dans un bac contenant de l'eau distillée pendant 5 minutes, puis tapotage.

***Contre coloration à l'Hématoxyline :**

- Les lames ont été incubées dans une solution d'hématoxyline de Harris pendant 5 minutes, puis elles ont été rincées dans un bain d'eau distillée.
- Trempage à dix reprises dans un bain d'eau ammoniacquée (0,037mol/l) pour clarifier les noyaux.
- Rinçage à l'eau courante pendant 5 minutes.
- Trempage dans l'alcool à 90° puis à 100° puis dans le xylène.

***Montage et observation**

Après montage avec (DAKO FARAMOUNT, AQIJEOUS), l'observation et la prise des photos ont été réalisées à l'aide d'un photo microscope de type LEICA avec les grossissements X100 et X400.

***Lecture :**

L'imprégnation brune de la membrane cytoplasmique est évaluée comme indicateur de l'expression de CD20 qui marque les lymphocytes B et le CD3 qui est révélé sur les lymphocytes T.

Résultats

III. Résultats

Il s'agit d'une analyse d'une série de 60 cas atteints de LNH ganglionnaires et extra-ganglionnaires.

1. ETUDE ANATOMO-CLINIQUE :

1.1. Répartition globale selon le sexe des cas atteints de LNH :

L'étude porte sur une série homogène ayant intéressé des sujets de sexe masculin et de sexe féminin.

Les hommes sont au nombre de 39 et les femmes 21

Le sex-ratio : total des hommes/total des femmes $39/21=1,85$

› Répartition globale des cas selon le sexe : (Tableau II : annexe 3)

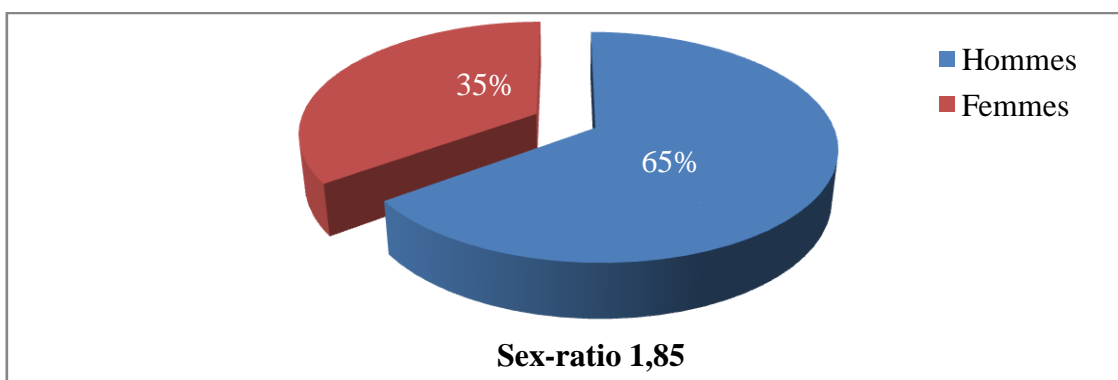


Figure 12: Répartition globale selon le sexe des 60 cas atteints de LNH

La figure 12 (tableau II, annexe 3) montre que les LNH sont plus fréquents chez les hommes. Les deux tiers des cas de la série étudiée sont des hommes.

1.2. Répartition globale selon L'âge des cas atteints de LNH :

La série étudiée comporte des cas atteints de LNH de différentes tranches d'âge, ce dernier varie entre 7 et 87ans. L'âge moyen est de 53 ans.

› Répartition globale des cas atteints de LNH selon l'âge (Tableau III : annexe 3)

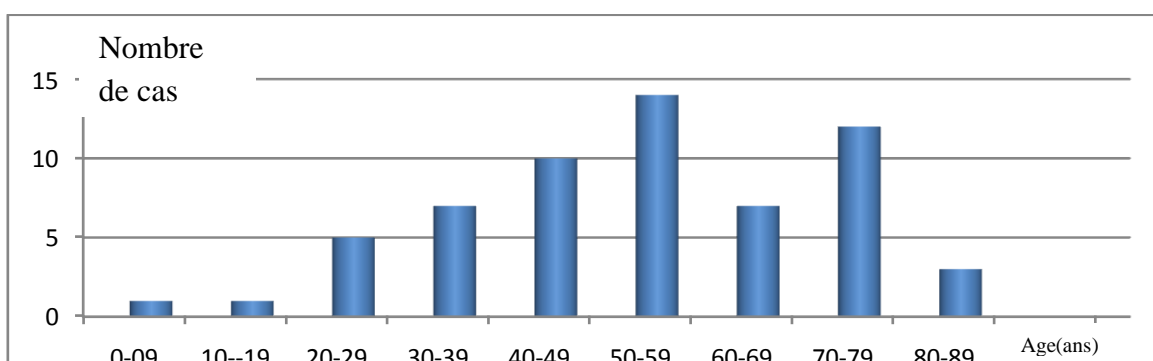


Figure 13: Répartition globale selon l'âge des 60 cas atteints de LNH

La figure 13 montre un premier pic important des LNH chez les cas âgés entre 50 et 59 ce qui représente 25% de la série étudiée, suivi par les cas dont l'âge est entre 70 et 79 ans, puis viennent les cas âgés entre 40 et 49 ans, alors que les autres catégories d'âge présentent presque la même fréquence.

1.3. Répartition globale selon L'âge et le sexe des cas atteints de LNH :

Le LNH est une affection qui touche les cas à tout âge et atteints les deux sexes.

› Répartition globale des cas atteints de LNH selon l'âge et le sexe (Tableau IV : annexe 3)

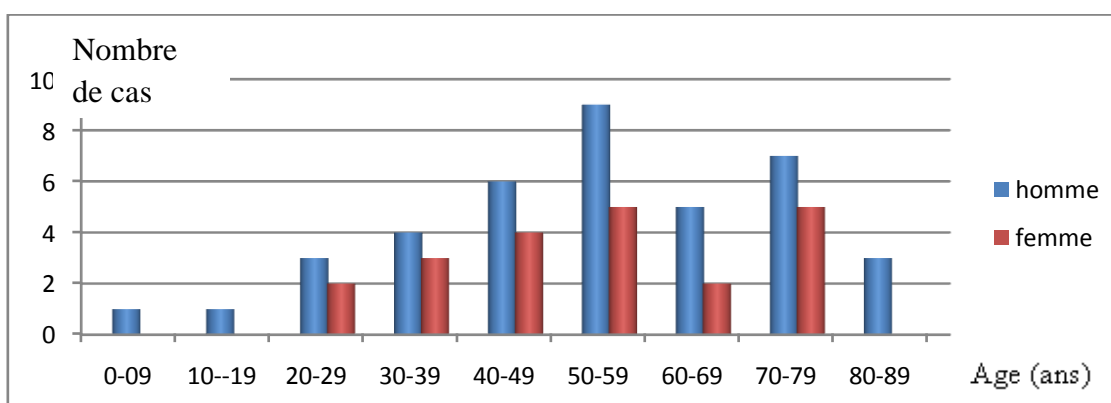


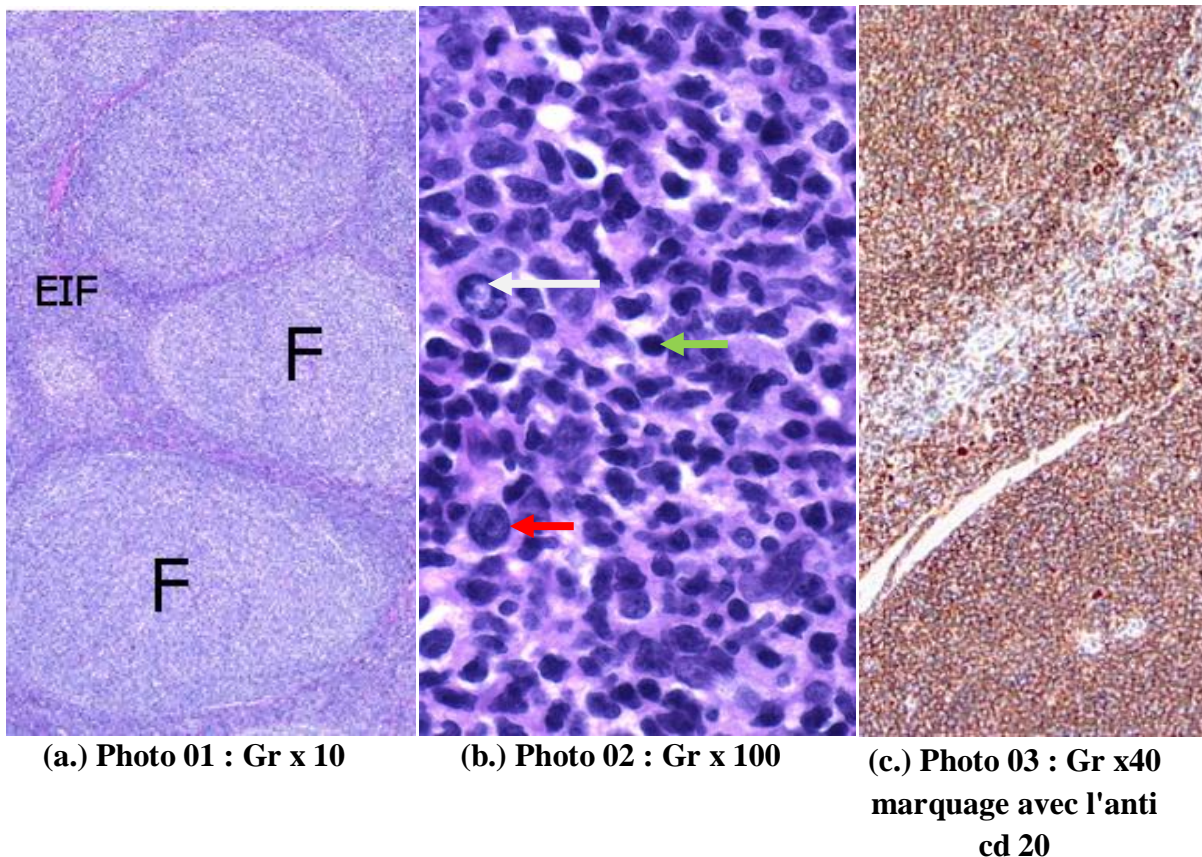
Figure 14: Répartition globale des cas atteints de LNH selon l'âge et le sexe

La figure 14 montre que les hommes sont plus atteints par les LNH que les femmes sur l'ensemble de la série et cela s'applique à l'ensemble des tranches d'âge étudiés dans notre série. On observe toujours une dominance masculine, tandis que dans les tranches d'âge 0 à 9, 10 à 19, 80 à 89 on observe une absence de cas féminins

ETUDE HISTOLOGIQUE:

La lecture des lames après coloration HE, sous microscope optique a permis la prise des photos suivantes:

Figure 15: LNH folliculaire



(a.) L'image montre des nodules de différentes tailles avec un aspect homogène (car il ya absence de macrophage ; et les cellules sont monoclonales), sans zones du manteau et un espace intrafolliculaire réduit

Le tassement des follicules qui est signe d'évolution vers une forme plus agressive

Le LNH folliculaire est une forme indolente qui peut poser un diagnostic différentiel avec un ganglion réactionnel

F= Follicule

EIF= espace intrafolliculaire

(b.) On observe un mélange de petites et grandes cellules.

Les petites cellules clivées ont un aspect irrégulier, cytoplasme peu abondant.

Les cellules plus grandes appelées centroblastes et immunoblastes

sont rondes ou ovales avec un noyau vésiculaire contenant un ou plusieurs nucléoles proéminents.

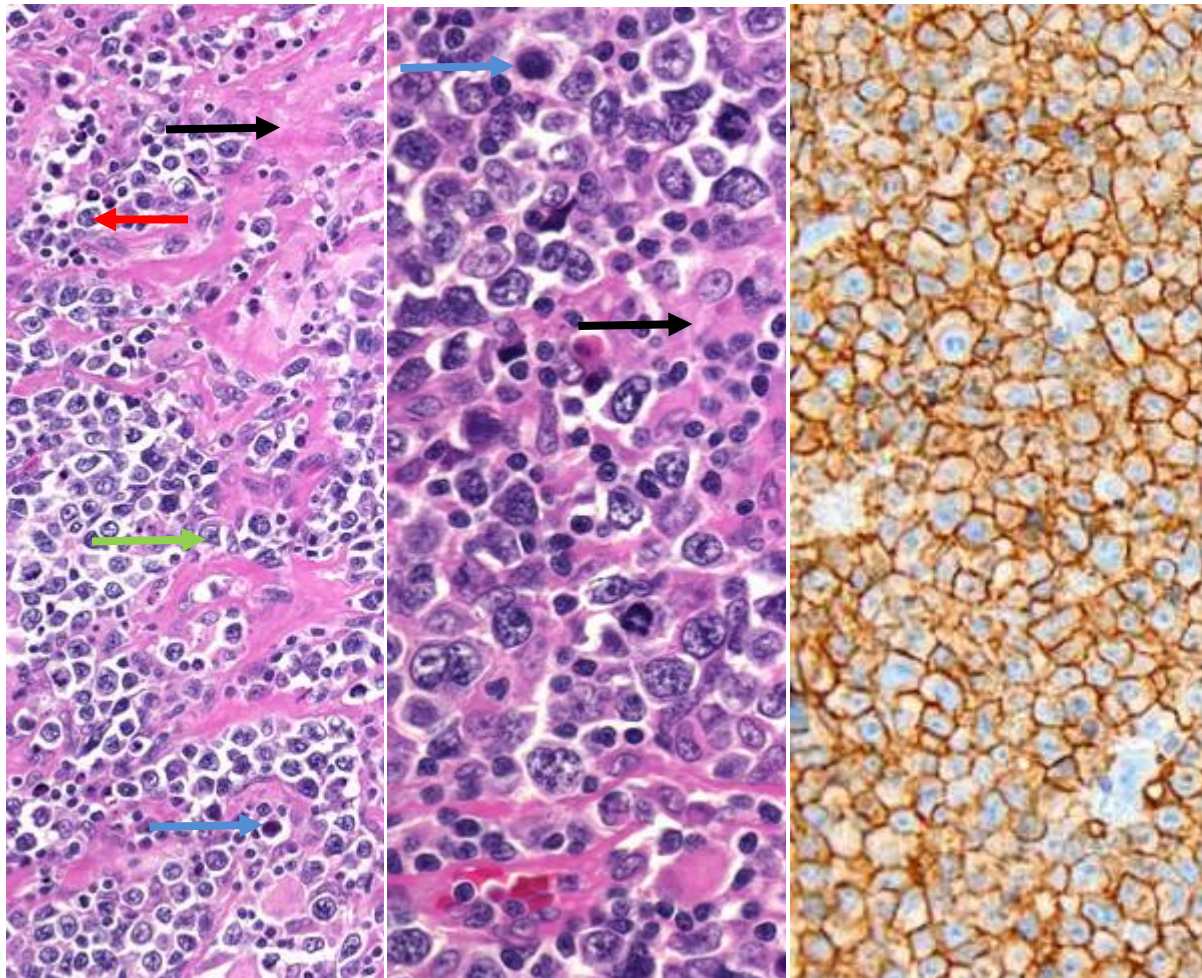
Le passage de l'architecture nodulaire à diffuse est signe d'une aggravation du pronostic ainsi que l'augmentation du nombre des grandes cellules.

Flèches vertes = mitoses

Fleche rouge = Immunoblaste

Fleche blanche = Centroblaste

Figure 16: LNH diffus à grandes cellules B



(a.) Photo 04 : Gr x 10

(b.) Photo 05 : Gr x 100

(c.) Photo 06 : Gr x 40

marquage avec l'anti cd-20

(a.) L'image montre de grandes cellules centroblastiques et immunoblastiques dans un aspect diffus.

On remarque de la fibrose (flèche noir) et la présence des mitoses (flèche bleu)

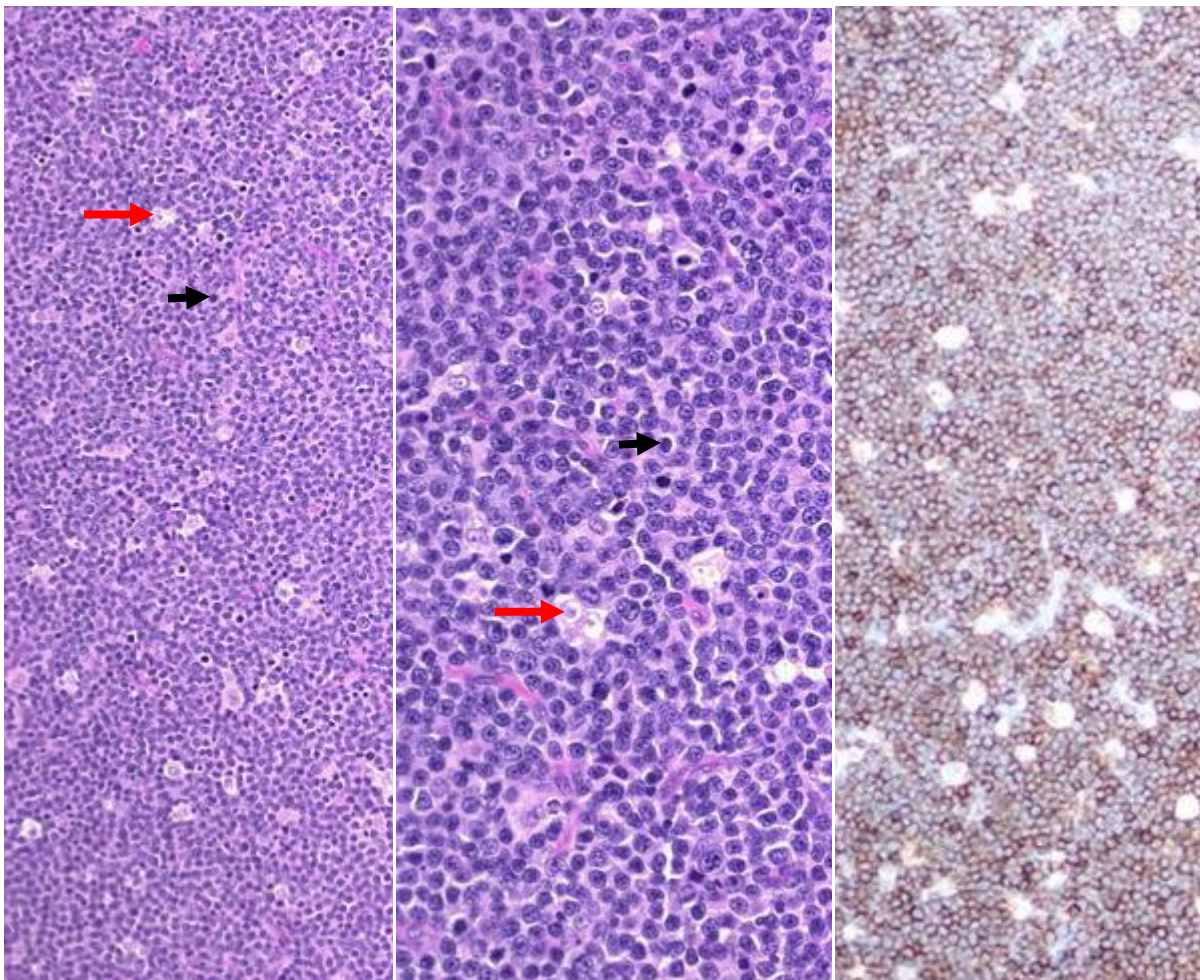
flèches rouges = immunoblastes

flèches vertes = centroblastes

(b.) Il ya un mélange de cellules clivées et non-fendues de taille moyenne à grande. Les noyaux sont irréguliers et anguleux ou ovale / circulaire avec plusieurs nucléoles. Le cytoplasme est peu abondant avec de nombreuses figures mitotiques (flèches bleu)

(c.) Presque tous les cas de LNH-B présentent une coloration membranaire diffuse pour CD20.

Figure 17: LNH de Burkitt



(a.) Photo 07 : Gr x 10

(b.) Photo 08 : Gr x 40

(c.) Photo 09 : Gr x 10
marquage par l'anti
cd20

(a.) Aspect monomorphe contenant des mitoses fréquentes (flèches noirs). De nombreux macrophages corps tingibles donnent un motif de « ciel étoilé ». (flèches rouges)

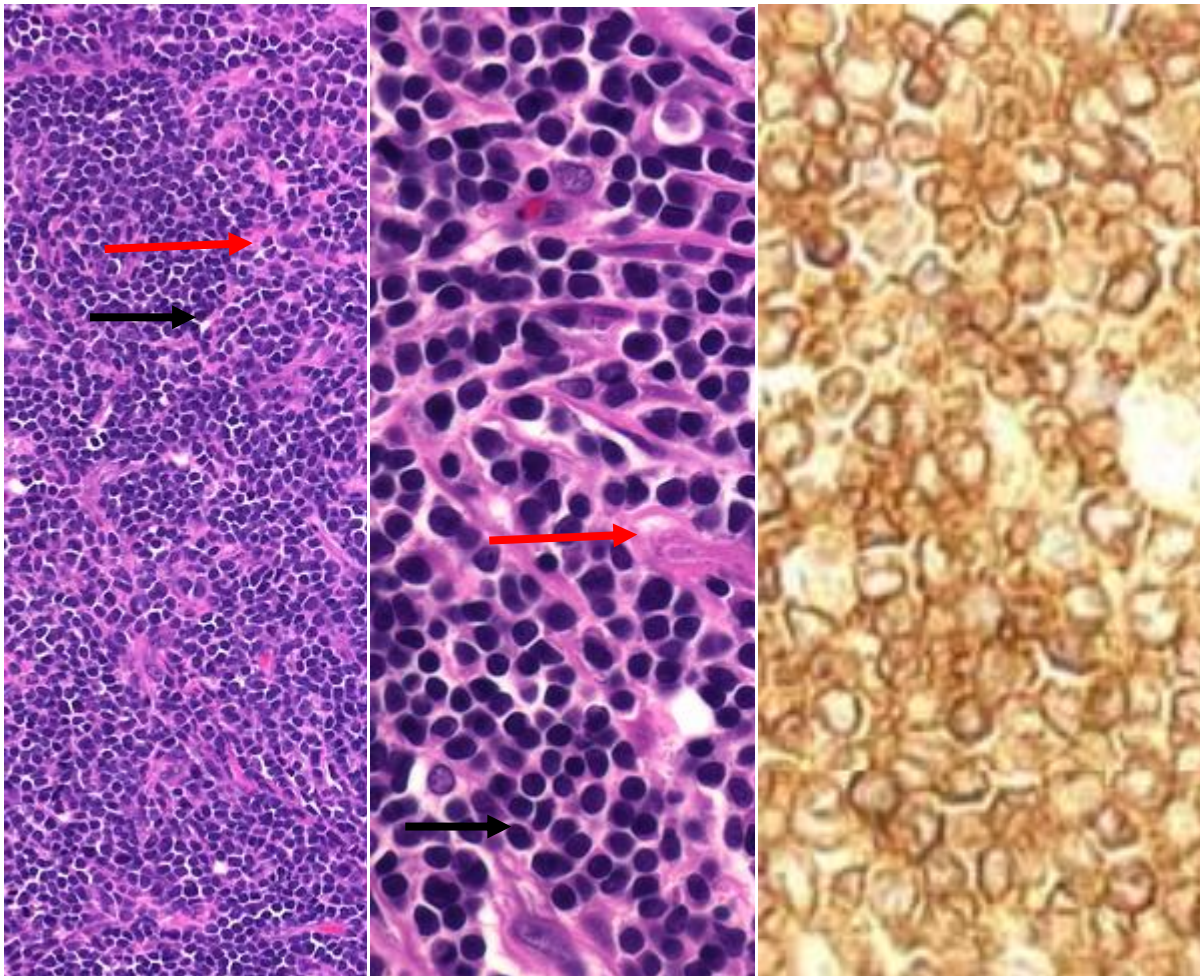
(b.) La vue à grossissement moyen montre une population uniforme de petites cellules de taille intermédiaire à noyaux ronds.

On remarque la présence des mitoses. (flèches noirs)

Flèches rouges = macrophages à corps tingibles

(c.) Ces tumeurs expriment les antigènes B (CD19, CD20, CD22, CD79a) associés à CD10. L'index mitotique est évalué par le Ki67 qui est fortement exprimé par les cellules tumorales.

Figure 18: LNH
Lymphoblastique T



(a.) Photo 10 : Gr x 10

(b.) Photo 11 : Gr x 40

(c.) Photo 12 : Gr x 40
Marquage par l'anticorps anti-cd3

(a.) Aspect diffus et monomorphe de petites cellules à cytoplasme basophile. Notons l'existence de fibrose (flèches rouges) ; Fleche noir = disposition de cellules en file indienne

(b.) Les lymphoblastes peuvent montrer un modèle unique de dépôt ou linéaire d'infiltration. Les cellules sont petites, foncées, monomorphe agencées en « file indienne ». (flèches noirs)

Flèches rouges = nécrose

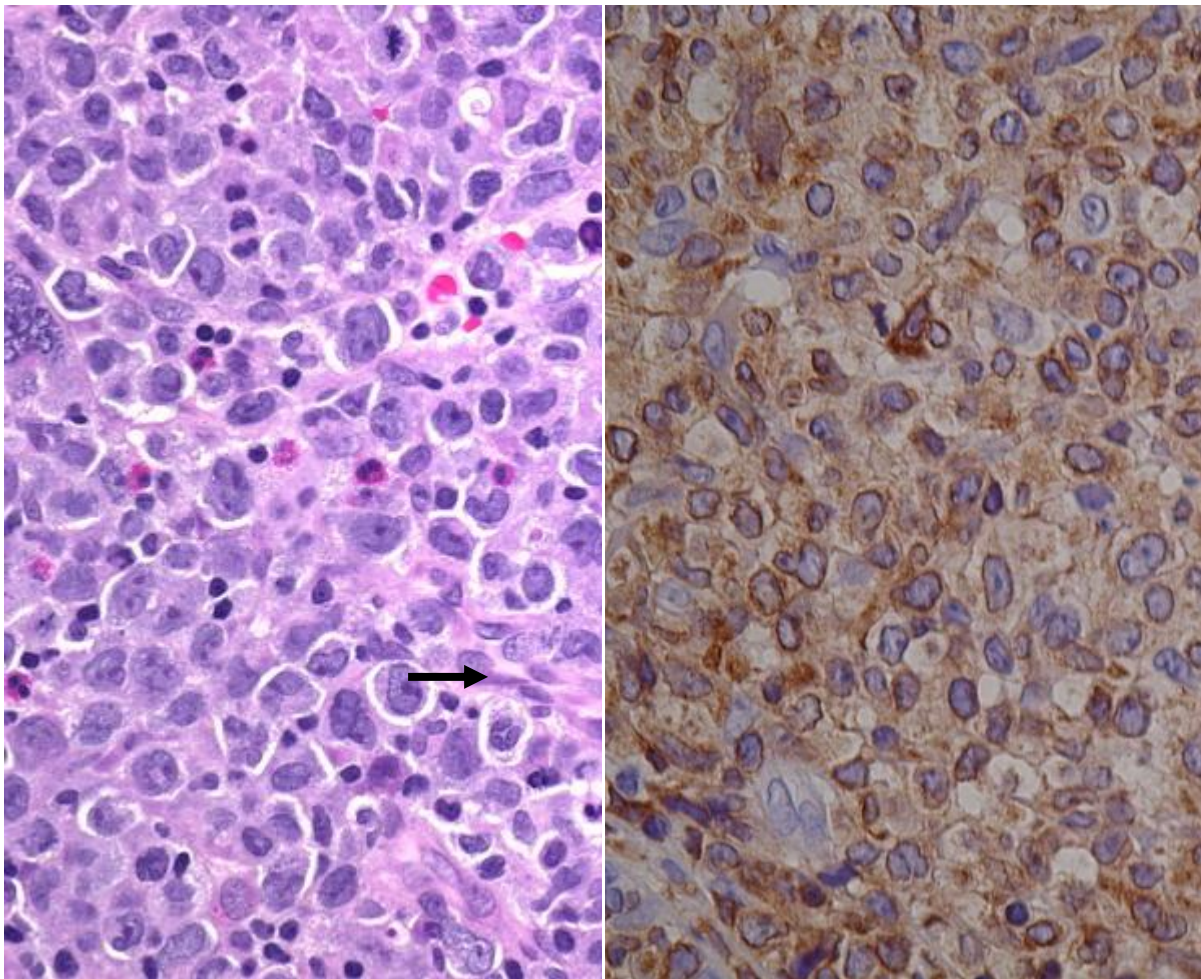
(c.) Les lymphocytes thymiques et co-expriment les antigènes T CD1a, CD2, CD3, CD4, CD8.

Ils sont de phénotype T dans 90 % des cas : thymocytes immatures

Cependant, selon leur niveau de différenciation, ces tumeurs peuvent n'exprimer qu'un nombre restreint d'antigènes T, notamment CD7 et CD3 avec absence de CD4 et CD8.

Quelques tumeurs expriment des marqueurs NK (CD16, CD57).

Figure 19 : LNH anaplasique T



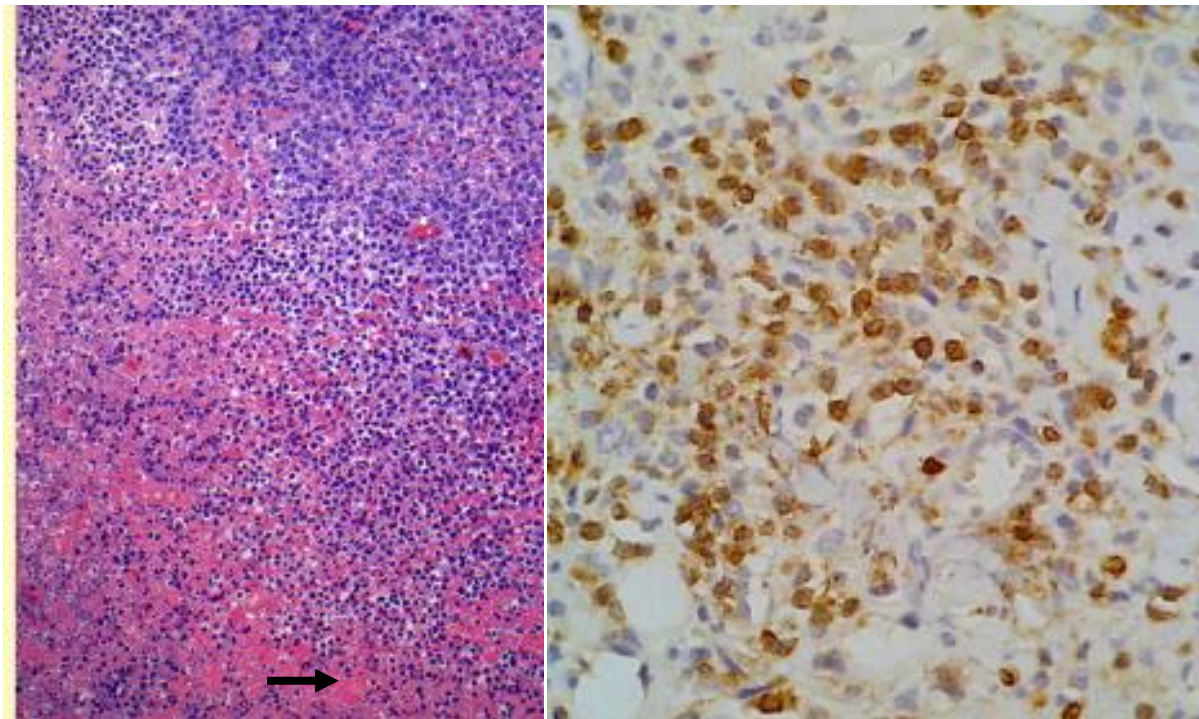
(a.) Photo 13 : Gr x 40

(b.) Photo 14 : Gr x 40 marquage par l'anti cd-3

(a.) La tumeur est composée de cellules pléomorphes très atypiques. Les cellules tumorales ont des noyaux multiples en « fer à cheval » (flèche noir) avec des nucléoles proéminents.

(b.) Lymphome anaplasique à grandes cellules est un type distinct de lymphome à cellules T, l'immunophénotypage est donc anti-cd3 positif

Figure 20: Lymphome T de type nasal associé au virus d'Epstein-Barr



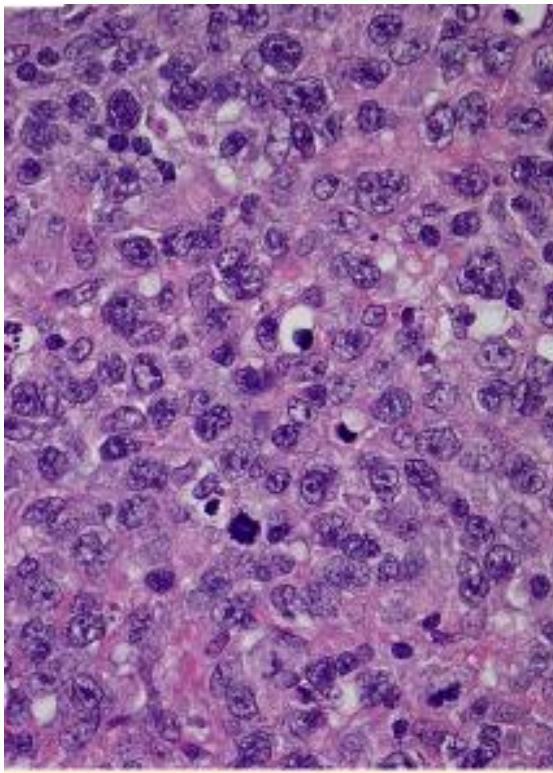
(a.) photo 15: Gr x 10

(b.) Photo 16 : les cellules malignes était réactives au anti CD3

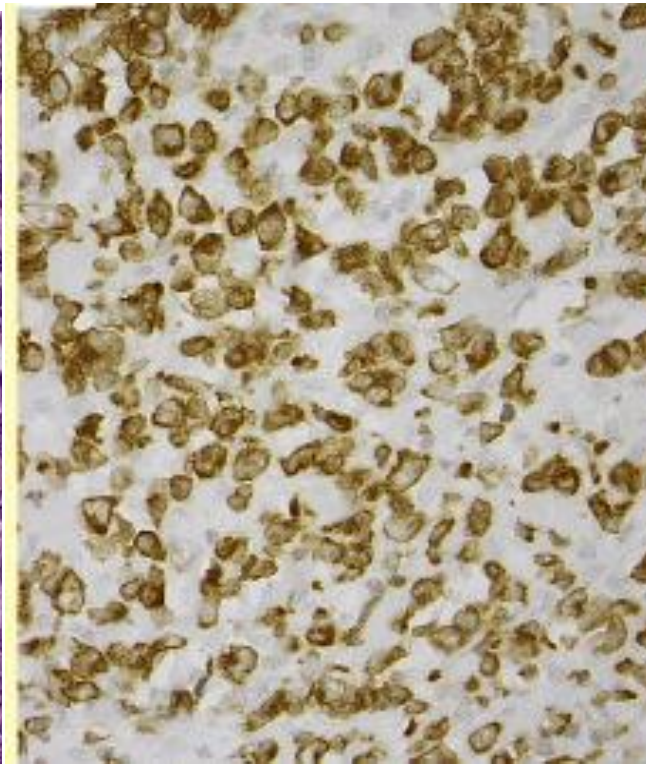
(a.) L'aspect morphologique illustre les irrégularités nucléaires des cellules lymphomateuses. Ces tumeurs s'accompagnent souvent d'un angiotropisme avec nécrose causé par la croissance angi destructive (flèche noir).

(b.) Le marquage était membranaire en cadre pour le CD3

Figure 21: Lymphome T associé à une entéropathie



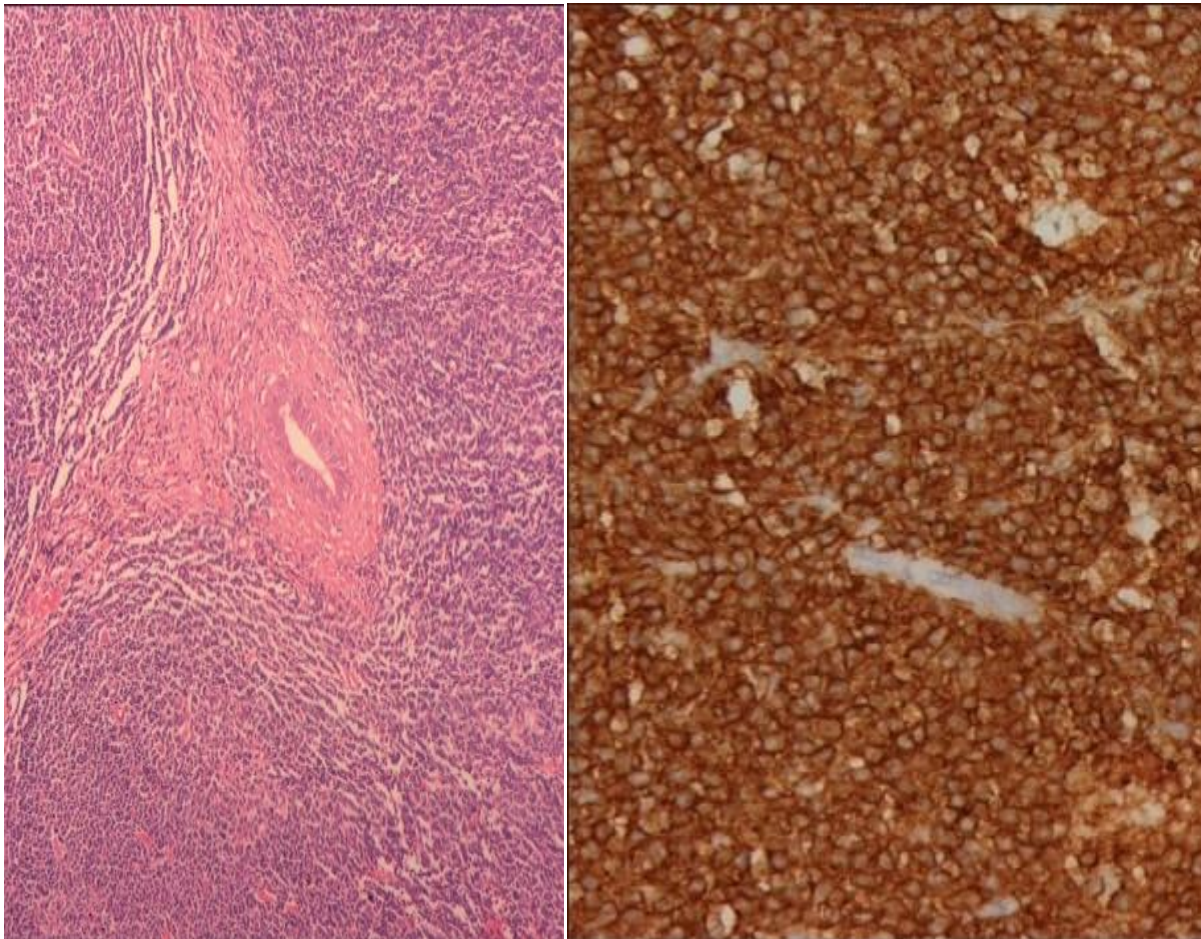
(a.) Photo 17: Gr x 40



(b.) Photo 18 : Immunomarquage montre l'expression typique de CD3

(a.) La paroi de l'intestin grêle contient un lymphome partiellement nécrotique, résultant d'une maladie cœliaque, et composé de grandes cellules lymphoïdes atypiques

Figure 22: Lymphome du MALT



(a.) Photo 19 : Gr x 10

(b.) Photo 20 : Gr x 40 l'immunomarquage

(a.) Les lymphocytes du MALT sont petits avec des noyaux légèrement irréguliers, sans nucléole proéminent.

L'infiltrat lymphoïde entoure la muqueuse gastrique

(b.) Les cellules lymphoïdes ont exprimés une imprégnation diffuse pour CD20 au niveau membranaire

1.4. Répartition globale selon le siège anatomique des cas atteints de LNH :

Pour une étude fiable, nous classons les lymphomes malins non hodgkiniens en deux groupes selon le site d'apparition du LNH ganglionnaire et extra-ganglionnaire.

› Répartition globale des cas atteints de LNH selon le siège anatomique : (Tableau V : annexe 3).

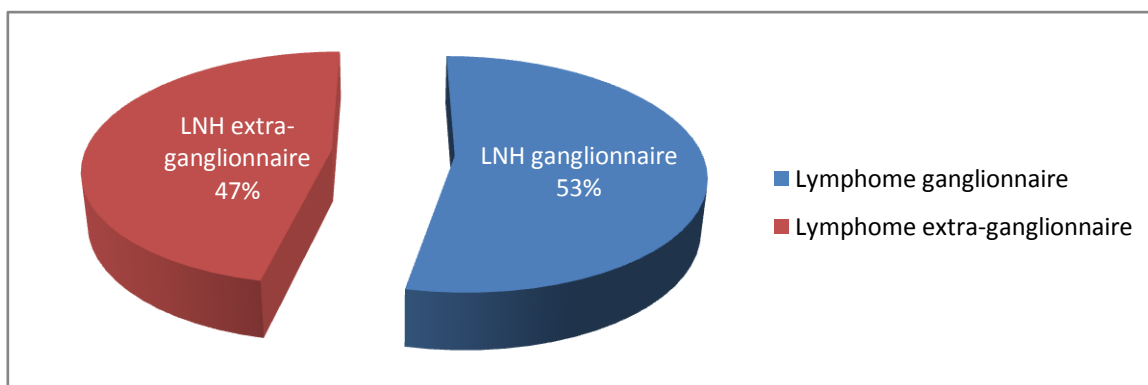


Figure 23: Répartition globale des 60 cas atteints de LNH selon le siège anatomique

Dans cette série de LNH, la localisation anatomique des LNH est ganglionnaire dans plus de la moitié des cas étudiés dans la série.

1.4.1. Le site du LNH ganglionnaire :

Les adénopathies peuvent siéger dans toutes les aires ganglionnaires. Elles sont souvent multiples, volumineuses, souvent compressives et très évolutives.

› Répartition des cas de LNH selon le site de l'adénopathie (Tableau XII: annexe 3).

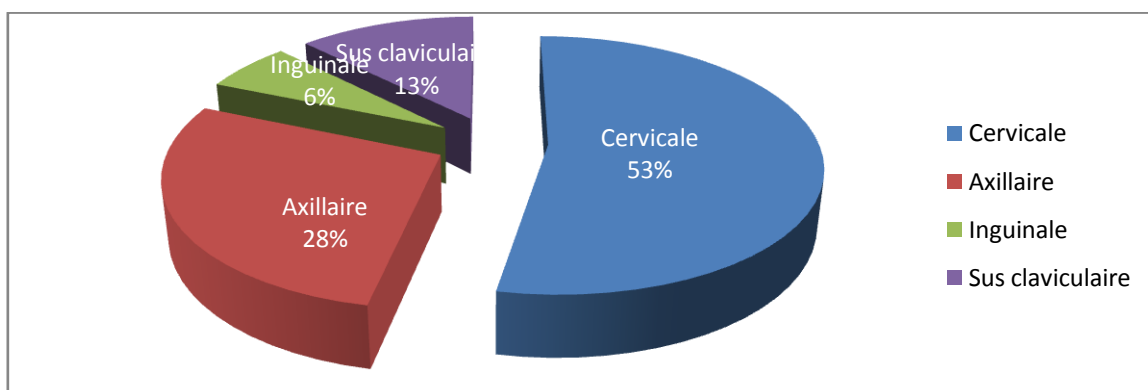


Figure 24: Le site du LNH ganglionnaire

La figure 24 montre que le ganglion atteint est cervical dans 53%, dans 28% l'adénopathie est axillaire, près de 13% claviculaire et l'atteinte inguinale est plus rare (6%)

1.4.2. Le siège anatomique du LNH extra-ganglionnaire:

Les lymphomes extra-ganglionnaires, présentent des formes à expression viscérale exclusive ou prédominante (les plus fréquents : lymphomes digestifs, médullaire, cutanés, hépatiques, cérébraux,...).

› Répartition des cas atteints d'un LNH extra-ganglionnaire selon le siège anatomique (Tableau XII:annexe 3)

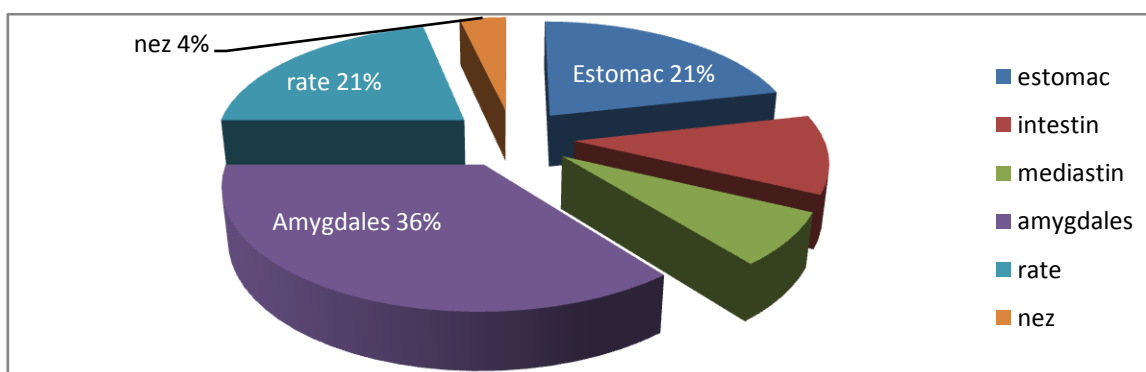


Figure 25: Le site du LNH extra-ganglionnaire

La distribution topographique des LNH extra-ganglionnaires est variée selon ses différents sièges anatomiques. Dans les cas étudiés, ces cancers sont situés principalement dans les amygdales représenté par plus d'un tiers de la série, la rate et l'estomac pour environ 21% des cas chacun, l'intestin on constate une atteinte de un dixième de la série.

Pour le médiastin 7% et le nez on a constaté un seul cas qui représente 4% de notre série

1.5. Répartition des cas selon le grade de malignité :

On distingue, au sein des LNH, les formes « agressives » des formes « indolentes », caractérisées par des comportements cliniques et des modes évolutifs différents qui guident l'approche thérapeutique

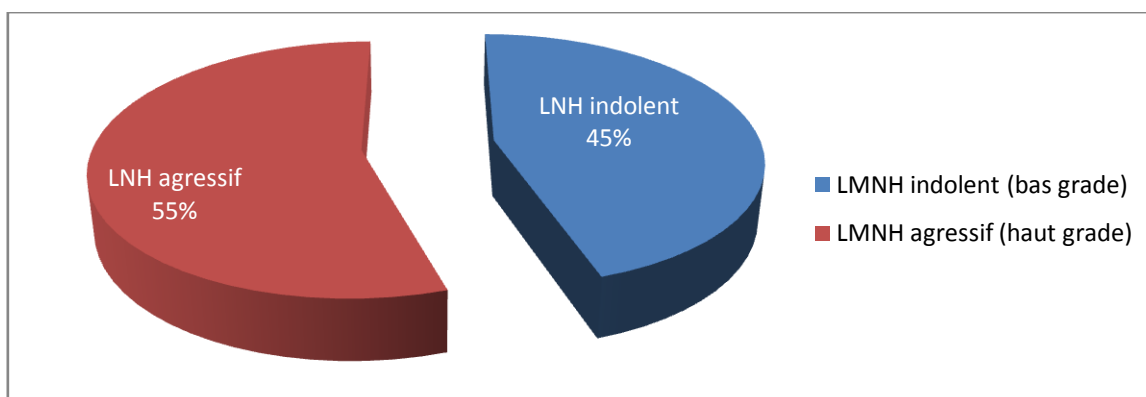


Figure 26: Répartition globale des cas atteints d'un LNH selon le grade de malignité

La figure 26 (tableau VI, annexe 3) montre que le LNH de grade indolent est légèrement moins fréquent que le LNH de grade agressif chez les 60 cas de notre série.

- Après avoir réalisé la répartition des malades selon le grade de malignité, on les a triés selon : l'âge et le sexe :

1.5.1. le sexe :

Le sex-ratio pour le LNH agressif est de 1,75.

Le sex-ratio pour le LNH indolent est de 1,70.

› Répartition des cas selon le de degré de malignité/sexe (Tableau VII annexe 3)

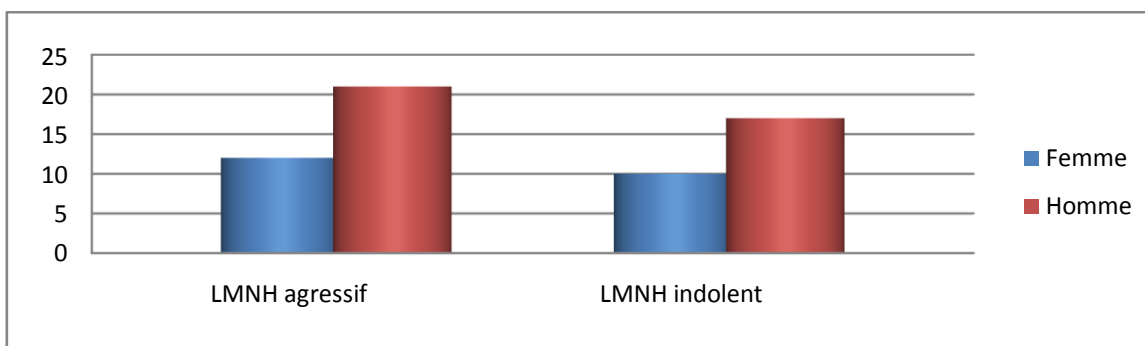


Figure 27: Répartition des cas atteints d'un LNH selon le grade de malignité et le sexe

La distribution des cas selon le grade de malignité par rapport au sexe indique que les hommes atteints de LNH des deux types agressif et indolent prédominent les femmes avec la même différence dans cette série.

1.5.2. l'âge :

› Répartition des cas atteints d'un LNH selon le grade de malignité/âge (Tableau VIII : annexe 3)

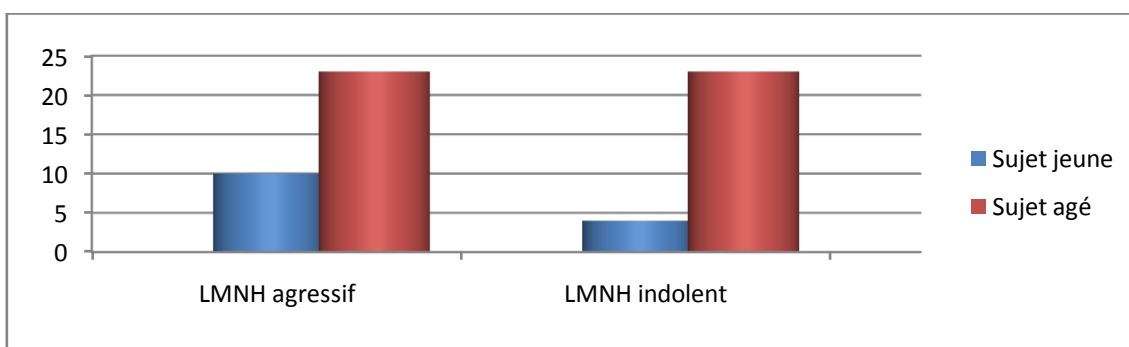


Figure 28: Répartition des cas atteints d'un LNH selon le grade de malignité et l'âge

La figure 28 montre une nette prédominance du LNH chez le sujet âgé, pour le LNH indolent et agressif.

1.6. Répartition des cas selon le type histologique :

Les LNH sont représentés par une très grande diversité de tumeurs. Celles-ci sont classées dans la dernière classification de l'OMS qui tient compte :

- de la nature de la cellule d'origine,
- des critères architecturaux ; prolifération diffuse ou folliculaire
- des critères cytologiques : cellules petites, grandes ou mixtes ;
- de l'aspect nucléaire : clivé ou non clivé.

Après lecture des lames sous microscope, la répartition des cas selon le type histologique est comme suit :

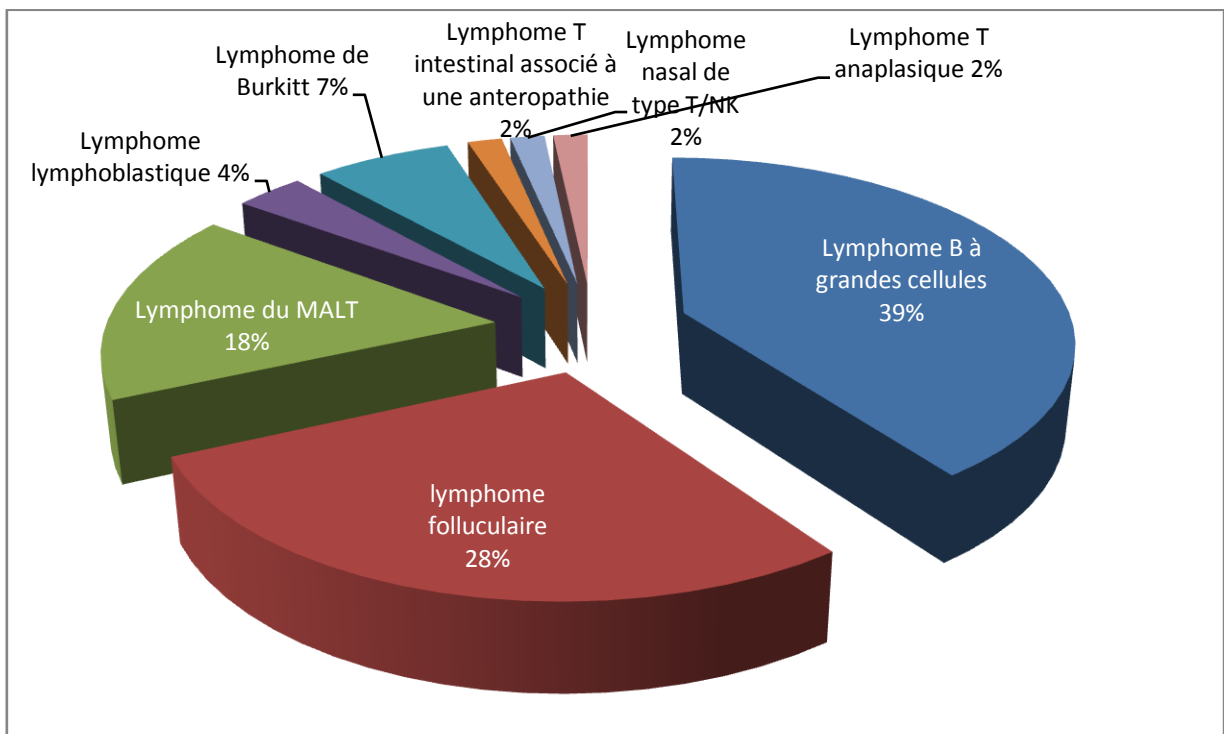


Figure 29: Répartition globale des cas de LNH selon le type histologique

La figure 29 (tableau IX, annexe 3) montre que les LNH sont dominé par les lymphomes de phénotype B de type :

Lymphome B à grandes cellules (39%) Suivi du lymphome folliculaire (28%)

Puis le lymphome du MALT (18%) et le lymphome de burkitt (7%) qui reste un des plus rares des lymphomes B

Le reste est représenté par des lymphomes T de type :

Lymphome lymphoblastique (4%),

Le lymphome T intestinal associé à une enteropathie (2%), Le lymphome de type Nk/T nasal (2%) et le lymphome T anaplasique (2%)

2. ETUDE COMPARATIVE DES LNH GANGLIONNAIRES ET EXTRA-GANGLIONNAIRES:

Pour une étude plus fiable et pour faire ressortir les points forts dans ce travail, on a réalisé une étude comparative entre les deux types de LNH ganglionnaires et extra-ganglionnaires selon les paramètres suivants :

2.1. Le sexe :

On a constaté lors de cette étude que les deux sexes peuvent avoir une atteinte par un LNH ganglionnaire ou extra-ganglionnaire.

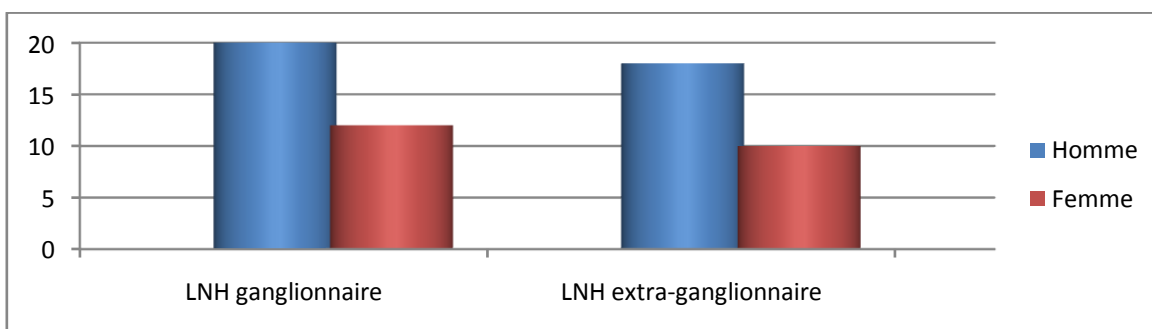


Figure 30: Répartition des cas de LNH ganglionnaire ou extra-ganglionnaire selon le sexe

La figure ci-dessus (tableau XVI annexes 3) montre que le sex-ratio de l'atteinte par un LNH extra-ganglionnaire est de 1,8 plus élevé que celui de l'atteinte ganglionnaire qui est de 1,66.

2.2. L'âge:

› Répartition des cas atteints d'un LNH selon le siège anatomique et l'âge

(Tableau XVII : annexe 3) :

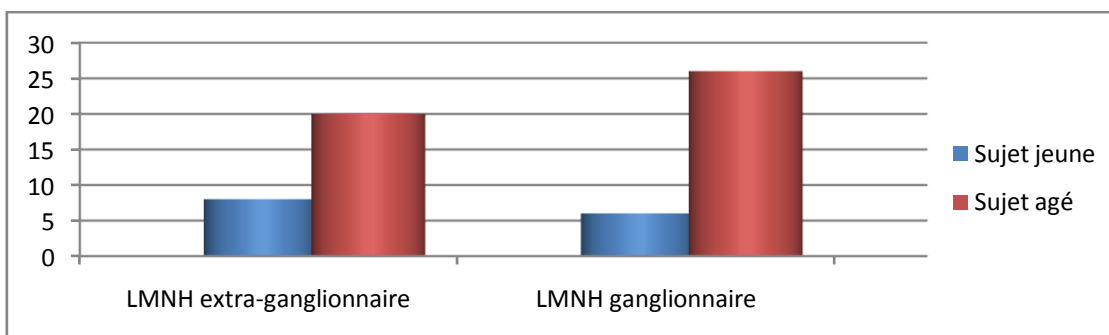


Figure 31: Répartition des cas de LNH selon le siège anatomique et l'âge

De la figure 31, il ressort une prédominance des sujets âgés atteints d'un LNH extra-ganglionnaires, et extra-ganglionnaires

2.3. Le type histologique:

2.3.1. Le type histologique et le sexe :

› Répartition des cas de LNH selon le siège anatomique et le sexe (Tableau XIX : annexe 3) :

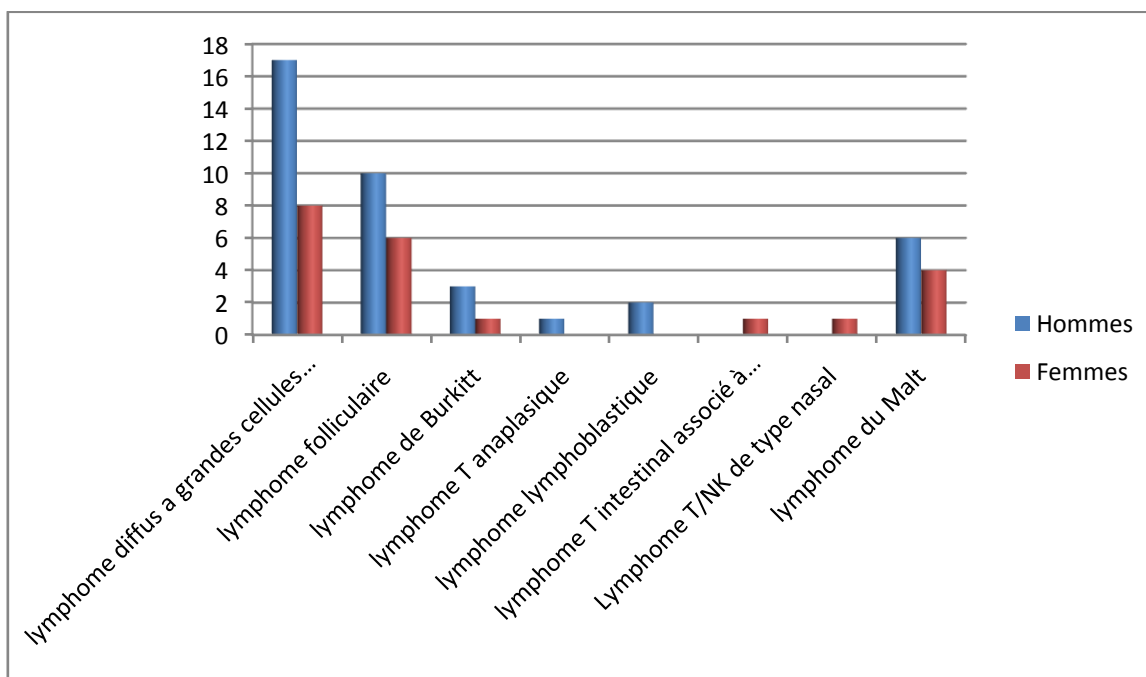


Figure 32: Répartition des cas de LNH selon le type histologique et le sexe

La figure 32 montre que pour les types histologiques peuvent touchés les deux sexes.

Et les hommes sont beaucoup plus touchés que les femmes pour les types suivants :

Lymphomes diffus a grandes cellules B

Lymphome folliculaire

Lymphome de Burkitt

Et le lymphome du MALT

Pour les types restants ont les a retrouvés chez un des deux sexes seulement ceci est du probablement à un problème de recrutement au niveau du laboratoire pour ces types histologiques

2.3.2. Le type histologique et l'âge :

› Répartition des cas de LNH selon le siège anatomique et l'âge (Tableau XX : annexe 3) :

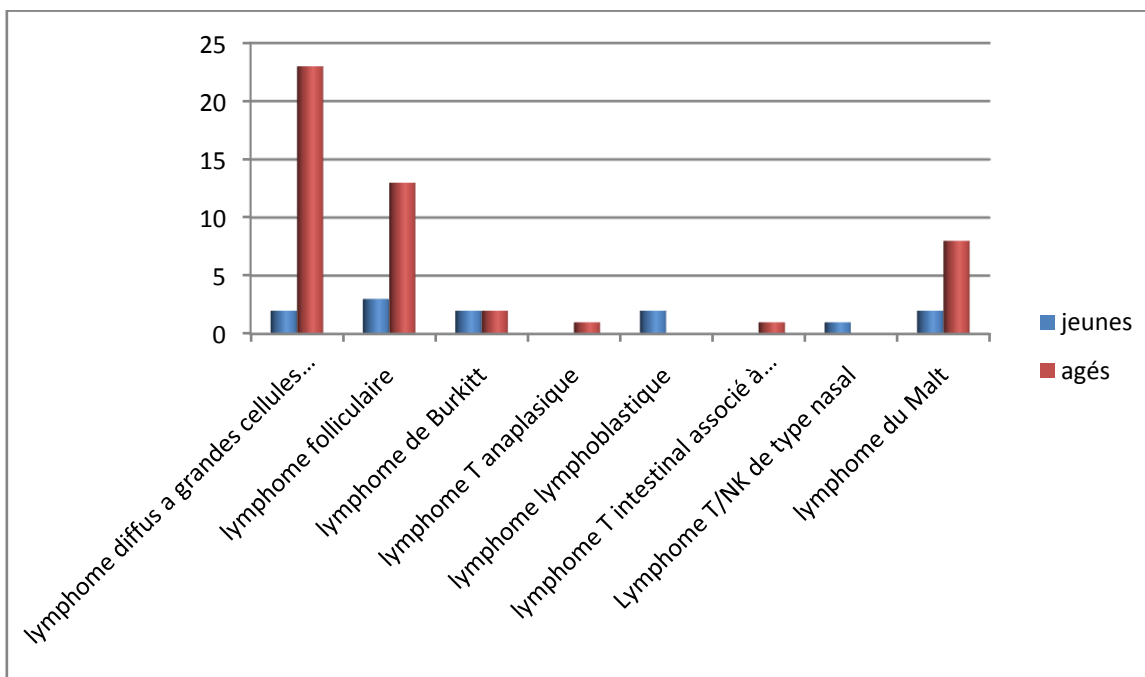


Figure 33: Répartition des cas de LNH selon le type histologique et l'âge

La figure 33 montre que pour les types histologiques peuvent touchés tout les âges.

Mais reste que les sujets âgés dans notre série étaient plus touchés par des LNH comme ceux touchés par le lymphome diffus à grandes cellules B

Lymphome folliculaire

Et le lymphome du MALT

Mais le lymphome de Burkitt et le lymphome lymphoblastique restent des lymphomes de sujets jeunes même si nous n'avons pas reçu beaucoup de cas les concernant.

2.3.3. Le type histologique et le siège anatomique :

› Répartition des cas de LNH selon le siège anatomique et le type histologique

(Tableau XVIII : annexe 3) :

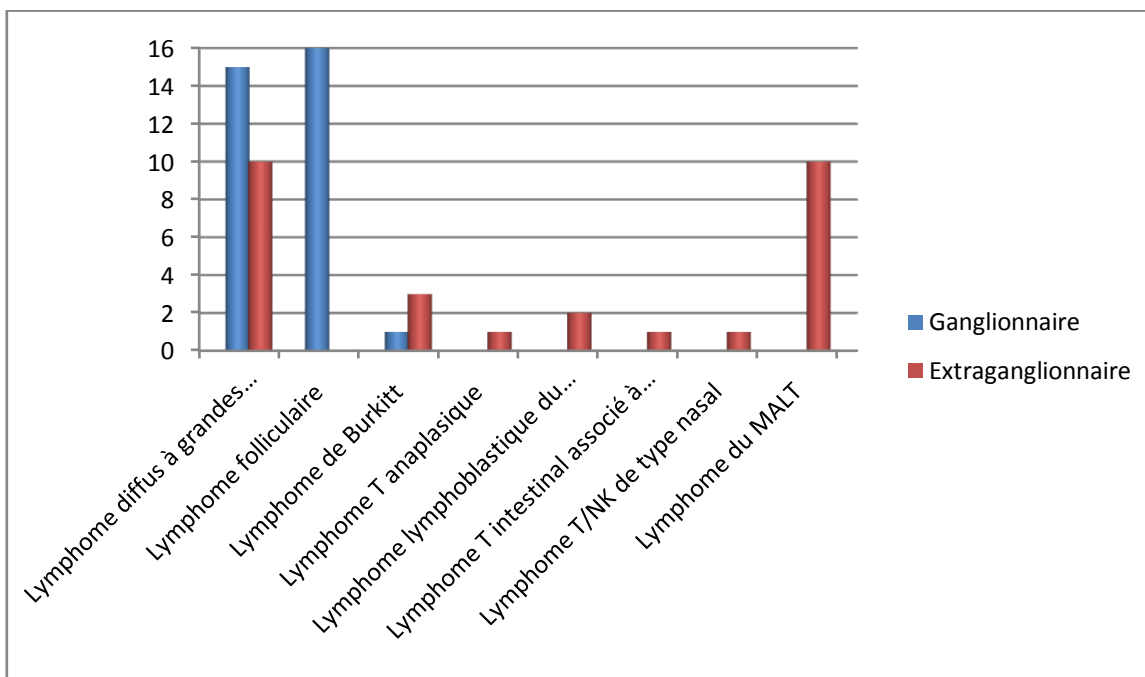


Figure 34: Répartition des cas de LNH selon le siège anatomique et le type histologique

La figure 34 montre que pour les LNH ganglionnaires le type histologique prédominant est le lymphome à grandes cellules B, alors que pour les LNH extra-ganglionnaires, on remarque une prédominance du lymphome du MALT

Discussion

Discussion :

Les lymphomes sont des tumeurs malignes du système lymphoïde. Ce dernier est constitué par les ganglions, la rate, les amygdales, et il est présent dans de nombreux organes en particulier l'intestin. (Zerbini et *al.*, 2008)

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) correspondent à des proliférations malignes monoclonales de cellules des lignées lymphocytaires B ou T. Ainsi beaucoup de LNH sont interprétés comme la prolifération d'une variété de cellules lymphoïdes apparaissant au cours des réponses immunes, tout se passe comme s'il y a eu un blocage de l'évolution normale des réactions permettant l'accumulation des certains types de cellules. (Vardiman et *al.*, 2009)

La grande variété des réponses immunitaires cellulaires et humorales explique l'existence de plusieurs types de lymphomes T ou B. (Lohri et *al.*, 2002)

L'essor des techniques immunohistochimiques, l'avènement des anticorps monoclonaux, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire ont abouti à de profonds remaniements dans la conception histogénétique et la classification de ces tumeurs. (Russano et *al.*, 2009)

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est largement fondée sur l'analyse phénotypique et moléculaire des lymphomes.

La nouvelle classification de l'OMS 2008 fait suite à la classification « REAL » qui est largement fondée sur l'analyse phénotypique, moléculaire et génétique.

Il existe des entités particulières à certaines régions du globe ; en effet, le lymphome à cellules T en Asie et le lymphome de Burkitt en Afrique.

L'incidence de chaque type de lymphome peut varier mais de façon minimale d'un pays à l'autre.

Les variations les plus fréquemment rencontrées, sont celles des lymphomes T et des lymphomes folliculaires retrouvés de façon fréquente au Japon et aux Caraïbes.

(Boudjerra, 2006)

Selon l'étude publiée par Boudjerra (2009) l'incidence en Algérie montre une perpétuelle augmentation d'une année à une autre.

Selon le Registre du cancer d'Alger, Le lymphome non hodgkinien est actuellement placé en 5ème position dans l'ordre d'incidence des cancers.

Le lymphome est le 5ème cancer par ordre de fréquence chez les hommes aux Etats-Unis et le 7ème en France. (Boudjerra, 2009)

Mais selon Maisonneuve et *al.*, (2011) et avec 11.600 nouveaux cas estimés pour 2011, les LNH se classent au sixième rang, en termes d'incidence des cancers de l'adulte en France.

Les LNH représentent environ 80 % de l'ensemble des lymphomes.

Les études épidémiologiques élaborées ont permis de conclure que les LNH occupent le septième rang des cancers les plus répandus et représentent la seule hémopathie maligne dont l'incidence augmente significativement depuis les années 70, comptant plus de 280.000 nouveaux cas tous les ans, ce qui représente une augmentation d'environ 3-4 %. (McGregor, 2007; Merhi et *al.*, 2007; Alexander et *al.*, 2007).

L'incidence des LNH variable selon les pays est estimée entre 3,5 à 11,3 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. Les LNH sont responsables de 3 à 5% des décès par cancer et de près de 1% du total des décès dans les pays développés ; cette incidence est en augmentation dans le monde, ni l'amélioration de l'enregistrement des cas et des techniques diagnostiques, ni la meilleure tenue des registres de cancers n'apportent une explication satisfaisante à cette augmentation. (Tchonko, 2006)

Par contraste, les taux de mortalité ont en règle générale diminué grâce aux améliorations apportées au traitement. (Ferlay et *al.*, 2010)

Age et sexe :

L'étude de Sotto et Gressin (2005) montre une prédominance masculine (60%, 40%)

Le sex-ratio de notre série est de 1,85. Ceci est en accord avec la littérature. Si ce sex-ratio varie d'une série à l'autre dans la littérature, la prédominance masculine est quasi-constante dans toutes les séries (Guizard *et al.*, 2000)

Ces données sont en accord avec nos résultats.

De même que pour l'étude de Bemmoussat *et al.*, (2009) (Homme 62%, Femme 38%). (65%, 35%) avec une médiane de 60 ans. Le LNH touche toutes les tranches d'âge.

L'âge de nos cas est compris entre 7 et 87 ans.

Selon Drouet *et al.*, (2010) l'âge moyen au moment du diagnostic se situe autour de 65 ans.

Par contre dans notre série l'âge moyen est de 53 ans.

Ceci s'explique probablement par le fait que la population algérienne soit relativement jeune par rapport aux populations des pays développés.

Le LNH survient à tout âge, il atteint aussi bien le sujet âgé, que l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune selon Trébucq *et al.*, (2009) et Bemmoussat *et al.*, (2009) ce qui corrobore avec nos résultats

Mais il existe certains types histologiques qui peuvent touchés une tranche d'âge en particulier comme le lymphome de Burkitt qui représente 35 à 50% des LNH de l'enfant (Aurby, 2011)

Le siège anatomique

Dans notre travail 53% (n=32) des LNH étaient de localisation ganglionnaire, alors que les localisations extra-ganglionnaires sont notées dans 46 % (n=28) des cas. Ceci est en accord avec les résultats d'Idrissi (2011)

La plupart des études épidémiologiques menées sur les LNH, comme celle de Brossard *et al.*, (2009) trouve que les LNH à expression ganglionnaire prédominante sont plus fréquents que Les lymphomes extra-ganglionnaires, qui sont plus rares et présentent des formes à expression viscérale exclusive ou prédominante.

De même que pour l'étude de Touhami *et al.*, (2009) ou l'atteinte était ganglionnaire dans 79% des cas.

Ce qui est en accord avec nos résultats.

Sauf dans l'étude de Bemmoussat *et al.* (2009) ou l'atteinte ganglionnaire était de 46%.

Série des LNH ganglionnaires :**Répartition des cas atteints d'un LNH ganglionnaire selon:****Le sexe :**

L'étude rétrospective faite par Boudjerra (2009) sur une période de 10 ans (1993-2002) au niveau de 13 services d'hématologie représentant l'ensemble des centres de traitement des LNH en Algérie montre que le sex-ratio M/F est de 1,42. Ce qui est en accord avec les résultats qu'on a obtenu dans la série ganglionnaire avec un sex-ratio de 1,66 pour nos 32 cas.

L'âge :

Les résultats obtenus par Boudjerra (2009) montrent que le pic de fréquence est situé dans la tranche de moins de 35 ans alors que nos résultats montrent que parmi les 32 personnes atteintes d'un LNH ganglionnaire, plus de 80% sont des sujets âgés.

Le site du LNH ganglionnaire :

L'étude effectuée par Idrissi (2011) est en accord avec nos résultats vu que nos scores restent assez proches en ce qui concerne les localisations du LNH ganglionnaire avec :

Adénopathies cervicales : 45,12% des cas (53%)

Adénopathies inguinales : 23,1% des cas (6%)

Adénopathies axillaires : 19,51% des cas (28%)

Adénopathies sus claviculaires : 9,75% des cas (13%)

Il en ressort que la prédominance du siège cervicale dans les LNH ganglionnaire est retrouvée aussi bien dans notre série que dans la littérature.

Série Extra-ganglionnaire**Répartition des cas atteints d'un LNH extra-ganglionnaire selon:****Le sexe :**

Selon l'étude de Kacem et *al.*, (2011) le sex- ratio est de 1,7 ce qui est en accord avec nos résultats.

L'âge :

L'âge médian est de 52 ans selon Kacem et *al.*, (2011) ce qui donne une population relativement vieille ce qui corrobore avec nos résultats.

Le siège anatomique :

Ces cancers sont situés principalement dans les amygdales représenté par plus de un tiers de la série, la rate et l'estomac pour environ 21% des cas chacun, l'intestin on constate une atteinte de un dixième.

Pour le médiastin 7% et le nez on a constaté un seul cas qui représente 4% de notre série. Nos résultats sont en accord avec la littérature par ce que les LNH extra ganglionnaires les plus fréquents sont les lymphomes digestifs et les lymphomes ORL. (Colombat et *al.*, 2009)

L'étude faite par Converset et *al.*, (2006) vient confirmer ces résultats, avec 36 % pour les localisations gastro-intestinales. Selon l'étude d'Idrissi (2011) aussi les signes cliniques extra-ganglionnaires les plus répandus sont les signes digestifs, les signes ORL et les signes neurologiques.

Les résultats de notre étude semblent rejoindre ceux de la littérature.

Par comparaison des LNH ganglionnaires et extra-ganglionnaires en fonction de l'âge, on observe une prédominance chez les sujets âgés de l'atteinte par le LNH extra-ganglionnaire.

Aucune publication n'a été portée sur la comparaison des LNH ganglionnaires et extra-ganglionnaires selon l'âge.

Répartition des cas selon le grade de malignité :

Indépendamment du type de lymphocytes à l'origine de la maladie, il existe 2 grands groupes de lymphomes non hodgkiniens, avec une évolution bien différente. . Les formes dites "agressives" et Les formes dites "indolentes". Dans la littérature, les LNH de grade agressif sont de 50 à 60 % des LNH et ceux de grade indolent sont de 40 à 50% d'après Brossard et *al.*, (2009) et Maisonneuve (2011) . Ceci est en accord avec les résultats des cas de notre série.

Les résultats d'Idrissi (2011) (plus de 60% des cas sont agressifs) ne sont pas en accord avec nos résultats. Ceci est peut être du à la différence entre nos séries vu qu'on a 60 cas seulement dans la notre.

Cependant, les LNH indolents se voient chez adulte d'âge mûr ou avancé, et presque jamais chez l'enfant.

On parle de tumeur maligne faite de la prolifération (lymphomes agressifs) ou d'accumulation (lymphomes indolents). (Gressin, 2011)

Mais la répartition de nos cas selon le grade de malignité, montre que les sujets âgés sont les plus touchés que ce soit par les LNH agressifs ou indolents et par conséquent nos résultats ne sont pas en parfaite corrélation avec les données de littérature. Ceci ne peut être expliqué que par le nombre de cas dans notre série qui est relativement faible pour faire apparaître cette particularité.

Le sexe :

Le sexe ratio pour le LNH indolent dans notre série est de 1,70

Le sexe ratio pour le LNH agressif dans notre série est de 1,75 ce qui est en accord avec l'étude de Bemmouat et *al.*, (2009) car ça touche toujours beaucoup plus d'hommes.

Le LNH prédomine chez l'homme. Cette prédominance est retrouvée aussi bien dans le faible grade que dans le haut grade.

Répartition selon le type histologique :

Nos résultats montrent que les LNH sont dominé par les lymphomes de phénotype B.

Ceci est en accord avec la littérature :(Idrissi, 2011 ; Benmoussat et *al.*, 2009) .

En comparant nos résultats et ceux de Boudjerra (2009), on trouve plus ou moins les mêmes fréquences pour chaque type histologique de lymphomes avec une prédominance des lymphomes B à grandes cellules 38% suivi du type folliculaire 15% et 3% pour le lymphome de Burkitt

On remarque que les lymphomes de phénotype T ont la même fréquence et ils restent rares en comparaison avec ceux du phénotype B.

ETUDE HISTOLOGIQUE/IMMUNOHISTOCHEMIE :

Le lymphome à grandes cellules B est le type le plus fréquent des lymphomes pour les deux localisations ganglionnaire et extra-ganglionnaire. Notons que le lymphome du MALT est majoritairement abondant au niveau de l'estomac. Ces résultats sont comparables avec les nôtres où on constate que, pour les LNH ganglionnaires le type histologique prédominant est le lymphome à grandes cellules B, alors que pour les LNH extra-ganglionnaires on remarque une prédominance légère du lymphome du MALT par rapport au lymphome à grandes cellules B.

Les LNH se développent à partir de cellules lymphoïdes de lignées B (85 % des cas) ou plus rarement T (15 % des cas) (Brossard et *al.*, 2009). Nos résultats d'immunohistochimie montrent que 91% (55 cas) des LNH de notre série sont de type B et prennent un marquage positif pour l'anticorps anti CD3.

Nous avons pu relever quelques cas de LNH de type T dans notre série (5 cas). Par contre, en Asie les LNH se développent surtout à partir de cellules lymphoïdes de lignées T.

Les LNH de type B étaient les plus fréquents dans notre série. Ceci est en accord avec l'étude d'Idrissi (2011) et celle de Bemmouat et *al.*, (2009).

Conclusions

Conclusions:

Le lymphome représente le cinquième cancer, mais également la cinquième cause de décès.

C'est une hémopathie maligne touchant tous les âges, le sexe masculin est le plus souvent touché que le sexe féminin

La localisation ganglionnaire était la plus fréquente suivie du tube digestif dont l'estomac est le chef de file, ce qui rejoint les données de la littérature.

Les lymphomes B étaient plus fréquents que les lymphomes T.

Le diagnostic de lymphome est posé sur un ensemble de critères cliniques, biologiques, morphologiques et immunohistochimiques.

Dans notre série, l'immunohistochimie a été réalisée en utilisant un panel d'anticorps fait de marqueurs B et de marqueurs T;

CD3 pour les lymphomes T et le CD20 pour les lymphomes B

La classification des LNH en B ou en T est toujours possible par immunohistochimie. Cependant cette technique s'avère insuffisante pour le typage exact de certains LNH où l'appel des techniques plus performantes est nécessaire, en particulier la technique de FISH et de biologie moléculaire.

Dans notre série aucun cas n'a bénéficié d'une FISH.

C'est pourquoi l'utilisation spécifique d'anticorps peut être un moyen efficace pour marquer, cibler et lutter contre les cellules tumorales. C'est le concept sur lequel se base le Rituximab notamment en association avec une chimiothérapie adaptée.

Références bibliographiques

Références bibliographiques :

- **Abbas A.K., Lichtman A.H., Pillai S ; 2007** - cellular and molecular immunology. Philadelphia. PA 19103-2899. Saunders, an imprint of Elsevier Inc., 2007, 560 p.
- **Alexander DD., Mink PJ., Adami HO., Chang ET., Cole P., Mandel JS., Trichopoulos D. 2007** - The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. Int J Cancer, 2007;120 Suppl 12:1-39.
- **Arabi A., Brahim M., Enta-Soltane,Osmani B., Benzineb B., Attaf F., Yafour M.Bey N., M.A Bekadja; 2009** - La Prise en charge des Lymphomes Malins Non Hodgkiniens Agressifs - Service d'hématologie et de thérapie cellulaire , EHU 1 er Novembre 1954 – Oran
- **Bemoussat N., Bezzou H., Mesli N. ; 2009** - Aspects Epidémiologiques et Thérapeutiques des Lymphomes Non Hodgkiniens (haut grade de malignité). Service d'Hématologie. CHU Tlemcen, Novembre 2009
- **Berthou C., 2006** - Lymphome B de BURKITT, 2006, CHU de BREST La Fédération Leucémie Espoir (FLE)
- **Boissel N., 2009** - Lymphomes malins - HEMATOLOGIE, La Collection Hippocrate, Institut La Conference Hippocrate.
- **Boudjerra N., 2007** - Epidemiologie Des Lymphomes Malins Non Hodgkiniens, Société Algérienne d'Hématologie et de Transfusion Sanguine (SAHTS) - CPMC Alger
- **Boudjerra N., 2009** - Approche Epidémiologique Des Lymphomes Malins Non-Hodgkiniens Ganglionnaires De L'adulte portant sur 1723 cas (1993-2002), Revue Algérienne d'hématologie n°00 , 6-9
- **Brossard A. M., Bauduer F., Deconinck E., Ducourant S., Dupas B, Gars P., Gillier-Poirier S., Mazars T., Molina T.; 2009** - Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte, Haute Autorité de Santé -Institut National du Cancer
- **Burmester G.R., Pezzutto A. ; 2000** - atlas de poche d'immunologie , Paris, FRANCE: Editions Médecine-Sciences Flammarion, 2000 p., 316
- **Colombat P., Lissandre S., Foussard C. ; 2009** - Modes de révélation et présentation clinique des entités les plus fréquentes des lymphomes,Médecine Nucléaire, 2009;33:476-477

- **Converset S., Vallicioni J., Poissonnet G., Marci P-Y., Bensadoun R-J., Peyrade F., Bozec A., Dassonville O., Demard F., Santini J., ; 2006** - Lymphome malin non hodgkinien laryngé :à propos d'un cas ; Service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale - Centre Antoine Lacassagne, Nice – France - Fr ORL - 2006 ; 91 ; 266-269
- **Costes V., 2006** - Pathologie Tumorale Du Systeme Lymphoide : Les Lymphomes, Faculté De Médecine Montpellier-Nîmes , Lipcom - Lgx.
- **Coulombel L. ; 2003** - Cellules souches tissulaires adultes:seing is not being , MEDECINE/SCIENCES ; n° 6-7, vol. 19, juin-juillet 2003 : 683-694
- **Delsol G. ; 2008** - Classification OMS 2008 des lymphomes, Annales de pathologie (2008) 28S, S20—S24
- **Denef, J.F.,, 1996.-** Les organes lymphoïdes (cours 4)
- **Drouet F., Cahub X., Pointreuc Y., Denisd F., Mahéa M.-A. et al. ; 2010** - Lymphomes malins non hodgkiniens.EMC (Elsevier Masson). Cancer /radiothérapie 14 suppl.1 (2010)S210-S229.
- **Ferlay J., Parkin D.M., Steliarova-Foucher E.; 2010** - Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer2010;46(4):765–81.
- **Garvin AJ, Simon R, Young RC, DeVita VT, Berard CW., 1980** - The Rappaport classification of non-Hodgkin's lymphomas: a closer look using other proposed classifications. , Semin Oncol. 1980 Sep;7(3):234-43
- **Gastaut J.A, Xerri L., Bouabdallah R.; 2005** - Les lymphomes malins (164) - Faculté de Médecine de Marseille
- **Genetet N.; 1997** - Immunologie 3eme edition - Ed Medicales internationales 23-35, 75-120
- **Gillioz S. ; 2008** - lymphocytoses "est il toujours necessaire de les signaler a l'hematologue?", Ecole Supérieure de la Santé – Techniciens en Analyses Biomédicales ES, Laboratoire ICHV, Martigny
- **Gressin R., 2011** - Prise en charge des lymphomes malins non Hodgkiniens de l'adulte en 2010 ; 2011 ; Unité hématologie clinique,Pr Cahn ,CHU Michallon ; Grenoble - France
- **Guizard AV., Carli PM., Troussard X. ; 2000** - Lymphome malin non hodgkinien, Évolution de l 'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000 p155-160

- **Haioun C. ; 2009** - Lymphomes du sujet âgé, Unité Hémopathies Lymphoïdes- CHU Henri Mondro, DIU Hématologie et Cancérologie du sujet âgé, le Groupe d'Etude des lymphomes de l'Adulte (GELA)
- **HAS, 2009** - HAS. Guide médecin – Affection de longue durée – Lymphomes non Hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte. Septembre 2009.
- **Heron J.F., 2009** - Cancérologie générale, Faculté de Médecine de Caen.France
- **Hitz F., Cerny T.; 2010** - les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens - Ligue suisse contre le cancer
- **Idrissi K., 2011** - Les Aspects Anatomo-Pathologiques Des Lymphomes Non Hodgkiniens (A Propos De 264 Cas), Université Sidi Mohammed Ben Abdellah- Faculté De Médecine Et De Pharmacie-Fes Maroc
- **Jamin C., Renaudineau Y., Youinou P. ; 2007** - Traitement du lupus érythémateux disséminé par anticorps monoclonaux : un exemple d'immunothérapie des maladies auto-immunes , Médecine thérapeutique. Volume 10, Numéro 1, 39-46, Janvier-Février, Nouvelles thérapeutiques
- **Jeannin P, Renier G, Chevailler A, McIlroy A; 2004** - Immunologie - Cours Pcem Ii , Faculté De Médecine D'angers
- **Kacem k., El Banna H., Zriba S., Ghedira H., Ben Lakhel R., Ben Amor R., Aissaoui L., Jeddi R., Bel Hadj Ali Z., Messadek F., Ben Abid H., Meddeb B. ; 2011** - Les lymphomes extra nodaux : caractéristiques épidémiologiques et résultats thérapeutiques, 2011, Hématologie Clinique, Hôpital Aziza Othmana, Tunis, Tunisie
- **Kohler C.; 2005** - les tissus et organes lymphoïdes - PC2 cours 2004-2005
- **Lenoble M., 2006** - Radio-immunothérapie des lymphomes non hodgkiniens indolents - Radioimmunotherapy in indolent non Hodgkin's lymphomas, La Lettre du Cancérologue - Volume XV, N° 1 Janvier/Février 2006
- **Lohri A., Dellas S., Dirnhofer S., Herrmann R., Knecht H., Nitzsche E., Tichelli A. , 2002** - Les lymphomes malins 1ère partie. Forum Med Suisse 2002 No 34 773-780.
- **Maisonneuve H., 2011** - Lymphomes non hodgkiniens : idées vraies/fausses, Juin 2011, Correspondances en Onco-hématologie, Edimark SAS (DaTeBe éditions)
- **Male D.K. , Roitt Y. ; 2007** - Immunologie. Issy-les-moulineaux. Elsevier Masson SAS., 2007, 587 p.

- **McGregor D., 2007** - Risque de lymphome non hodgkinien chez les pompiers. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (2007). 0820-8395
- **Merhi M., Raynal H., Cahuzac E., Vinson F., Cravedi JP., Gamet-Payraastre L. 2007** - Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 2007 Dec;18(10):1209-26
- **Molinier A., Massol J. ; 2008** - pathologie médicale et pratique infirmière, Volume 3 Editions Lamarre (p 29-31)
- **Molinier A., Massol J. ; 2008** - pathologie médicale et pratique infirmière, Volume 3 Editions Lamarre (p 37-39)
- **Monier et al., 2006** - Immunologie generale - chapitre V Les Cellules De L'immunité Et Les Organes Lymphoïdes , Université Claude Bernard - LYON
- **Monnereau A., Danzon A., Delafosse P., Maynadié M., Troussard X. ; 2005** - Lymphome Malin non hodgkiniens (LMNH)
- **Mounier N, 2002** - Anticorps monoclonaux dans le traitement des lymphomes, *Rev Prat* 52:982-5 (2002)
- **Probst A., Cartron G., Watier H.; 2006** - Mécanismes d'action des anticorps monoclonaux recombinants utilisés en oncologie, *Bull Cancer* 2006 ; hors série : 107-12.
- **Rafaramino F., Maminirina R. A. M., Razafindrabe J. A. B., Rabarijaona L., Randriamampandry A., Rakotobe P.; 2001** - Aspects épidémiologiques du lymphome de Burkitt de l'enfant à Madagascar - *Bull Soc Pathol Exot*, 2001, 94, 5, 385-388
- **Russano G., Laurant C., Lamant L., Delsot G., Brousset P., et al., 2009** - Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. EMC 2009 (Elsevier Masson SAS) 13-013-A-20
- **Sotto J.J., Gressin R., 2005** - Les lymphomes malins non hodgkiniens (164a), *Corpus Médical* – Faculté de Médecine de Grenoble – France

- **Stevens A. , Lowe J S.; Young B. ; 2004** - Anatomie pathologique : atlas de Wheater - Ed Bruxelles : De Boeck,185-191
(http://books.google.fr/books?id=EJrhaJSxSiEC&pg=PA185&lpg=PA185&dq=syst%C3%A8me+lymphoide&source=bl&ots=VjYuDV0pV5&sig=i9DU250npzWLixM1YvFWCFuEY-8&hl=fr&ei=pQsnTszSO5GYOtji0M4K&sa=X&oi=book_result&ct=result&resnum=2&ved=0CCAQ6AEwATgK#v=onepage&q&f=false)
- **Tchonko C. B., 2006** - Aspects Epidémiologiques Et Histologiques Des Lymphomes Malins Diagnostiques Au Laboratoire D'anatomie Pathologique De L'institut National De Recherche En Sante Publique (A Propos De 240 Cas). 2006, Thèse, Université De Bamako
- **Touhami F., Zouani S., Saidi D., Mrabet R., Cherif -Hosni A., Rahal Y., Sfaoui W., Taibi K., Kehal A., Mohamed Brahim F., Krelil Mallem A., Belbachir K., Dali Youcef F., Boukerche M., Madouri S., Sairi F., Mehadji M., Berrada F., Mimouni R., Benali F., Touhami H., Bekadja MA, Arabi A. ; 2009**, Prise en charge des lymphomes à grandes cellules au CHUO , CHO Oran
- **Trébuçq A., Lefrère F., Weil M., Bastien H. ; 2009** - Les lymphomes : Maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens, Octobre 2009, Hôpital Necker (Paris)
- **Vardiman J., Thiele J., Arber D., Brunning R., Borowitz M., Porwit A., Harris N., Le Beau M., Hellström-Lindberg E., Tefferi A., Bloomfield C., 2009** - The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes - Blood, 30 July 2009. Volume 114, number 5
- **Weissmann D.; 2006** - lymphoma classification - Classifying Non-Hodgkin's Lymphomas, UMDNJ University of Medicine and Dentistry, New Jersey
- **Zerbini M., Soares F., Rodrigues E., Velloso P., De lourdes I., ChauFaille F., Paes R., 2008** - World Health Organization Classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues, 4th edition, 2008 – major changes from the 3rd edition, 2001

Annexes

Annexe 1

Tableau 7 Tableau : La classification OMS des tumeurs hématopoïétiques et des organes lymphoïdes (2008)

LYMPHOMES B Prolifération de Cellules B « précurseurs »	LYMPHOMES T et NK Prolifération de Cellules T « précurseurs »
Lymphome /leucémie lymphoblastique B	Lymphome/leucémie lymphoblastique T
Proliférations B matures (périphériques)	Proliférations T matures (périphériques)
<i>Leucémie lymphoïde chronique (LLC) B / Lymphome lymphocytaire</i>	<i>Leucémie prolymphocytaire T</i> Leucémie lymphocytaire T à gros grains
<i>Leucémie prolymphocytaire B</i>	<i>Syndromes lymphoprolifératifs chroniques à cellules NK</i> Leucémie agressive à cellules NK
Lymphome splénique de la zone marginale Leucémie à tricholeucocytes	<u>Syndromes lymphoprolifératifs T EBV+ de l'enfant</u> Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1+) Lymphome T/NK extraganglionnaire, de type nasal Lymphome T associé à une entéropathie
<u>Lymphome B splénique/leucémie inclassable</u>	Lymphome T hépatosplénique
Lymphome lymphoplasmocytaire Maladies des chaînes lourdes Tumeurs plasmocytaires	Lymphome T sous-cutané de type panniculite
Lymphome de la zone marginale extraganglionnaire du MALT (lymphome du MALT)	Mycosis fongoïde
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire	Syndrome de Sézary
Lymphome folliculaire	Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés <u>Lymphomes T primitifs cutanés, de sous-type rare</u>
<u>Lymphome primitif cutané centro-folliculaire</u>	<u>Lymphomes T primitifs cutanés gamma-delta</u>
Lymphome à cellules du manteau	<u>Lymphomes primitifs cutanés agressifs épidermotropes CD8+ cytotoxiques</u> <u>Lymphomes primitifs cutanés CD4+</u>
Lymphome diffus à grandes cellules B	Lymphomes T périphériques sans autre précision
<u>Lymphome B à grandes cellules riche en c. T/histiocytes</u> <u>Lymphome B à grandes cellules du SNC</u>	Lymphome T angioimmunoblastique
<u>Lymphome B à grandes cellules primitif cutané, de type jambe</u>	Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+ Lymphome
<u>Lymphome B à grandes cellules EBV+ du sujet âgé</u> <u>Lymphome B à grandes cellules associé à une inflammation chronique</u>	
Granulomatose lymphomatoïde	
Lymphome B à grandes cellules du médiastin (thymique) Lymphome B à grandes cellules intravasculaire	
<u>Lymphome B à grandes cellules ALK+</u>	
Lymphome plasmablastique	
Lymphome B à grandes cellules associé à une maladie de Castleman multicentrique HHV8+	

Lymphome primitif des séreuses
Lymphome de Burkitt / leucémie de Burkitt

anaplasique à grandes cellules ALK-

Lymphome B, inclassable, avec aspects
intermédiaires

entre L. B à grandes c. et Burkitt

Lymphome B, inclassable, avec aspects
intermédiaires

entre L. B à grandes c. et Hodgkin

Les nouvelles entités sont soulignées.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, Thiele J, Vardiman JW (Eds)
WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC : Lyon 2008

Annexe 2

APPAREILAGE, MATERIELS ET REACTIFS

Appareillage :



Extemporé



Bain marie



Etuve



Appareil d'inclusion



Plaque refroidisse



Centrifugeuse



Microtome < Leica >



Automate de coloration < Leica >



Automate d'inclusion
<Leica >



Bain marie de l'immunohistochimie (pour l'étape de démasquage)



Micropipette



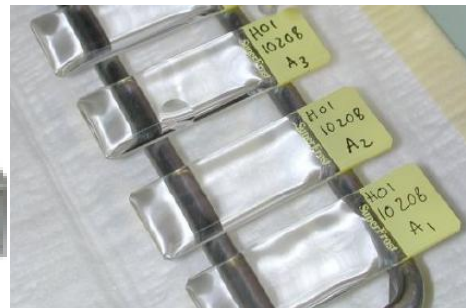
Pince



Les cassettes



Porte-lames



Les lames

Matériel et verreries :

- cassettes en plastique.
- lames/lamelle.
- porte lames.
- minuteur.
- Bacs en verre avec panier en verre.
- DAKO Pen (code 52002).
- chambre humide.

Réactifs nécessaires :

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> ➤ Technique histopathologique <ul style="list-style-type: none"> -formol à 10 % -Alcool -xylène -paraffine -Eau distillée. -hématoxyline de Harris. -Eosine -Milieu aqueux Faramount. | <ul style="list-style-type: none"> ➤ Technique immunohistochimique <ul style="list-style-type: none"> -Alcool absolu. -Tampon citrate. -Eau oxygéné (H₂O₂). -Solution PBS. - Anticorps primaire -Anticorps secondaire biotinyle. -Streptavidine. -DAB (3,3diaminobenzidane) -Eau ammoniacquée - Milieu aqueux Faramount |
|--|---|

Préparation des réactifs :

- ❖ Eau oxygénée (H₂O₂)
 - 100ml d'eau distille +7ml de H₂O₂
- ❖ Eau d'ammoniacquée a 0,035mol/l
 - 3gouttes d'ammoniaque pure dans 500ml d'eau courante.
- ❖ Préparation de la solution PBS :
 - Dissoudre de 6,2g de phosphate monosodique et 5,7g de phosphate disodique dans 2L de sérum salé.
 - Ou bien un PBS prêt a l'emploi directement: un sachet de 11,6g pour 1L d'eau distillé.

Tableau I : Tableau globale des cas de notre série :

Matricule	Age	Sexe
63.01	70	F
375.01	77	F
296.01	73	F
116.01	56	F
91.02	58	F
41.02	56	F
322.02	44	F
325.02	71	F
413.02	29	F
145.03	64	F
267.03	70	H
665.03	45	H
26.04	39	F
37.04	36	H
50.04	37	H
423.04	33	H
565.04	17	H
571.04	50	F
697.04	40	F
25.05	39	H
111.05	70	H
117.05	73	H
139.05	35	F
289.05	71	H
350.05	51	F
18.06	7	H
120.06	27	H
23.06	29	H
403.06	25	H
83.09	76	F
160.09	28	F
264.09	56	H
283.09	62	H
292.09	83	H
378.09	55	H
404.09	53	H
82.10	55	H
234.10	77	H
450.10	39	F
31.11	87	H
71.11	70	H
265.11	87	H
296.11	46	F
362.11	70	H
454.11	68	F
474.11	40	H
570.11	43	H
592.11	46	H
622.11	49	H
28.12	47	H
51.12	40	F
72.12	51	H
93.12	53	H
114.12	50	H
125.12	54	H
132.12	51	H
148.12	61	H
202.12	67	H
230.12	60	H
300.12	62	H

Tableau II : répartition globale des cas selon le sexe :

Sexe	Effectifs des cas	Pourcentage (%)
Homme	39	65
Femme	21	35
Total	60	100

Tableau III : répartition globale selon l'âge

âge	nombre de cas	Pourcentage (%)
0-09	1	1,66
00-19	1	1,66
20-29	5	8,33
30-39	7	11,66
40-49	10	16,66
50-59	14	23,33
60-69	7	11,66
70-79	12	20
80-89	3	5
Total	60	100

Tableau IV : répartition globale des cas atteints de LNH selon l'âge et le sexe

Tranches d'âge	homme	Femme
0-09	1	0
00-19	1	0
20-29	3	2
30-39	4	3
40-49	6	4
50-59	9	5
60-69	5	2
70-79	7	5
80-89	3	0

Tableau V : Répartition globale des cas atteints de LNH selon le siège anatomique.

Siège	LNH extra-ganglionnaire	LNH ganglionnaire	Total
Effectifs	28	32	60
%	46,66	53,33	100

Tableau VI: Répartition des cas selon le grade de malignité.

Grade	Effectifs	%
LNH de bas grade de malignité	27	45
LNH de haut grade de malignité	33	55
Total	60	100

Tableau VII: Répartition des cas selon le de degré de malignité / sexe

Sexe	LNH agressif	LNH Indolent
Homme	21	17
Femme	12	10
Total	33	27

Tableau VIII: Répartition des cas atteints d'un LNH selon le grade de malignité/âge

Age	LNH agressif	LNH indolent
Sujet jeune	10	4
Sujet âgé	23	23
Total	33	27

Tableau IX: Répartition des cas atteints d'un LNH selon le type histologique :

Type histologique	L à grande cellules B	L folliculaire	MALT	L lymphoblastique	Burkitt	LT intestinal associé à une anteropathie	L nasal de type T/NK	LT anaplasique
Effectif	24	17	10	2	4	1	1	1
Pourcentage	36,66	26,66	16,66	3,33	6,66	1,66	1,66	1,66

Tableau X: Répartition des cas atteints d'un LNH extra-ganglionnaire selon le sexe

Sexe	Homme	Femme	Total
Effectifs	18	10	28
Pourcentage	64,28	35,71	100

Tableau XI: Répartition des cas atteints d'un LNH Extra-ganglionnaire selon l'âge

Age	Sujet jeune	Sujet âgé	Total
Effectif	8	20	28
%	28,57	71,42	100

Tableau XII: Répartition des cas atteints d'un LNH extra-ganglionnaire selon le siège anatomique

Siège	Estomac	Intestin	Médiastin	Amygdales	Rate	Nez
Effectif	6	3	2	10	6	1
%	21,42	10,71	7,14	35,71	21,42	3,57

Tableau XIII: Répartition des cas atteints d'un LNH ganglionnaire selon le sexe

Sexe	Homme	Femme	Total
Effectif	20	12	32
Pourcentage	62,5	37,5	100

Tableau XIV: Répartition des cas atteints d'un LNH ganglionnaire selon l'âge

	Sujet jeune	Sujet âgé	Total
Effectif	6	26	32
%	18,75	81,25	100

Tableau XV: Répartition des cas atteints d'un LNH ganglionnaire selon le site de l'adénopathie :

Siège	Cervicale	Axillaire	Inguinale	Sus claviculaire
Effectif	17	09	02	04
%	53,12	28,12	6,25	12,5

Tableau XVI: Répartition des cas atteints d'un LNH selon le siège anatomique et le sexe.

Siège sexe	LNH extra-ganglionnaire	LNH ganglionnaire
Homme	18	20
Femme	10	12

Tableau XVII : Répartition des cas atteints d'un LNH selon le siège anatomique et l'âge

Siège âge	LNH extra-ganglionnaire	LNH ganglionnaire
Sujet jeune (0-40 ans)	8	6
Sujet âgé (41-90 ans)	20	26

Tableau XVIII : Répartition des cas atteints d'un LNH selon le siège anatomique et le type histologique :

	Ganglionnaire	Extra-ganglionnaire
Lymphome diffus à grandes cellules B	15	10
Lymphome folliculaire	16	0
Lymphome de Burkitt	1	3
Lymphome T anaplasique	0	1
Lymphome lymphoblastique du mediastin	0	2
Lymphome T intestinal associé à une anteropathie	0	1
Lymphome T/NK de type nasal	0	1
Lymphome du MALT	0	10

Tableau XIX : Répartition des cas atteints d'un LNH selon le siège anatomique et le sexe

	Hommes	Femmes
lymphome diffus a grandes cellules B	17	8
lymphome folliculaire	10	6
lymphome de Burkitt	3	1
lymphome T anaplasique	1	0
lymphome lymphoblastique	2	0
lymphome T intestinal associé à une entéropathie	0	1
Lymphome T/NK de type nasal	0	1
lymphome du Malt	6	4

Tableau XX: Répartition des cas atteints d'un LNH selon le siège anatomique et l'âge

	jeunes	âgés
lymphome diffus a grandes cellules B	2	23
lymphome folliculaire	3	13
lymphome de Burkitt	2	2
lymphome T anaplasique	0	1
lymphome lymphoblastique	2	0
lymphome T intestinal associé à une entéropathie	0	1
Lymphome T/NK de type nasal	1	0
lymphome du Malt	2	8