

**MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT  
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (MESRS)**



**REPUBLIQUE DU MALI**

**UN PEUPLE - UN BUT - UNE FOI**

## **Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako**



### **Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie**

Année universitaire : 2014- 2015

Thèse N ° .....

### **TITRE:**

Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques  
des lymphomes au service d'anatomie et cytologie  
pathologiques du CHU du Point G

### **THESE**

Présentée et soutenue publiquement le 11/07/2015 devant le jury de la  
Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie

**Par :**

***Mme Aminata COULIBALY***

**Pour obtenir le grade de Docteur en médecine  
(Diplôme d'Etat)**

### **JURY :**

**PRESIDENT:**

**Pr Bakary MAÏGA**

**MEMBRE:**

**Dr Boubacari Ali TOURE**

**CO-DIRECTEUR:**

**Dr Bourama COULIBALY**

**DIRECTEUR DE THESE:**

**Pr Cheick Bougadari TRAORE**

### **I. DEDICACES ET REMERCIEMENTS**

## 1. Dédicaces :

### Après avoir rendu grâce :

A Allahou Soubhannahou Wata Allah le Tout-Miséricordieux et le Très-Miséricordieux, l'Omnipotent et l'Omniscient qui nous guide, nous protège et nous assiste tous les jours dans nos projets.

Et à son Prophète **MUHAMAD EL AMIN** le bien aimé de toutes les créatures. Paix et Salut sur Lui, sur Sa famille, ainsi que ses fidèles compagnons et tous ceux qui l'ont suivi et le suivent encore jusqu'au jour du jugement dernier ! Amina !

### **JE DEDIE CE TRAVAIL**

A LA MEMOIRE DE MON TRES CHER MARI : **Lt Amadigné TEMBELY dit papou**

TEMBELY d'amour, ce travail fait honneur entièrement à toi et à toi seul malgré que le Bon Dieu ait voulu que les choses se passent ainsi. Cher mari le vide est tellement grand à cause de ta brusque et prématurée disparition ; mais j'espère que ce travail comblera sûrement une grande partie de ce vide. Il sera aussi un témoignage et un grand souvenir de revivre ton existence dans mon cœur. Le jour tant attendu est enfin arrivé mais malheureusement tu n'es plus parmi nous, papou.

Il n'y a rien de plus odieux que la mort surtout celle des proches. Tu es tombé sur le champ de bataille sans même pouvoir entendre les premiers cris de notre fille chérie. Hélas ! Nul ne peut rien contre la volonté du Tout-Puissant. Saches que depuis ta disparition je ne cesse de penser à chaque instant de notre vie.

TEMBELY chéri, ta disparition m'a suscité une grande désolation. Tu as été mon compagnon de tous les jours, mon meilleur ami, mon confident et mon conseiller. Tu m'as supporté dans la joie comme dans la tristesse et tu m'as soutenu dans les mauvais moments de ma vie. Tu as su gardé ma dignité, tu m'as appris le respect et le pardon mutuels. Je te dois ma vie actuelle. Merci Amadigné, je suis fier de l'homme que tu étais.

Je ferai part à notre fille ton impatience de la voir naître et ton amour pour elle. Je la donnerai l'éducation, l'amour et la joie de vivre que tu n'as pas eu la chance de l'offrir Inchallahou !

Je ne cesserai jamais d'implorer Allah le Tout-puissant pour que ton âme soit couverte de paix et de repos éternels !

Je réitérerai les mêmes vœux aux âmes de tous les fidèles musulmans qui nous ont précédés dans le monde de l'au-delà !

La mort n'arrête pas l'amour, tu me manqueras toujours Amadigné. Dors en paix Lt TEMBELY. Puisse Allah te garder dans sa sainte protection et t'accueillir dans son paradis sempiternel! Amina !

#### **A MON FEU PERE CHERI : Fousseyni COULIBALY dit MO**

Cher père ce travail est le tien même si tu n'es plus parmi nous. Tu m'as donné plus d'amour, d'attention, de considération qu'à tes propres enfants. Tu m'as fait comprendre les valeurs du lien sanguin. Je m'en souviendrai toujours de tes conseils et des bons moments qu'on a partagé ensemble. Je t'ai aimé et je t'aimerai toujours MO.

Dors en paix MO. Que le Tout-Puissant te garde dans sa grâce et t'accueille dans son paradis sempiternel ! Amina !

**A MES FILLES D'AMOUR : Djénéba et Rokiatou TEMBELY**

Mes filles chéries, je vous dédie ce travail qui est en grande partie le vôtre. Vous m'avez donné la force et le courage de mener à bout ce travail. Vous me faites oublier la mort de votre cher père qui a laissé un grand vide dans notre cœur. Vous êtes les fruits de mon éphémère mariage et vous me donnez envie d'aller de l'avant. Je vous aime de toutes mes forces et je vous aimerai encore et encore.

Qu'Allah le Tout-Miséricordieux vous accorde sa protection, une longue vie et une bonne santé ! Qu'il me garde longtemps à côté de vous et me donne la chance de réaliser les souhaits de votre papa chéri ! Amina !

**A MES PARENTS CHERIS : Lassine COULIBALY et Oumou TRAORE**

Papa Maman ! Ce travail est le vôtre. Chers parents, vous avez été un modèle toujours au service de vos enfants ; des parents qui ont su enseigner à ses enfants l'endurance, la sincérité, l'honnêteté, le respect.... Votre souci constant a été toujours la réussite de vos enfants. Papa Maman, nous ne cessons jamais de vous dire merci. Merci pour vos conseils utiles qui m'ont aidé à comprendre beaucoup de choses et à surmonter beaucoup d'obstacles. Et j'en tire davantage de profits du jour au jour. Nous vous aimons grave.

Que le Tout-Puissant vous garde très longtemps auprès de nous et que nous répondons à votre souhait ! Amina !

**A MES BEAUX-PARENTS : Saïdou TEMBELY et Djénéba SAGARA**

Chers beaux-parents ! Je vous dois ce travail. Je ne saurai jamais arrivé au bout de ce travail sans votre soutien. Vous m'avez accepté, gardé et supporté en tant que belle fille même après la mort de votre fils. Vous m'avez fait savoir que j'aurai toujours une place dans la famille.

J'espère que ce travail comblera une grande partie du vide que la brusque disparition de votre fils vous a laissé.

Je vous serai reconnaissante durant toute ma vie d'avoir apaisé mon état d'âme.

Puisse Allah le Tout-Puissant vous garder longtemps en bonne santé auprès de vos autres enfants ! Et que l'âme de papou repose en paix !  
Amina !

**A LA MEMOIRE DE MES DEUX GRAND-MERES CHERIES : Sira FOFANA et Koutamakan SOUCKO**

Mes chéries ! Je vous dédie ce travail. Vous avez été un grand soutien dans l'élaboration de ce travail grâce à vos bénédictions. Malheureusement vous êtes parti avant la fin.

Vos disparitions ont infligé une grande tristesse dans les cœurs de tous vos enfants ainsi que vos petits-enfants. Vos sens de partage, vos joies de vivre et vos sympathies manquent à nous tous.

Dormez en paix mes amies. Puisse Allah vous garder dans sa sainte protection et vous accueillir dans son paradis sempiternel! Amina !

**A MES FRERES ET SŒUR : Moussa MAÏGA, Idriss COULIBALY et Coumba COULIBALY**

Je suis comblée de joie quand je suis avec vous et j'aurais toujours besoin de vous dans ma vie. Je ne me suis jamais sentie seule grâce à vos soutiens familiaux. J'implore Dieu pour que vous puissiez me dépasser dans l'avenir ! Amina !

**A MA GRAND-MERE CHERIE : Soumba TRAORE**

Je te dois chaque pas de ma vie, car tu as été une guide éclairée. Sans ton assistance, certains moments pénibles ne m'auraient pas été faciles du tout.

Que tes bénédictions m'accompagnent toujours dans mes entreprises ! Gros bisou à toi !

**A TOUTES MES TANTES ET A TOUS MES ONCLES ET TONTONS : Kadidiatou SACKO dite Dalla, Djénéba SAMAKE dite Badjan, Modibo TRAORE dit Moroba, Seydou COULIBALY, Tidiane COULIBALY, Sériba COULIBALY sans oublier personne.**

Merci de m'avoir accompagné tout au long de ces années de souffrance, de subsistance. J'aurais toujours besoin de vous pour le restant de ma vie !

**Très particulièrement, je dédie ce travail à la mémoire de toutes les personnes victimes et à toutes les personnes atteintes de lymphome.**

**A toutes les personnes qui œuvrent dans la recherche et la lutte contre le cancer en général.**

## 2. Remerciements :

Mes remerciements vont à l'endroit de toutes les personnes bienveillantes qui ont contribué à ma réussite.

**A ma chère patrie :** Le Mali.

**A mes enseignants :** du fondamental, du secondaire, et ceux de la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (FMOS.) qui ont concouru à ma formation.

Merci pour les enseignements de qualité que vous nous avez prodigué puis l'humilité et le sacrifice dont ils font preuve tous les jours.

**A mes maîtres :** Pr KAMATE Bakarou, Dr MALLE Brahimia et Dr KEÏTA Mamadou Lassine.

Chers maîtres, c'est le lieu de vous dire merci pour vos soucis constants pour mon encadrement. Vos soutiens scientifiques et moraux, votre disponibilité et votre rigueur pour le travail bien fait n'ont jamais manqué à la réalisation de ce travail. Que ce travail soit un témoignage de ma reconnaissance à votre égard ! Merci pour vous-même !

**Aux membres de ma belle-famille :** Mahamadou, Habibou, Amadou, Anda, Modibo TEMBELY, Asalka HAÏDARA, Djénéba BERTHE, Sanata SAMAKE sans oublier personne.

Chers beaux-frères et belles-sœurs, je ne vous remercierais jamais assez. Vous avez toujours répondu oui quand le besoin y était. Vous avez compatie à ma souffrance et vous m'avez soutenu jusqu'à ce jour. En toutes circonstances, j'implore Dieu pour que vous soyez heureux dans vos foyers respectifs et dans la vie de tous les jours ! Amina !

**A ma meilleure amie : Mme DIARRA Sitan DAO.**

Copine je ne pourrais jamais te remercier. Sitan ! Tu es exceptionnelle ! Les mots me manquent je t e jure. Sois heureuse dans ton foyer et reste telle que tu es. Puisse Allah vous accorder bonne santé et longue vie à toi et à ton mari ! Amina !

**A mes cousins et cousines : Bréhima COULIBALY, Mohamed SACKO, Adama COULIBALY, Fatoumata Bonkana COULIBALY, Aïssatou COULIBALY, Dado COULIBALY sans oublier personne.**

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi. Je vous serais toujours reconnaissante.

**A mon compagnon de tous les jours : Dr KEÏTA N'faly.**

Je remercie Dieu de t'avoir mis sur mon chemin. Tu m'as redonné goût à la vie et tu m'as redonné le sourire et la confiance. Merci pour tes conseils et d'être toujours là pour moi. J'implore Dieu pour qu'il t'accorde sa protection, bonne santé et longue vie et que tu sois toujours heureux dans la vie ! Amina !

**Aux officiers de la trente unième promotion de l'Ecole Militaire Inter-Arme (EMIA) : Lt El Mahadi Ahmed, Cpt DIARRA Siraman, Lt KONE Fatoumata O, Lt SOW Gaoussou sans oublier personne ainsi que vos femmes.**

Merci pour vos soutiens moraux. Depuis la disparition de votre officier, vous avez toujours répondu présent. Que le Tout-Miséricordieux vous préserve du triste sort que votre officier a connu ! Amina !

**A mon groupe d'exposé de la faculté : Puspa, Français, Haïdara, N'faly.**

Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi durant ce temps qu'on a eu à passer ensemble.

**A mon chéri : Mohamed TRAORE dit Fala.**

Fidèle compagnon de mon défunt mari. Merci pour tout. Que Dieu t'assiste dans tout ce que tu entreprends ! Amina !

**A mes aînés de Niono : Dr Keïta ML, Dr Traoré L, Dr Koné CT, Dr Traoré A, Dr Sangho B, Dr Diarra I, Dr Djiré M, Cissé D.**

Merci pour vos multiples conseils qui m'ont été très profitables.

**A ma famille d'accueil : COULIBALY depuis Ségou jusqu'à Bamako.**

Trouvez ici l'expression de ma profonde gratitude. Je vous présente ici mes remerciements sincères de m'avoir accueilli et intégré parmi vous pendant ces années d'études. Par ailleurs veuillez accepter toutes mes excuses pour les fautes commises.

**A mes collaborateurs de tous les jours du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU du Point G : Diakité M, Sidibé F, Coulibaly A, Maïga S, Diallo RF, Maïga R, Bagayogo A, Diarra D sans oublier personne.**

Merci pour tous vos soutiens et sympathies.

**A tout le personnel du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU du Point G : Samaké, Yacou, Ami, Dioba, Koniba, Dembélé, Yabéma et Alou.**

Merci pour vous-même.

**A tous mes camarades de la «promotion Pr. DOUMBO Ogobara » : Merci beaucoup.**

### III. Hommages aux membres du jury :

#### A notre Maître et Président du jury :

 **PROFOSSEUR Bakary MAIGA, MD ; PhD en immunologie**

-  Maître de conférences en immunologie à la Faculté de Médecine et d'Odonto-Stomatologie (**F.M.OS.**) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (**U.S.T.T-B.**).
-  Médecin chercheur au Malaria Research and Training Center (**M.R.T.C.**).
-  Chef du Département d'Enseignement et de Recherche (**D.E.R**) suppléant des sciences fondamentales à la **F.M.OS.** de l'**U.S.T.T-B.**

Cher maître,

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme président du jury de cette thèse malgré vos multiples responsabilités.

Votre simplicité, votre grande pédagogie, votre expérience et votre amour pour le travail bien fait font de vous un maître admirable et exemplaire.

Recevez ici cher maître toute notre gratitude pour l'intérêt que vous avez su porter à ce travail.

Veillez accepter nos remerciements et notre sincère reconnaissance.

## A notre Maître et Juge :

### **Dr Boubacari Ali TOURE**

-  Médecin hématologiste
-  Assistant en hématologie à la **F.M.OS.** de l'**U.S.T.T-B.**
-  Responsable Unité Consultation-Hospitalisation au Centre de Recherche et de Lutte contre la Drépanocytose (**C.R.L.D.**).

Cher maître,

Nous sommes très fiers de vous compter parmi les membres de ce jury malgré votre lourde responsabilité dans la prise en charge des malades drépanocytaires.

Nous n'avons pas été du tout surpris de votre franche contribution à l'amélioration de la qualité de ce travail.

Homme de rigueur, homme de principe et combattant, vous êtes un exemple à suivre.

Recevez ici, cher maître notre sentiment de gratitude !

**A notre Maître et Co-directeur de thèse :**

 **Dr Bourama COULIBALY**

-  Spécialiste en anatomie et cytologie pathologiques au Mali
-  Praticien hospitalier au CHU du Point G
-  Ancien Interne des hôpitaux de Bamako
-  Collaborateur du registre national des cancers du Mali

Cher maître,

Ce travail est le fruit de vos efforts.

Votre simplicité, votre humanité, votre amour pour le travail bien fait font de vous un exemple.

La spontanéité avec laquelle vous avez accepté de diriger ce travail ne nous a pas fait douter votre savoir-faire.

C'est l'occasion pour nous de vous dire infiniment merci pour votre soutien et que ce travail soit un témoignage de notre reconnaissance !

**A notre maître et directeur de thèse :**

 **PROFESSEUR Cheick Bougadari TRAORE**

-  Professeur titulaire en Anatomie et Cytologie Pathologiques à la **F.M.OS.** de l'**U.S.T.T-B.**
-  Chef du **D.E.R.** des sciences fondamentales à la F.M.OS. de l'**U.S.T.T-B.**
-  Chef de service du laboratoire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du C.H.U. du Point G.
-  Chercheur et Praticien hospitalier au C.H.U. du Point G.
-  Collaborateur du registre national des cancers et du projet de dépistage du cancer du col de l'utérus au Mali.

Cher maître,

C'est un grand honneur pour nous de vous avoir comme directeur de cette thèse. Vous nous avez grandement ouvert la porte du service ; ceci nous a permis d'apprendre et de comprendre beaucoup de choses à vos côtés. Homme de science aux qualités immenses, simple et compréhensible. Ce fut un véritable privilège pour nous de compter parmi vos étudiants. Veuillez agréer, cher maître, l'expression de notre vive reconnaissance et de notre profond attachement.

## II. SIGLES ET ABREVIATIONS :

<b>ADN :</b>	Acide Désoxyribonucléique.
<b>AI :</b>	Collaborateur.
<b>B.O.M. :</b>	Biopsie Ostéomédullaire.
<b>C.H.U. :</b>	Centre Hospitalier Universitaire.
<b>C.I.R.C. :</b>	Centre International de Recherche sur le Cancer.
<b>DLBCL :</b>	Lymphome Diffus à Grande Cellule B.
<b>EATL :</b>	Enteropathy Associated T-cell Lymphoma.
<b>EBER :</b>	Epstein-Barr Encoded RNA.
<b>EBV :</b>	Epstein-Barr Virus.
<b>EMA :</b>	Epithelial Membrane Antigen.
<b>FISH :</b>	Fluorescent In Situ Hybridization.
<b>HCV :</b>	Hepatite C Virus.
<b>HHV8 :</b>	Human Herpes Virus 8.
<b>HP :</b>	Helicobacter Pylori.
<b>HTLV1 :</b>	Human T-cell Lymphotropic Virus 1.
<b>Ig:</b>	Immunoglobuline.
<b>IHC :</b>	Immunohistochimie.
<b>IPSID :</b>	Immuno-Proliferative Small Intestinal Disease.
<b>IRM:</b>	Imagerie par Résonance Magnétique.
<b>LDH :</b>	Lactate déshydrogénase
<b>LED :</b>	Lupus Erythémateux Disséminé.
<b>LF :</b>	Lymphome Folliculaire.
<b>LH :</b>	Lymphome de Hodgkin.
<b>LIG4 :</b>	Ligase 4.
<b>LLC :</b>	Leucémie Lymphoïde Chronique.
<b>LMP :</b>	Latent Membrane Protein.
<b>LNH :</b>	Lymphome Non Hodgkinien.

<b>LP :</b>	Lymphocyte Predominant Cell.
<b>MALT :</b>	Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses.
<b>MCM :</b>	Maladie de Castelman Multicentrique.
<b>M.G.G. :</b>	May Grünwald Giemsa.
<b>N.C.I.:</b>	National Cancer Institute.
<b>NK:</b>	Natural Killer.
<b>O.M.S. :</b>	Organisation Mondiale de la Santé.
<b>OR :</b>	Odd Ratio.
<b>O.R.L. :</b>	Oto-Rhino-Laryngologie.
<b>P.A.S. :</b>	Acide Périodique de Schiff.
<b>P.C.R. :</b>	Polymérase Chaine Réaction.
<b>PTCL :</b>	Lymphome T Périphérique.
<b>RNA :</b>	Acide Ribonucléique.
<b>RPMI :</b>	Roswell Park Memorial Institute
<b>SLP :</b>	Syndrome Lympho-Prolifératif.
<b>SNC :</b>	Système Nerveux Central.
<b>TCR :</b>	Récepteur du Lymphocyte T
<b>TFH :</b>	Lymphocyte T Helper Folliculaire.
<b>TNF :</b>	Tumor Necrosis Factor.
<b>U.S.A. :</b>	United State of America.
<b>VIH:</b>	Virus de l'Immunodéficience Humaine.

## Table des matières

<b>LISTE DES FIGURES :</b> .....	17
<b>LISTE DES TABLEAUX :</b> .....	18
<b>INTRODUCTION</b> .....	19
<b>1. OBJECTIFS</b> .....	21
<b>1.1. Objectif général</b> .....	21
<b>1.2. Objectifs spécifiques</b> .....	21
<b>2. GENEALITES</b> .....	22
<b>2.1. Historique :</b> .....	22
<b>2.2. Rappel sur le système lymphatique :</b> .....	22
<b>2.3. Epidémiologie :</b> .....	25
<b>2.4. Diagnostic clinique des lymphomes :</b> .....	36
<b>2.5. Etude anatomo-pathologique des lymphomes</b> .....	40
<b>3. MATERIEL ET METHODES</b> .....	69
<b>3.1. Cadre et lieu d'étude :</b> .....	69
<b>3.2. Période et type d'étude :</b> .....	71
<b>3.3. Population d'étude :</b> .....	71
<b>1. Moyens et techniques de diagnostic :</b> .....	72
<b>4. RESULTATS</b> .....	75
<b>4.1. Résultats descriptifs :</b> .....	75
<b>5. COMMENTAIRES ET DISCUSSION</b> .....	86
<b>5.1. Approche méthodologique :</b> .....	86
<b>5.2. Résultats :</b> .....	86
<b>CONCLUSION</b> .....	90
<b>RECOMMANDATIONS</b> .....	91
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :</b> .....	92
<b>ANNEXES</b> .....	97

## LISTE DES FIGURES :

Figure 1: Système lymphatique dans le corps humain [13].....	23
Figure 2 : Structure d'un ganglion lymphatique [14].....	24
Figure 3 : Composition d'un follicule secondaire [14]. ....	25
Figure 4 : L'anticorps anti-CD20 marque des lymphocytes B dans la lumière des sinus (A : biopsie ostéo-médullaire) et aspect de nécrose ischémique tumorale CD20+ (B : biopsie ganglionnaire) [8].	44
Figure 5 : Biopsie ostéo-médullaire réalisée après traitement par rituximab dans le cadre d'un lymphome à cellule du manteau avec atteinte médullaire massive CD20- et CD79a+ après traitement par anti-CD20 [8]. ....	45
Figure 6 : Biopsie ganglionnaire d'un lymphome de Hodgkin. Les cellules tumorales de Hodgkin et de Reed-Sternberg sont CD20- et expriment faiblement Pax-5 [8]. ....	46
Figure 7 : Localisation amygdalienne d'un lymphome plasmoblastique. L'anticorps anti-CD138 marque les cellules tumorales et le revêtement épithélial [8].....	46
Figure 8 : Biopsie d'un ganglion axillaire siège d'un lymphome T angio-immunoblastique. L'anticorps anti-CD23 marque un réseau de cellules folliculaires dendritiques atrophique ou désorganisé, focalement étendu [8]. ....	47
Figure 9 : Biopsie de végétations adénoïdes : répartition normale des populations lymphoïdes B (CD20+) et T (CD5+ et CD3+) [8]. ....	48
Figure 10 : Expression du Ki67 dans un lymphome diffus à grandes cellules B (a), environ 60 à 70% des grandes cellules sont positives. Dans un lymphome de Burkitt (b) 100% des cellules tumorales sont positives, seuls de rares lymphocytes réactionnels et les cellules endothéliales sont négatives [8]. ....	53
Figure 11 : Expression du CD10.....	54
Figure 12 : Expression de la Cycline D1. (a) Biopsie d'une masse de la base de la langue : les cellules endothéliales expriment la Cycline D1. La prolifération tumorale est négative, (b) Biopsie ganglionnaire d'un lymphome à cellules du manteau. Les cellules tumorales expriment la Cycline D1, contrairement aux cellules du centre germinatif résiduel [8]. ....	54
Figure 13 : Architecture nodulaire ou folliculaire [8]. ....	60
Figure 14 : Lymphome diffus à petites cellules de type LLC, d'architecture pseudo-nodulaire en raison de la présence de nombreux centres de prolifération, (a) architecture diffuse, (b) centre de prolifération [8]. ....	61
Figure 15 : Cellule de Reed-Sternberg.....	64
Figure 16 : Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire [8]. ....	65
Figure 17 : Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire ; bandes de fibres de collagène découpant le parenchyme ganglionnaire en nodules. ....	66
Figure 18 : Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte, d'aspect granuleux. ....	67
Figure 19: Lymphome de Hodgkin classique riche en cellules tumorales [8]. ....	68
Figure 20: Bureau des entrées du CHU du Point G (gauche) et le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (droite). ....	69
Figure 21: répartition des cas selon l'âge. ....	75
Figure 22 : répartition des cas en fonction du sexe. ....	76
Figure 23 :répartition des cas selon le type histologique de lymphome. ....	78
Figure 24 :répartition des cas selon le sous-type histologique des LNH après l'IHC. ....	79
Figure 25 :distribution du type histologique en fonction de l'âge. ....	82
Figure 26 :distribution du sous-type histologique des LNH en fonction de l'âge. ....	84

Figure 27 :distribution du type histologique selon la localisation de la tumeur..... 85

## LISTE DES TABLEAUX :

Tableau I: Risques génétiques intrinsèques durant le développement lymphoïde..... 28

Tableau II : Caractéristiques des lymphomes B à grandes cellules associés à la maladie de Castelman multicentrique (MCM) HHV8+ et des lymphomes primitifs des séreuses. .... 32

Tableau III: Lymphomes associés à des agents infectieux..... 34

Tableau IV : Prise en charge d'un prélèvement suspect de lymphome..... 41

Tableau V : Classification OMS des lymphomes (2008)..... 56

Tableau VI : Les DLBCL (classification OMS 2008) ..... 58

Tableau VII: Apport de l'IHC dans les lymphomes B à petites cellules d'architecture nodulaire ou diffuse sur des coupes fixées et incluses en paraffine. .... 61

Tableau VIII : classification histologique du lymphome de Hodgkin selon l'OMS 2008. .... 64

Tableau IX :répartition des cas selon la localisation de la tumeur. .... 77

Tableau X :répartition des cas en fonction du type d'examen..... 77

Tableau XI :répartition des cas selon le sous-type histologique des LNH à cellules B après l'IHC..... 80

Tableau XII :répartition des cas selon le sous-type histologique des LNH à cellules T après l'IHC.... 81

Tableau XIII :répartition des cas selon le sous-type histologique des LH après l'IHC. .... 81

Tableau XIV :concordance de diagnostic avant et après l'IHC. .... 82

Tableau XV : distribution du type histologique selon le sexe..... 83

## INTRODUCTION

Le lymphome est un cancer du sang caractérisé par des proliférations clonales des cellules lymphoïdes B,T ou NK (rarement), à un stade de maturation ou de différenciation lymphoïde donné [1].

Le lymphome se développe dans le système lymphatique et peut s'installer dans n'importe quelle partie du corps.

Sur le plan histologique, il existe une trentaine de types différents de lymphomes, mais ils sont regroupés en deux grandes catégories : les lymphomes de Hodgkin (LH) et les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) [2].

Depuis une vingtaine d'année, le nombre de lymphome augmente régulièrement dans les pays développés sans que l'on sache vraiment pourquoi (il a pratiquement doublé en 20 ans) [3].

Aux Etats Unis, l'incidence des LNH a régulièrement augmenté au cours des deux dernières décennies du 20<sup>e</sup> siècle, pour se stabiliser actuellement autour de 20/100 000 personnes par an [4].

En Europe, plus précisément en France, les LNH représentent 3 à 4% des cancers incidents avec environ 10 000 nouveaux cas par an (soit 15 à 20 nouveaux cas/100 000 habitants/an) alors que les LH ne représentent que 0,5% des cancers incidents avec environ 1500 nouveaux cas par an (soit 2 à 3 nouveaux cas/100 000 habitants/an) avec essentiellement deux pics d'incidence : avant 30 ans et après 50 ans [5].

En Afrique sub-saharienne, parmi les cancers hématologiques, les lymphomes sont considérés comme une cause importante de morbidité et de mortalité. En 2008 en Afrique, le nombre de nouveaux cas de LNH était estimé à 26224 avec un taux de mortalité à 83%. Pour le LH le nombre de nouveaux cas était de 5292 avec un taux de mortalité à 84% [6].

Au Mali, en 2012 les LNH représentaient 6,8% chez l'homme ; 3,1% chez la femme et 20,7% chez l'enfant de l'ensemble des cancers et le LH représentait 4,4% chez l'enfant [7].

On ne connaît pas encore précisément la cause des lymphomes si ce n'est qu'il existe une lésion de l'ADN des lymphocytes.

Mais par contre plusieurs facteurs de risques susceptibles de favoriser la survenue d'un lymphome ont été identifiés à savoir : la polyarthrite rhumatoïde ; le lupus ; la gastrite à HP ; l'hépatite C chronique avec cryoglobulinémie ; les infections par l'EBV, l'HHV8, l'HTLV1 et le VIH ; les déficits immunitaires acquis ou congénital [3, 8].

Le diagnostic de certitude des lymphomes est basé sur l'examen anatomopathologique complété par l'immunohistochimie (IHC) qui par l'utilisation d'anticorps spécifiques permet la confirmation du diagnostic, la classification, l'évolution, l'évaluation du pronostic et le traitement des lymphomes [1,9,10].

A notre connaissance, il n'existe pas d'unité IHC au Mali d'où l'intérêt de notre étude en vue d'évaluer l'importance de cette technique dans le diagnostic des lymphomes.

## **1. OBJECTIFS**

### **1.1. Objectif général**

- ❏ Décrire les aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des lymphomes au service d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU du Point G.

### **1.2. Objectifs spécifiques**

- ❏ Décrire les aspects socio-démographiques des cas de lymphome.
- ❏ Citer les différentes localisations ganglionnaires et extra-ganglionnaires des lymphomes.
- ❏ Décrire les aspects histopathologiques des lymphomes.
- ❏ Enumérer les aspects phénotypiques des lymphomes.

## **2. GENEALITES**

### **2.1. Historique :**

En 1830, Thomas Hodgkin remarque chez six (6) patients une augmentation indolore du volume des ganglions et de la rate. En 1832, il en décrit l'anatomie macroscopique mais ce n'est que vers 1860 avec la venue de la microscopie que ses prélèvements seront examinés et révéleront que deux des six cas étaient ce qu'on appellera plus tard le lymphome de Hodgkin. Trois (3) des adénopathies étaient inflammatoires probablement d'origine tuberculeuse et le dernier avait montré un type de prolifération différent des deux cas de type hodgkinien d'où le terme « non- hodgkinien » attribué dès lors à toutes les autres proliférations différentes du type retrouvé dans le lymphome Hodgkinien. C'est en 1898 puis 1902 que Carl Sternberg et Dorothy Reed ont respectivement décrit en détail la cellule caractéristique de la prolifération de type hodgkinien d'où le nom de la cellule de Reed-Sternberg [11].

### **2.2. Rappel sur le système lymphatique :**

#### **2.2.1. Composition :**

Le système lymphatique correspond à l'ensemble des organes de défense de l'organisme. Il est composé de vaisseaux lymphatiques, de ganglions lymphatiques, avec à l'intérieur des cellules lymphatiques qui circulent dans le sang et la lymphe. Les organes lymphoïdes comme le thymus, la rate, la moelle osseuse font aussi partie du système lymphatique (chacun de ces organes jouant un rôle spécifique dans ce système immunitaire) [12].

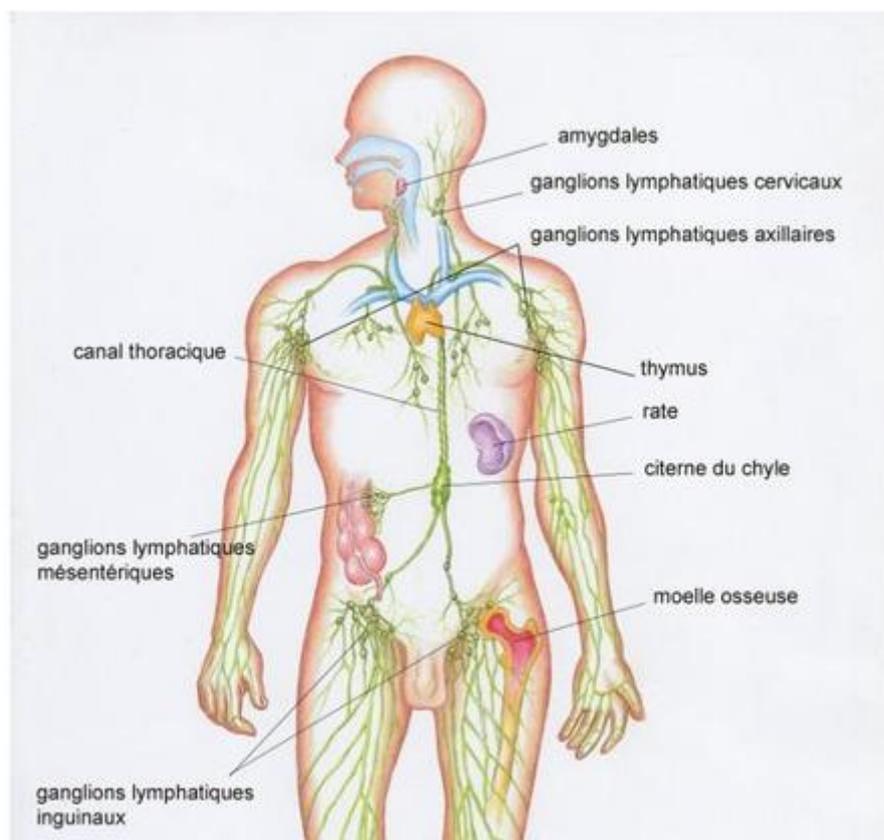


Figure 1: Système lymphatique dans le corps humain [13].

### 2.2.2. Rappel histologique du ganglion lymphatique :

Les ganglions lymphatiques sont des organes lymphoïdes secondaires, situés sur le trajet des vaisseaux lymphatiques. Ils sont composés d'une zone corticale externe, siège des follicules lymphoïdes (lymphocytes B), d'une zone para-corticale, où se trouvent les lymphocytes T et les cellules dendritiques et d'une zone médullaire centrale, peu cellulaire (figure 2)

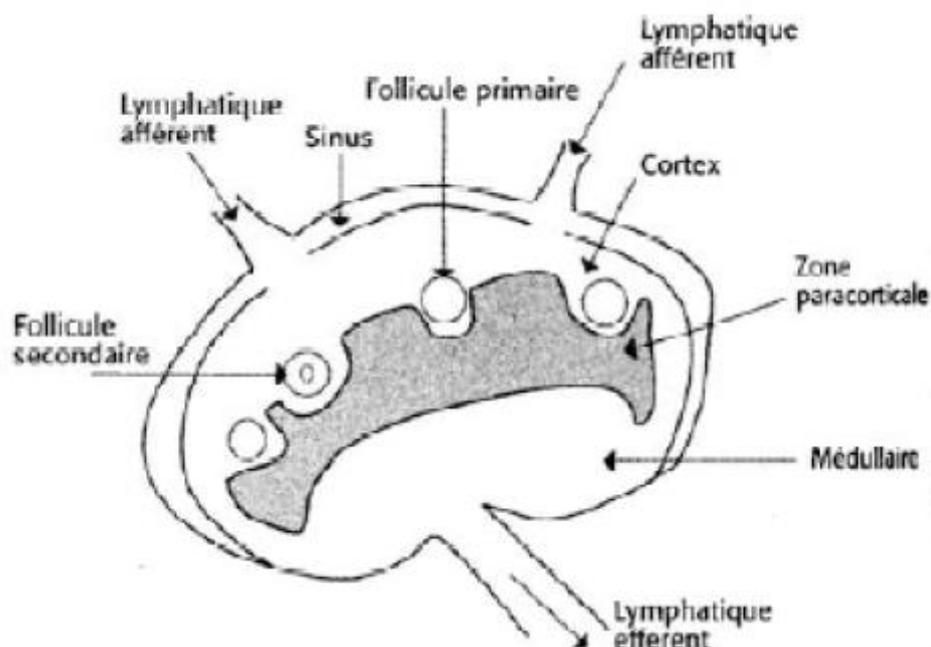


Figure 2 : Structure d'un ganglion lymphatique [14].

Les follicules sont des agrégats de lymphocytes et de cellules présentatrices d'antigènes. Les ganglions non stimulés contiennent des follicules primaires qui se différencient en follicules secondaires après stimulation antigénique. Les follicules primaires sont constitués de petits lymphocytes B au repos et de cellules folliculaires dendritiques. Les follicules secondaires sont constitués d'une zone du manteau, en périphérie, reste du follicule primaire et d'un centre germinatif. Ce centre germinatif présente une zone sombre faite de «centroblastes» (grandes cellules, à noyaux non clivés) siège de la prolifération lymphoïde, et une zone claire faite de «centrocytes» (petites cellules à noyaux clivés) et de cellules dendritiques. Ces centres germinatifs sont importants pour le développement des cellules B mémoires et pour la réponse anticorps secondaires (figure 3).

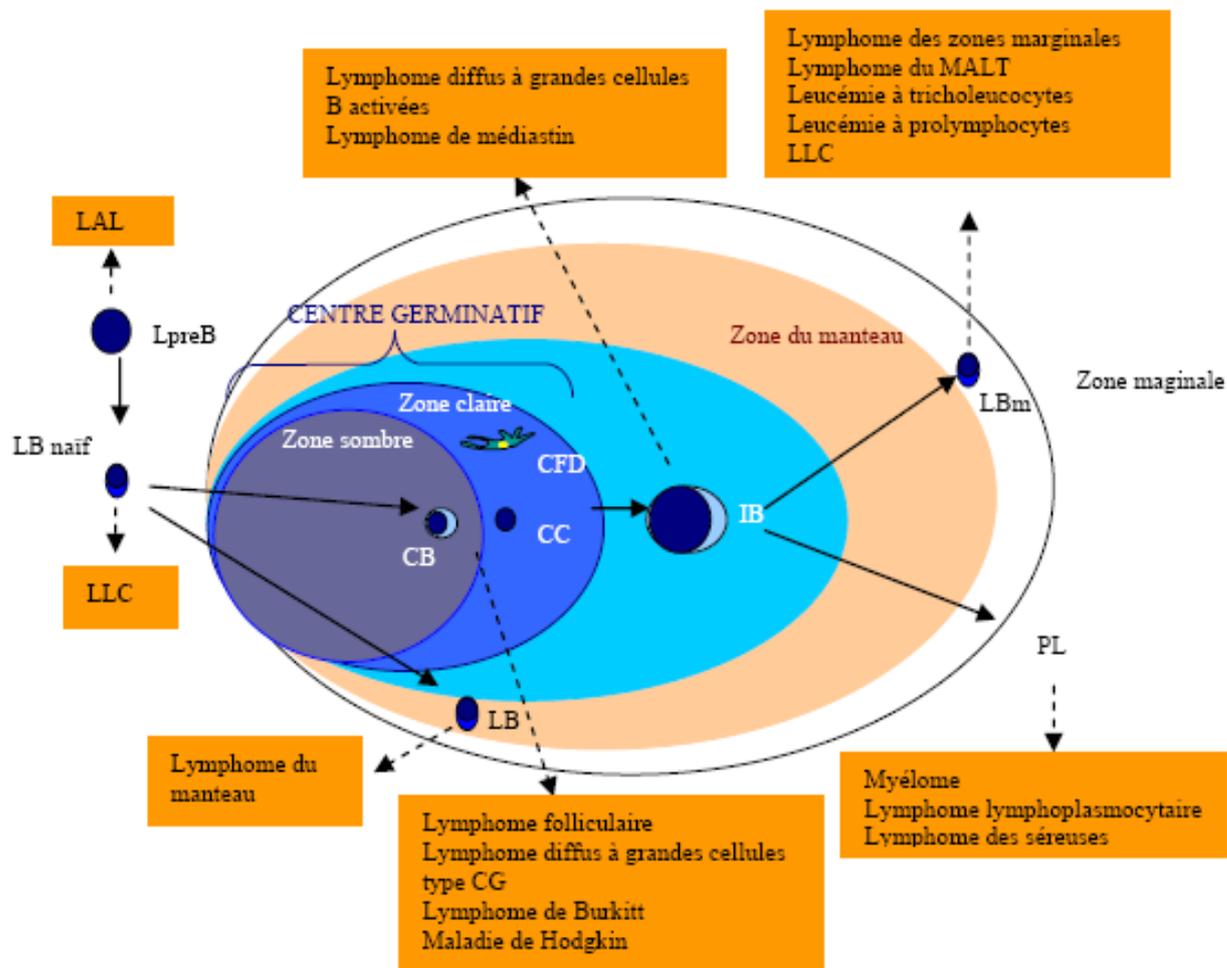


Figure 3 : Composition d'un follicule secondaire [14].

LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique ; LLC : Leucémie lymphoïde chronique ; LpreB : Prélymphocyte B ; LB : Lymphocyte B ; CB : Centroblaste ; CC : Centrocyte ; CFD : Cellule folliculaire dendritique ; IB : Immunoblaste ; LBm : Lymphocyte B mémoire ; PL : Plasmocyte

### 2.3. Epidémiologie :

#### 2.3.1. Incidence dans le monde :

De nombreuses études effectuées ces dernières années indiquent une nette tendance à l'augmentation de l'incidence des lymphomes dans le monde (surtout les LNH) [15].

Aux Etats-Unis, selon les données du N.C.I (National Cancer Institute), le nombre de lymphomes aurait augmenté de presque 75 % depuis les années soixante-dix. En 2003, le nombre de nouveaux cas de LH aux Etats-Unis était estimé à 7600 contre 53400 cas de LNH.

Des prévisions pour l'année 2005 avaient été faites et elles annonçaient 64000 nouveaux cas de lymphomes et un peu plus de 20000 décès dus aux lymphomes [16].

L'incidence des LNH aux USA est de 6,5 pour 100000 habitants par an.

En France l'incidence du LH est de 4 cas pour 100000 habitants contre 3000 à 8000 cas par an de LNH. Elle est à peu près égale à celle de la Suisse où l'incidence du LH est de 3 cas pour 100000 habitants et de 20 cas de LNH pour 100000 habitants par an [17, 18].

En règle générale, les lymphomes sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme ; de même la race blanche semble plus atteinte que la race noire [15].

Sur le plan immuno-phénotypique, la répartition varie selon les zones géographiques ; en Europe 80 % des lymphomes sont de type B et 20% de type T. En Asie les lymphomes T représentent au moins 50 % des cas [15].

Au Mali, en 2013 la fréquence des LNH était de 80% contre 20% pour la maladie de Hodgkin avec un âge moyen de  $44,5 \pm 16,77$  ans. Le sexe masculin était prédominant avec un sexe ratio égal à 1,22 pour tout type de lymphome confondu [19].

### **2.3.2. Etiopathogénie des lymphomes :**

A chacun des stades de leur développement, les lymphocytes sont exposés à un risque de transformation oncogénique pouvant conduire à un lymphome [8].

#### **2.3.2.1. L'instabilité génétique intrinsèque des lymphocytes :**

Tout au long de leur développement dans la moelle osseuse (lymphocytes B) et dans le thymus (lymphocytes T) et par la suite au cours des étapes successives de leur maturation/différenciation en périphérie, les lymphocytes subissent des phases de prolifération cellulaire parfois massive, contrecarré par une apoptose finement régulée (processus d'expansion clonale, réponse antigénique). A noter aussi qu'au cours de l'oncogenèse lymphoïde, les lymphocytes présentent une instabilité génomique intrinsèque, inhérente aux différentes étapes de réarrangement des gènes des Ig et du récepteur T (TCR) et pour les lymphocytes B, aux étapes de maturation d'affinité et de commutation isotypique au cours de la réponse du centre germinatif. Toute interférence avec ces processus de prolifération et de contraction de la réponse immune peuvent bien sûr faire le lit de la transformation maligne (tableau I) [4, 8].

**Tableau I: Risques génétiques intrinsèques durant le développement lymphoïde.**

Réarrangement des gènes des Ig et du TCR	Prolifération cellulaire Expression des gènes RAG, Ligase 4, Artemis, réparation de l'ADN
Réaction du centre germinatif	Prolifération accrue Hypermutations somatiques Commutation isotypique Expression de Bcl-6 et répression de p53
Prolifération lymphoïde au cours de l'inflammation	Augmentation du risque génotoxique associé au stress oxydatif
Infection chronique, auto-immunité	Prolifération antigène-dépendante chronique et transformation indirecte

### **2.3.2.2. Les translocations chromosomiques et activations d'oncogènes :**

Des translocations chromosomiques récurrentes sont retrouvées dans la plupart des lymphomes [20]. Il s'agit d'un échange de matériel génétique entre les chromosomes 14 et 18 des lymphocytes B. Le gène Bcl-2, responsable de la synthèse d'une protéine qui inhibe la mort cellulaire, et localisé sur le chromosome 18, se retrouve adjoint au chromosome 14. Ce déplacement va aboutir à la surexpression de ce gène. Conséquence directe : les cellules normalement vouées à mourir survivent de façon prolongée. Alors que la mort cellulaire programmée (l'apoptose) est un phénomène indispensable au maintien de l'homéostasie lymphoïde [8, 21].

Dans les lymphomes B ces translocations impliquent le plus souvent un réarrangement entre le locus des *IGH* en 14q32 (plus rarement des chaînes légères sur les chromosomes 2 et 22) et un oncogène dont l'expression se trouve ainsi dérégulée [22].

### **2.3.2.3. Les agents infectieux :**

Certaines infections chroniques sont associées à un risque accru de lymphomes. Deux modèles peuvent expliquer la lymphomagénèse induite par des agents pathogènes selon que le pathogène est directement oncogénique ou non [23].

#### **2.3.2.3.1. Transformation directe par un agent pathogène oncogénique :**

##### **Epstein-Barr Virus (EBV) :**

L'EBV, de la famille des gammaherpesviridae, est un virus lymphotrope B. Il est le premier virus oncogénique homme à avoir été identifié. C'est à partir des prélèvements de lymphome endémique à Ouganda, prélevés par le chirurgien britannique Denis Burkitt, que l'équipe d'Epstein au Royaume-Uni a mis en évidence des particules virales ressemblant à des virus de la famille herpes par microscopie électronique et a secondairement isolé le virus qui porte aujourd'hui son nom.

L'EBV infecte naturellement les cellules épithéliales de l'oropharynx où il établit une infection lytique. Les particules infectieuses ainsi produites infectent ensuite les lymphocytes B naïfs du tissu lymphoïde de l'amygdale où le virus établit ensuite une infection latente, c'est-à-dire sans production de virions infectieux. Pendant la phase de latence, seul un jeu restreint de protéines virales (LMP1 et LMP2, EBNA1, 2, 3A, 3B, 3C et LP pour l'EBV) et des transcrits non codants (EBV encoded small RNAs, EBER) sont exprimés. Certains de ces protéines sont directement oncogéniques [4, 24].

LMP1 (Latent Membrane Protein 1) est exprimée à la surface des cellules infectées. Cette protéine virale a une homologie avec le CD40, molécule de costimulation appartenant à la superfamille des récepteurs du TNF. LMP1 agit comme récepteur constitutivement activé, mimant la signalisation par le CD40 et transduit des signaux de prolifération et de survie.

EBNA2 est une protéine nucléaire exprimée pendant la latence et transactive un certain nombre de gènes viraux et cellulaires conduisant également à l'activation et à la prolifération cellulaire. Comme LMP1, EBNA2 est indispensable à la transformation cellulaire par EBV. LMP2 n'est pas directement transformant mais joue un rôle important dans la lymphomagénèse. Cette protéine membranaire transduit des signaux analogues à ceux transmis par le BCR (récepteur à l'antigène des lymphocytes B). LMP2 permet aux cellules du centre germinatif ayant acquis des mutations somatiques invalidantes (crippling mutations), qui abrogent l'expression du BCR, d'échapper à l'apoptose, en transduisant un signal anti-apoptose [25].

Contrairement aux protéines LMP1 et LMP2, la protéine EBNA1 n'est pas à proprement parler oncogénique. Elle permet en revanche au génome viral, contenu dans les cellules infectées de manière latente, de se répliquer en même temps que le génome cellulaire, au cours de la division cellulaire, en cooptant la machinerie répllicative de la cellule eucaryote, sans intervention par conséquent de la polymérase virale uniquement active au cours du cycle lytique.

Par la suite, au cours des différents stimuli, certains lymphocytes B mémoires infectés par l'EBV vont, en se différenciant en plasmocytes, réactivent le cycle lytique du virus conduisant à la mort cellulaire, à la libération de plusieurs particules infectieuses qui vont ainsi pouvoir recommencer un cycle en infectant de nouveaux lymphocytes naïfs et ainsi perpétuer l'infection [4].

La plus part des lymphomes B associés à l'EBV surviennent chez des patients immunodéprimés, soit au cours de l'infection par le VIH, soit de façon thérapeutique (transplantation d'organe ou de cellules souches hématopoïétiques, utilisation d'immunodépresseurs), soit enfin au cours de déficits primitifs de l'immunité. 40% des lymphomes de Hodgkin sont EBV positifs. Les cellules de Reed-Sternberg contiennent le génome de l'EBV et expriment LMP1 et 2. Les lymphomes de Burkitt endémique, et 30% des lymphomes de Burkitt associés au VIH sont EBV positifs [4, 26].

### **Le virus du Kaposi, KHSV (HHV8) :**

Le KHSV est le seul autre membre des gamma-herpes-virus infectant l'Homme. Comme tous les gamma-herpes-virus, il est lymphotrope et infecte les lymphocytes B. Depuis le milieu des années 90, il a été impliqué dans le développement de certains lymphomes B, très rares, survenant essentiellement dans le contexte de l'infection par le VIH. Il infecte également de manière latente les lymphocytes B et présente des caractéristiques proches de l'EBV. Son génome code également pour plusieurs protéines ayant des homologies avec des protéines anti-apoptotiques (analogue de Bcl-2), des protéines du cycle cellulaire (Cycline D1), ou des récepteurs constitutivement actifs. Plusieurs de ces protéines virales sont exprimées dans les cellules malignes des lymphomes associés à KSHV (lymphomes primitifs des séreuses, lymphomes plasmoblastiques (tableau II) [4, 8].

**Tableau II :** Caractéristiques des lymphomes B à grandes cellules associés à la maladie de Castelman multicentrique (MCM) HHV8+ et des lymphomes primitifs des séreuses.

	<b>Lymphomes B à grandes cellules associés à MCM HHV8+</b>	<b>Lymphomes primitifs des séreuses</b>
<b>Localisation</b>	Ganglions, rate, sang	Cavités, ganglion, tube digestif, système nerveux central
<b>Morphologie des cellules tumorales</b>	Cellules plasmoblastiques	Cellules de grande taille très pléiomorphes
<b>Immunophénotype des cellules tumorales dans la majorité des cas</b>	CD20- ; CD79a- ; CD27+ ; CD30- ; CD138- ; EMA- ; Monotypie IgM lambda	CD20- ; CD79a- ; CD27- ; CD30+ ; CD138+ ; EMA+ ; Monotypie kappa ou lambda ; pas de chaînes lourdes
<b>HHV8</b>	Cellules tumorales positives	Cellules tumorales positives
<b>EBV</b>	Cellules tumorales négatives	Cellules tumorales positives (70% des cas)
<b>Monoclonalité des cellules tumorales</b>	Oui	Oui
<b>Mutations somatiques des gènes variables des Ig dans les cellules tumorales</b>	Non	Oui
<b>Origine des cellules tumorales</b>	Cellules naïves	Cellules post-centre germinatif

### **Le virus HTLV1, agent des lymphomes T :**

Le virus HTLV1 (human T-cell lymphotropic virus 1) est le premier rétrovirus oncogénique identifié chez l'Homme. Il infecte et transforme les lymphocytes T CD4. La protéine virale Tax est exprimée tôt au cours de l'infection et possède une action pléiomorphe sur de multiples voies de signalisation cellulaire, conduisant à l'activation, à la prolifération et à la survie des cellules infectées [4,27].

#### **2.3.2.3.2. Transformation indirecte par des pathogènes non lymphotropes :**

Un nouveau modèle de lymphomagenèse émerge depuis la description des lymphomes gastriques du MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses) liés à *Helicobacter pylori*. Plus récemment, des lymphomes ont été associés à *Campylobacter jejuni* (IPSID ou maladie immuno-proliférative de l'intestin ou maladie des chaînes lourdes alpha), à *Chlamydia psittaci* (lymphomes du MALT des annexes oculaires), et au virus de l'hépatite C (lymphome de la zone marginale splénique). Dans ces lymphomes, l'agent pathogène n'est pas directement transformant et n'infecte pas directement les lymphocytes. Il entraîne en revanche une stimulation prolongée de lymphocytes B de la zone marginale (participant aux réponses dirigées contre les antigènes T-indépendants). Ces lymphomes partagent également la caractéristique d'être tous développés aux dépens des lymphocytes de la zone marginale. Ces lymphomes ont souvent un répertoire auto-réactif, sont dotés de capacités prolifératives importantes (tableau III) [23].

**Tableau III: Lymphomes associés à des agents infectieux**

<b>Virus du groupe Herpes</b>	
<b>EBV</b>	Lymphome de Hodgkin Lymphome de Burkitt Lymphome du système nerveux central
<b>HHV8</b>	Lymphome primitif des séreuses Maladie de Castelman
<b>Virus à ARN</b>	
<b>HCV</b>	Lymphome de la zone marginale Lymphome diffus à grandes cellules B
<b>Rétrovirus</b>	
<b>HTLV1</b>	Lymphome/Leucémie T de l'adulte associé à HTLV1
<b>VIH</b>	<b>Lymphomes fréquemment associés l'EBV+/-HHV8</b> -Lymphome de Burkitt -Lymphome diffus à grandes cellules B -Lymphome de Hodgkin -Lymphome plasmoblastique -Lymphome primitif des séreuses -Lymphome associé à une maladie de Castelman multicentrique -Rares lymphomes du MALT -Rares lymphomes T
<b>Bactéries</b>	
<b>Borrelia Burgdorferi</b>	Lymphome cutané
<b>Chlamydia psittaci</b>	Lymphome oculaire
<b>Helicobacter pylori</b>	Lymphome du MALT gastrique
<b>Campylobacter jejuni</b>	Maladie immuno-proliférative de l'intestin (IPSID)
<b>Mycobactéries</b>	
<b>Mycobacterium tuberculosis</b>	<b>Lymphome fréquemment associé à l'EBV</b> Lymphome associé au pyothorax

#### **2.3.2.4. Les déficits immunitaires :**

La majorité des déficits immunitaires constitutionnels ou acquis s'accompagne d'une incidence accrue de néoplasies et de syndromes lymphoprolifératifs [28].

La fréquence des LNH, particulièrement de type agressif (lymphome immunoblastique et lymphome de Burkitt) est fortement augmentée chez les sujets infectés par le VIH. Aussi, les sujets recevant un traitement immunosuppresseur au long cours (greffe d'organe notamment, anticorps anti-TNF dans les maladies inflammatoires chroniques) ou les sujets traités plusieurs années auparavant pour une maladie de Hodgkin présentent une augmentation du risque de survenue des LNH [29].

Les affections congénitales associées à des mutations dans les gènes codant pour les protéines de la recombinaison non-homologue (NHEJ) conduisent à un déficit immunitaire par défaut de développement lymphocytaire. Dans certains cas, ces affections sont associées à des mutations hypomorphiques permettant le développement d'un nombre plus réduit de lymphocytes mais s'accompagnant alors d'un risque accru de développer des lymphomes (observé dans les déficits immunitaires combinés sévères par mutation d'ARTEMIS) [30]. De plus, certains polymorphismes des protéines impliquées dans les réarrangements VDJ ou la réparation de l'ADN par NHEJ telles que RAG1 et l'ADN-Ligase IV (LIG4) sont associés à un risque accru de lymphomagenèse dans la population générale (OR 2,7 pour RAG1 ; OR 0,5 pour LIG4) [31].

#### **2.3.2.5. Les maladies dysimmunitaires :**

Certaines maladies dysimmunitaires comme le syndrome de Gougerot-Sjögren (lymphome du MALT des glandes salivaires), la thyroïdite de Hashimoto (lymphome thyroïdien), la polyarthrite rhumatoïde, le LED, la sclérodermie, la sarcoïdose, les maladies cœliaques (lymphomes intestinaux) représentent un risque accru des LNH [32].

### **2.3.2.6. Les facteurs environnementaux :**

Outre les facteurs cités ci-dessus, d'autres facteurs ont été évoqués : l'exposition aux pesticides, aux produits dérivés de l'industrie pétrochimique et aux radiations ionisantes. Il existe également des études ayant rapporté une augmentation du risque de survenue des lymphomes chez les travailleurs du bois (menuisiers et travailleurs des industries du bois) et chez les femmes utilisant les teintures capillaires [15].

## **2.4. Diagnostic clinique des lymphomes :**

### **2.4.1. Les signes cliniques:**

Un des problèmes avec les lymphomes est que les symptômes révélateurs ne sont pas spécifiques et peuvent être confondus avec des maladies moins graves, comme une simple grippe par exemple, ce qui joue en défaveur d'un diagnostic précoce, si essentiel pour en améliorer le pronostic [2].

#### **Présence d'adénopathies :**

Le signe le plus fréquent est la détection d'adénopathies ; parfois douloureuses, au niveau du cou, des aisselles, de l'aîne. Mais les symptômes dépendent très largement de la localisation du ganglion ou de l'organe atteint. Ainsi, au niveau de l'aîne, le lymphome peut se manifester par des jambes lourdes et des chevilles gonflées. Au niveau de l'abdomen par une gêne abdominale, des ballonnements, voire des douleurs lombaires.

Certaines formes histologiques ont une présentation classique :

- le lymphome lymphoblastique du sujet jeune révélé par des masses médiastinales de développement rapide occasionnant un syndrome cave et parfois une dyspnée,
- le lymphome de Burkitt révélé par une volumineuse masse abdominale ou une tumeur gingivale (tumeur de joue des enfants africains) [2, 29].

### **Atteinte des organes hématopoïétiques :**

La révélation d'un lymphome sous la forme d'une splénomégalie isolée est rare. Une hépatomégalie peut être une circonstance de diagnostic (souvent associée à une splénomégalie). Des atteintes médullaires isolées révélées par une anémie ou une pancytopenie sont également rares. Les atteintes sanguines avec cellules lymphomateuses circulantes sont rencontrées surtout dans les lymphomes indolents [29].

### **Atteintes viscérales :**

Les atteintes viscérales peuvent être ORL (avec hypertrophie des amygdales, obstruction du cavum) ; digestives (avec douleur épigastrique, trouble du transit) ; osseuses ou épidurales (avec compression médullaire) ; cutanées ; cérébrales ; méningées ; gonadiques ; pulmonaires avec les signes cliniques afférents [29].

### **Autres signes :**

Les lymphomes peuvent se manifester également par une perte de poids, une fièvre inexplicquée, des sueurs nocturnes, de la fatigue, des malaises, des démangeaisons importantes ou encore des douleurs abdominales [33].

#### **2.4.2. Bilan d'extension et pré-thérapeutique :**

Un bilan d'extension est toujours nécessaire dans les lymphomes. Il doit permettre de réunir les principaux éléments pronostiques pour choisir un traitement adapté au cas de maladie. Il ne doit pas cependant retarder trop longtemps et initialement le traitement [29].

### **Extension clinique :**

L'examen clinique permet d'apprécier le nombre de territoires ganglionnaires atteints, et la recherche de certaines localisations viscérales (ORL).

Il faut d'autre part préciser la présence ou l'absence de signes généraux (amaigrissement supérieur ou égal à 10% du poids du corps, présence d'une fièvre inexplicquée depuis plus de 15 jours, sueurs nocturnes profuses).

Enfin l'âge et l'état général du patient constituent éléments pronostiques importants [29].

#### Examens radiologiques :

La réalisation d'une radiographie pulmonaire est indispensable. Un scanner thoracique permet de renseigner sur l'existence d'une atteinte médiastinale ou pleurale. Le scanner abdominal et pelvien (plutôt que l'échographie) recherche la présence d'adénopathies lombo-aortiques et iliaques, des hiles spléniques et hépatiques, ou de masses viscérales.

D'autres explorations radiologiques peuvent être envisagées en fonction de certaines localisations spécifiques : scanner cérébral, scanner ORL, IRM, radiographies osseuses [29].

#### Examens biologiques :

On réalisera toujours une NFS qui précisera l'éventuelle existence d'une anémie ou d'autres cytopénies et sur laquelle on recherchera attentivement la présence d'un envahissement sanguin éventuel. L'ionogramme recherchera l'éventuelle présence d'une élévation de la créatinine et de l'acide urique, particulièrement rencontrée dans les lymphomes très agressifs (syndrome de lyse tumorale).

Un bilan biologique hépatique permettra de suspecter un envahissement de cet organe. Enfin un examen immuno-électrophorétique recherchera la présence d'un composant monoclonal sanguin et urinaire.

Certains éléments biologiques ont une importance pronostique fondamentale dans les LNH : LDH sérique et bêta-2 microglobuline dont l'élévation constitue des facteurs pronostiques péjoratifs importants ; le taux d'albumine dont la baisse significative constitue également un facteur pronostique péjoratif [29].

### **Extension à la moelle et au SNC :**

La réalisation d'un myélogramme et surtout d'une biopsie de moelle est indispensable dans tous les lymphomes (60% à 80% d'envahissement médullaire dans les LNH de bas grade, 25% dans les LNH agressifs).

La réalisation d'une ponction lombaire est également indispensable dans les lymphomes agressifs (5% d'envahissement surtout dans les lymphomes lymphoblastiques et de Burkitt) [29].

### **Classification en STADES :**

La classification en stade est importante pour établir le pronostic et le traitement des lymphomes. Pour cela on a recours à la classification d'Ann Arbor.

- **Stade I :** atteinte d'un seul territoire ganglionnaire, quelque soit le coté du diaphragme. On distingue les stades IE qui correspondent à des atteintes d'un territoire ganglionnaire avec une atteinte extra-ganglionnaire contiguë ou une atteinte extra-ganglionnaire isolée.
- **Stade II :** atteinte de deux ou de plusieurs territoires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
- **Stade III :** atteintes sus et sous-diaphragmatiques, la rate étant considérée comme un ganglion lorsqu'il existe une atteinte sus-diaphragmatique.
- **Stade IV :** atteinte disséminée avec extension viscérale (hépatique, médullaire, autres organes).

A cette classification, sont associées les lettres A ou B suivant l'existence ou non de signes généraux : amaigrissement, fièvre, sueurs nocturnes. Les patients sont A s'il n'existe aucun de ces signes, B s'il existe au moins un des signes d'évolutivité [29].

## 2.5. Etude anatomo-pathologique des lymphomes

### 2.5.1. Moyens et matériel d'étude :

#### 2.5.1.1. Le matériel d'étude :

##### La biopsie ganglionnaire :

- Les prélèvements réalisés à l'aiguille sous contrôle échographique ou scannographique doivent être privilégiés dans les cas des masses tumorales ou adénopathies profondes.
- En effet, il faut toujours préférer l'exérèse ganglionnaire complète pour des adénopathies superficielles ou accessibles à la chirurgie.
- Pour une prise en charge clinique, thérapeutique, anatomopathologique et biologique optimale : le prélèvement doit être reçu à l'état frais (dans la mesure du possible) et dans les meilleurs délais (<15min) [8].

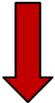
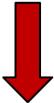
##### Autres biopsies :

- Moelle osseuse
- Hépatique
- Osseuse
- Pulmonaire

##### Des prélèvements cytologiques :

- Ponction à l'aiguille fine d'un ganglion

**Tableau IV : Prise en charge d'un prélèvement suspect de lymphome**

<p><b>Empreintes</b> Séchées à l'air</p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Coloration MGG Immuno-cytologie + FISH</p>	<p><b>Congélation</b></p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Immuno-phénotypage Biologie et cytogénétique moléculaires Microbiologie</p>	<p><b>Fixation</b> Formol 10%</p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Etude morphologique + Etude immuno-histochimique</p>	<p><b>Suspension cellulaire</b></p> <p style="text-align: center;"></p> <p>Cytométrie en flux Cytogénétique</p>
---	---	--	--

### 2.5.1.2. Les moyens d'études :

#### La cytométrie de flux :

Sous réserve d'une plateforme de cytométrie en flux accessible et de la quantité suffisante de prélèvement à transférer rapidement en RPMI pour une mise en suspension des cellules tumorales.

Cette technique permet une orientation diagnostique rapide, dans la journée en général.

L'avantage de cette technique multiparamétrique unicellulaire est la mise en évidence d'une co-expression de marqueurs, par exemple une population lymphoïde CD20+ CD10+ Bcl2+ monotypique évoque le diagnostic de LF. Mais attention le diagnostic définitif sera anatomopathologique (intégration des résultats).

### **La cytogénétique conventionnelle et moléculaire :**

Sous réserve de l'accessibilité d'une plateforme de cytogénétique et de la taille suffisante du prélèvement tumoral frais transmis le plus rapidement possible dans un milieu de conservation stérile de type RPMI.

Cette technique est demandée dans le contexte d'une urgence diagnostique et thérapeutique dans le lymphome de Burkitt avec mise en évidence d'un remaniement au locus de C-MYC en FISH. Cet examen est nécessaire pour affirmer le diagnostic.

Inversement la présence d'un remaniement au locus de C-MYC dans un DLBCL, classé selon ses caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques, exprimant Bcl2, ne fait pas le diagnostic de lymphome de Burkitt qui lui serait Bcl2 négatif, le diagnostic est celui d'un DLBCL.

La technique est également demandée dans des cas diagnostiques douteux et/ou pas d'analyse possible en biologie moléculaire (LF dont le diagnostic est difficile à affirmer, la réalisation d'une FISH Bcl2 sera utile dans ce contexte).

### **La biologie moléculaire :**

Elle permet une étude de clonalité des lymphomes B ou T :

- suspicion de lymphome B ou T sans pouvoir l'affirmer formellement
- lymphome T parfois de diagnostic difficile (lymphome cutané, lymphome T de type angio-immunoblastique)
- Situations de rechute : rechute ou pathologie nouvelle ?

Cette étude de clonalité est utile dans les diagnostics difficiles de lymphome. Elle doit toujours être corrélée aux données clinico-biologiques.

La biologie moléculaire permet aussi de faire l'oncogénétique :

- Surexpression de la cycline D1 ou de t(11 ;18)(IGH-MALT1) par RT-PCR
- Recherche de translocations t(14 ;18)(IGH-BCL2) ou t(11 ;14)(CCND1-IGH) par PCR
- Situations de rechute et suivi moléculaire.

### **L'immunohistochimie (IHC) :**

L'IHC est une technique initialement utilisée pour la recherche. Elle est aujourd'hui utilisée en routine pour le diagnostic et aussi pour l'évaluation des biomarqueurs thérapeutiques. De nombreux anticorps sont dirigés contre des molécules ayant une valeur pronostique ou thérapeutique. La plupart des anticorps sont spécifiques de types cellulaires.

Il est important de connaître les avantages et les limites de l'IHC, d'autant qu'elle est nécessaire au diagnostic anatomopathologique de la plupart des hémopathies lymphoïdes.

Il existe de nombreux facteurs qui peuvent affecter les résultats et qui sont liés à la technique :

- Fixation du tissu (durée, type de fixateur)
- Durée et type du démasquage antigénique
- Spécificité de l'anticorps
- Dilution de l'anticorps
- Systèmes de détection
- Niveaux de positivité qui peuvent varier selon les antigènes détectés
- Difficultés rencontrées dans l'interprétation des résultats.

#### ❖ **Son intérêt dans le diagnostic :**

- Caractérisation et phénotypage du lymphome
- Diagnostic différentiel entre lésion bénigne et tumeur maligne
- Tumeur inclassable.

## ❖ Les marqueurs lymphoïdes B

### ✓ Le CD20 :

Il marque toute la différenciation lymphoïde B à l'exception du plasmocyte.

Le CD20 est indiqué dans :

- ✚ Le phénotypage de tous les lymphomes
- ✚ La biopsie de moelle osseuse de patients avec grosse rate : regarder les cellules dans les sinus
- ✚ Les lésions tumorales nécrosées.

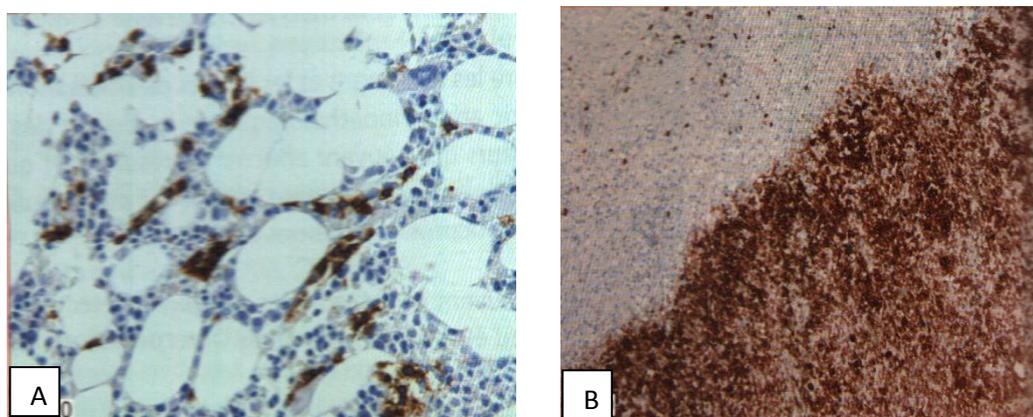


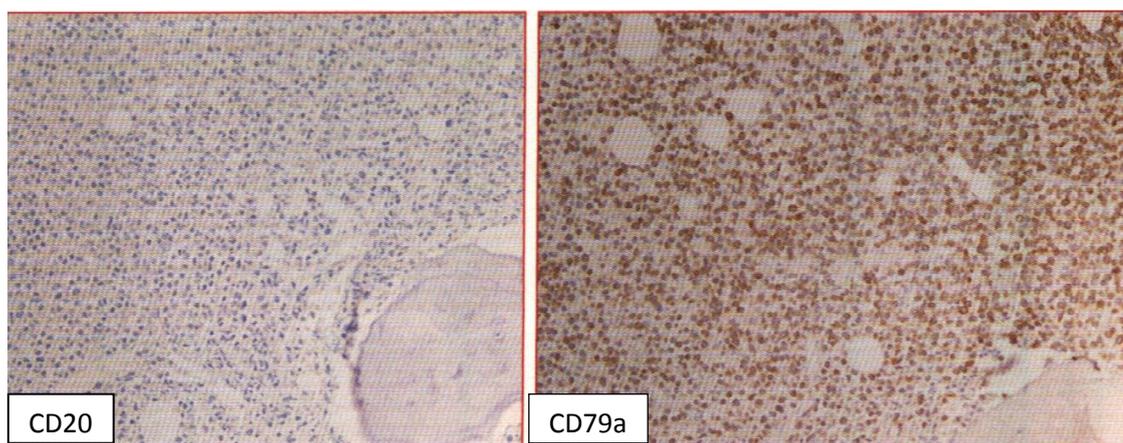
Figure 4 :L'anticorps anti-CD20 marque des lymphocytes B dans la lumière des sinus (A : biopsie ostéo-médullaire) et aspect de nécrose ischémique tumorale CD20+ (B : biopsie ganglionnaire) [8].

### ✓ Le CD79a :

Il reconnaît les lymphocytes B depuis les stades les plus immatures (contrairement au CD20 qui est négatif sur les lymphoblastes B) et certains plasmocytes. Il est très utile pour reconnaître les lymphocytes B lorsqu'il y a eu un traitement par anticorps monoclonal anti-CD20 qui ne permet plus de visualiser les cellules B par un anticorps anti-CD20.

Le CD79a est indiqué dans :

- ✚ Le lymphome lymphoblastique B
- ✚ Les lymphomes lymphoplasmocytaires
- ✚ La détection des lymphocytes pathologiques B résiduels au décours d'un traitement par rituximab.



**Figure 5 :** Biopsie ostéo-médullaire réalisée après traitement par rituximab dans le cadre d'un lymphome à cellule du manteau avec atteinte médullaire massive CD20- et CD79a+ après traitement par anti-CD20 [8].

✓ **Le Pax-5 :**

Le Pax-5 est un facteur de transcription des lymphocytes B, exprimé jusqu'au plasmocyte, exclu. Le signal positif est de localisation nucléaire. Il existe une bonne corrélation entre l'expression de CD20 et de Pax-5. L'avantage de Pax-5 est d'être exprimé dès les stades précoces de la différenciation lymphoïde et dans les cellules tumorales lymphoïdes B ayant perdu le CD20, par exemple après traitement par anti-CD20.

Le Pax-5 est indiqué dans :

- ✚ Le LH classique : toutes les cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg sont positives
- ✚ Le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire : toutes les cellules anormales de type « LP » sont positives.

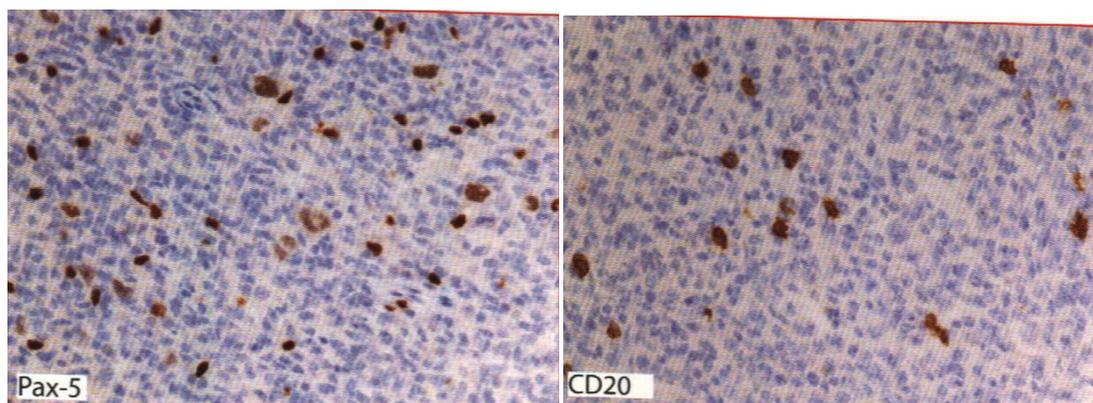


Figure 6 : Biopsie ganglionnaire d'un lymphome de Hodgkin. Les cellules tumorales de Hodgkin et de Reed-Sternberg sont CD20- et expriment faiblement Pax-5[8].

#### ✓ Le CD138 :

Il marque les plasmocytes mais aussi les cellules épithéliales, dont les hépatocytes.

Attention, sur une biopsie médullaire, ne pas confondre métastase et myélome !  
Au moindre doute, faire un anticorps anti-cytokératine.

Le CD138 est indiqué dans :

- ✚ La mise en évidence des plasmocytes dans toutes les pathologies auto-immunes et dysimmunitaires
- ✚ Les proliférations lymphoïdes CD20- d'origine plasmocytaire et difficiles à caractériser.

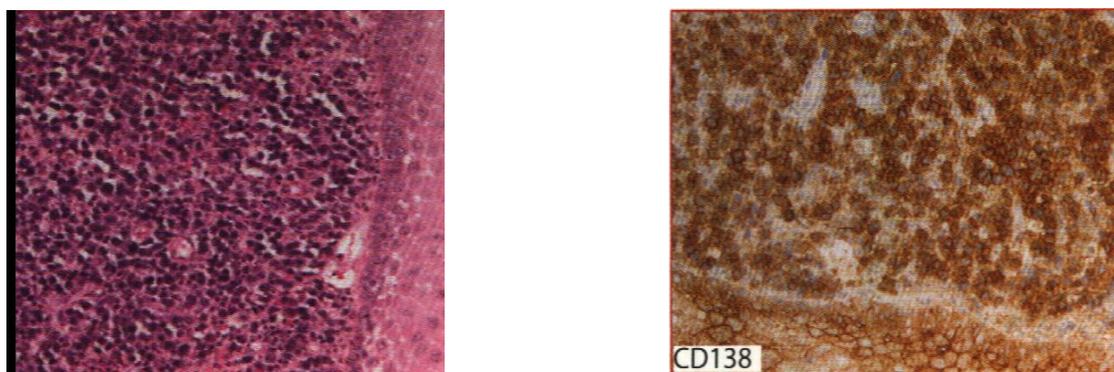


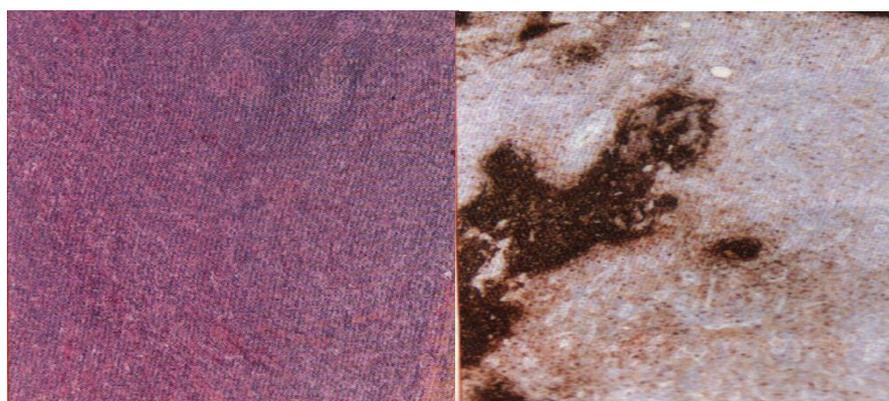
Figure 7: Localisation amygdalienne d'un lymphome plasmoblastique. L'anticorps anti-CD138 marque les cellules tumorales et le revêtement épithélial [8].

### ✓ Le CD23 :

Il détecte l'antigène CD23 présent à la surface d'une sous-population de lymphocytes B dans les centres germinatifs. Il reconnaît également une sous-population de cellules folliculaires dendritiques.

Le CD23 est indiqué dans :

- ✚ Le diagnostic différentiel des lymphomes B à petites cellules : il reconnaît les lymphocytes B des lymphomes B lymphocytiques / LLC
- ✚ L'évaluation du réseau de cellules folliculaires dendritiques
  - dans les LF d'architecture difficile à préciser
  - dans les lymphomes de la zone marginale (réseau atrophique ou hypertrophique)
  - dans les lymphomes T de type angio-immunoblastique.



**Figure 8 :** Biopsie d'un ganglion axillaire siège d'un lymphome T angio-immunoblastique. L'anticorps anti-CD23 marque un réseau de cellules folliculaires dendritiques atrophique ou désorganisé, focalement étendu [8].

### ❖ Les marqueurs lymphoïdes T

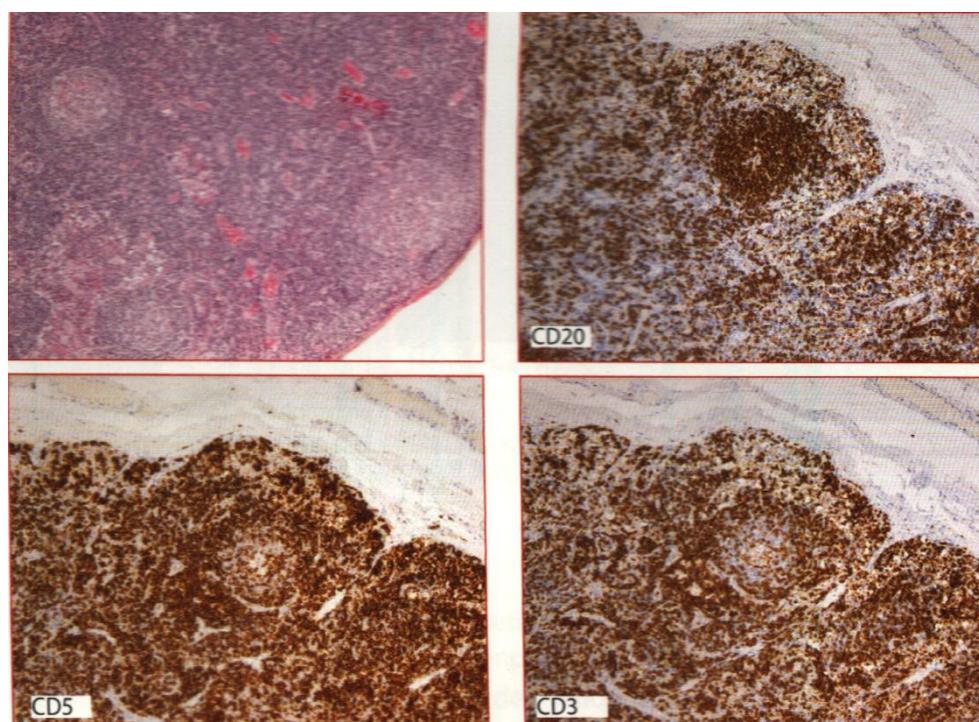
CD3, CD5, CD2 et CD7 sont exprimés par les lymphocytes T matures et ne sont pas exprimés par les lymphocytes B normaux (sauf une sous-population de lymphocytes B CD5+ physiologiques, dits auto-réactifs).

✓ **Le CD5 :**

Il est exprimé dans certains types de lymphomes B à petites cellules, le lymphome lymphocytaire / LLC et le lymphome à cellules du manteau. Si ces diagnostics sont suspectés, compléter alors par des anticorps anti-CD23 et anti-Cycline D1.

Le CD5 est indiqué dans :

- ✚ Certains lymphomes de la zone marginale et certains DLBCL
- ✚ Dans ces cas il faut toujours compléter le panel d'IHC par l'évaluation de l'expression de la Cycline D1.



**Figure 9 :**Biopsie de végétations adénoïdes : répartition normale des populations lymphoïdes B (CD20+) et T (CD5+ et CD3+) [8].

✓ **Le trou phénotypique :**

Par ailleurs, certains lymphomes T présentent un trou phénotypique pour le CD3, le CD5, le CD2 ou le CD7, il est donc intéressant de prescrire ces anticorps d'emblée en cas de suspicion de lymphome T.

## ❖ Les protéines du cycle cellulaire et du contrôle de l'apoptose

### ✓ Le Bcl-2 :

La translocation t(14 ; 18) dans les lymphomes folliculaires induit la surexpression de Bcl-2. C'est un marqueur cytoplasmique à prédominance granuleuse. Des hétérogénéités dans le marquage sont souvent présentes. Dans la majorité des cas, l'expression est très forte, un marquage faible ne doit pas être accepté, car il s'associe souvent à des résultats faussement négatifs.

A savoir aussi que l'expression de Bcl-2 est indépendante de la translocation t(14 ; 18), car les cellules lymphoïdes normales T et B, sauf celles des centres germinatifs expriment Bcl-2. Ainsi les cellules B des follicules lymphoïdes primaires, non stimulés et ne contenant pas de centres germinatifs expriment Bcl-2. Il ne faut donc pas confondre un follicule lymphoïde primaire Bcl-2 positif mais CD10 et Bcl-6 négatif avec un follicule de LF Bcl-2+, également CD10+ et Bcl-6+.

Le Bcl-2 est indiqué dans :

- ✚ Les lymphomes B à petites cellules
- ✚ Les lymphomes diffus à petites cellules / lymphocytaire CD5+ CD23+
- ✚ Les lymphomes à cellules du manteau diffus CD5+ CD23- Cycline D1+
- ✚ En cas de lésions nodulaires :
  - LF Bcl-2+ Bcl-6+ CD10+
  - Lymphome à cellules du manteau nodulaire Bcl6- CD5+ Cycline D1+ et centres germinatifs Bcl2-
  - Lymphome de la zone marginale Bcl2+ Bcl6- CD10- CD5-. Des centres germinatifs Bcl2- Bcl6+ CD10+ peuvent être présents
  - Hyperplasie lymphoïde folliculaire : centres germinatifs Bcl2- CD10+ Bcl6+.

✓ **Le Bcl-6 :**

Le gène Bcl-6 est localisé sur le chromosome 3 (3q27). C'est un facteur de transcription impliqué dans la différenciation lymphoïde B dans le centre germinatif : expression physiologique par les cellules B du centre germinatif et les lymphocytes T helper folliculaires (TFH). Il est exprimé par les cellules B du centre germinatif, normales et tumorales. C'est un marqueur nucléaire.

Le Bcl-6 est indiqué dans :

- ✚ Les lymphomes B à petites cellules : expression de Bcl-6 par les LF seulement
- ✚ Les DLBCL : intérêt limité
  - Si le lymphome exprime CD10, il est d'origine centro-germinative
  - Si le lymphome n'exprime pas CD10 et si MUM1 est exprimé par plus de 30% des cellules tumorales : il est d'origine non centro-germinative
  - Si le lymphome est CD10- MUM1- et Bcl-6+ : possibilité de suspecter une origine centro-germinative
  - Par ailleurs l'expression de Bcl-6 par un DLBCL d'origine non centro-germinative est fréquente et peut être associée à un remaniement au locus de BCL6.
- ✚ La détection de la protéine Bcl-6 est indépendante du réarrangement du gène BCL6.

❖ **Autres anticorps :**

✓ **Le CD30 :**

C'est un antigène d'activation des cellules T et B. Il est exprimé sur les lymphocytes B et T activés au cours de la mononucléose infectieuse et des autres pathologies lymphoïdes associées à l'EBV, sur les plasmocytes, en particulier dans les pathologies dysimmunitaires.

Le CD30 est indiqué dans :

- ✚ Les lymphomes à grandes cellules B avec aspects intermédiaires entre lymphome à grandes cellules B et LH classique, par exemple dans le médiastin
- ✚ Surtout les lymphomes T
- ✚ Il est présent, de manière plus spécifique, sur les cellules lymphoïdes tumorales des lymphomes à grandes cellules anaplasiques ALK+/-, où toutes les cellules expriment le CD30
- ✚ Les cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg de LH classique
- ✚ Les SLP cutanés primitifs T CD30+

L'expression du CD30 peut être pronostique : signe de transformation ou d'association à un lymphome à grandes cellules T, associé à une entéropathie, de type EATL (enteropathy-associated T cell lymphoma). Aussi, son expression est un critère d'utilisation de l'anticorps anti-CD30 humanisé à visée thérapeutique : lymphome anaplasique.

✓ **Le CD15 :**

Initialement décrit comme un marqueur des cellules myélo-monocytaires et plus particulièrement de la lignée granuleuse. Il est également présent sur les cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg.

Certains DLBCL primitifs du médiastin peuvent exprimer le CD15. Il est positif dans la majorité des cas de LH classique. Il est une aide au diagnostic.

✓ **EMA (epithelial membrane antigen) :**

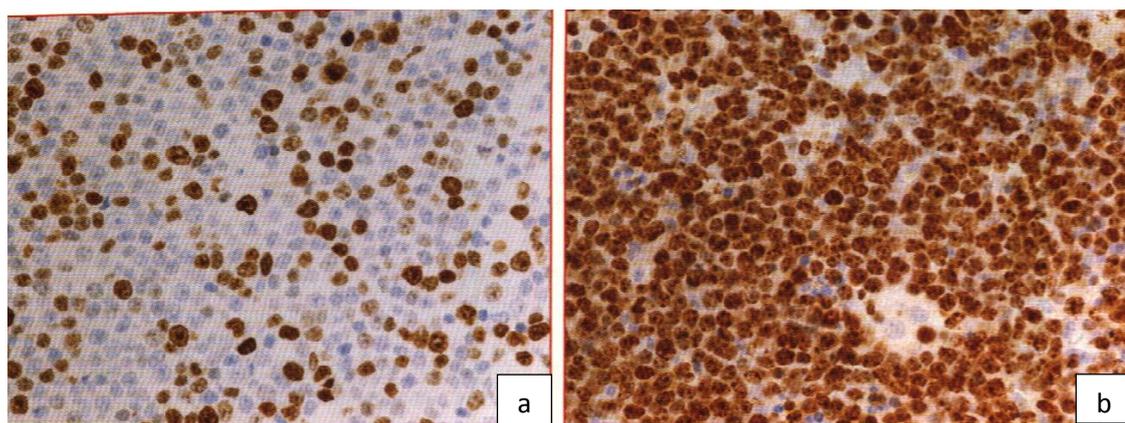
L'EMA est exprimé par les cellules épithéliales et par les plasmocytes. Il est indiqué dans :

- ✚ Les pathologies plasmocytaires : plasmocytomes et myélome
- ✚ Les cellules tumorales « LP » du LH à prédominance lymphocytaire nodulaire
- ✚ Les cellules B du lymphome B riche en lymphocytes T et/ou en histiocytes
- ✚ Les cellules du lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+ ou ALK-.

✓ **Ki67 :**

C'est un antigène nucléaire, associé à la prolifération cellulaire. Ses indications sont les suivantes :

- ✚ S'il est très élevé, penser à une pathologie lymphoïde agressive ou à une pathologie hématologique non lymphoïde, par exemple myéloïde dans un organe non lymphoïde comme la peau.
- ✚ Il est également très utile dans le diagnostic différentiel entre un lymphome à grandes cellules B et un lymphome de Burkitt, où 100% des cellules tumorales l'expriment.



**Figure 10 :** Expression du Ki67 dans un lymphome diffus à grandes cellules B (a), environ 60 à 70% des grandes cellules sont positives. Dans un lymphome de Burkitt (b) 100% des cellules tumorales sont positives, seuls de rares lymphocytes réactionnels et les cellules endothéliales sont négatives [8].

#### ✓ **CD10 (CALLA) :**

L'anticorps anti-CD10 reconnaît les cellules B immatures et les cellules normales B et T (TFH) du centre germinatif. Il reconnaît également les fibroblastes, le myoépithélium mammaire, la bordure en brosse des entérocytes, les cellules rénales.

L'anti-CD10 est indiqué dans :

- ✚ Le LF : **c'est le seul lymphome B à petites cellules CD10+**
- ✚ Le lymphome de Burkitt
- ✚ Le lymphome T de type angio-immunoblastique.

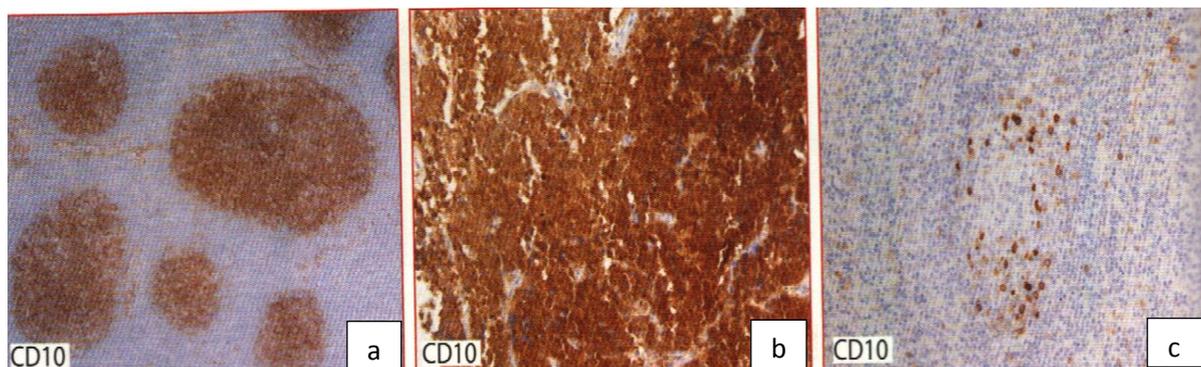


Figure 11 : Expression du CD10

(a) Biopsie ganglionnaire d'un lymphome folliculaire, (b) Biopsie ganglionnaire d'un lymphome de Burkitt et (c) Biopsie ganglionnaire d'un lymphome T de type angio-immunoblastique : les cellules tumorales expriment CD10 [8].

✓ **Cycline D1 :**

La cycline D1 est une protéine kinase, impliquée dans le cycle cellulaire. Son expression est caractéristique du lymphome à cellules du manteau. Elle est indiquée dans :

- ✚ Toute suspicion de lymphome à cellules du manteau, même CD5-
- ✚ Elle est aussi exprimée dans les proliférations plasmocytaires.

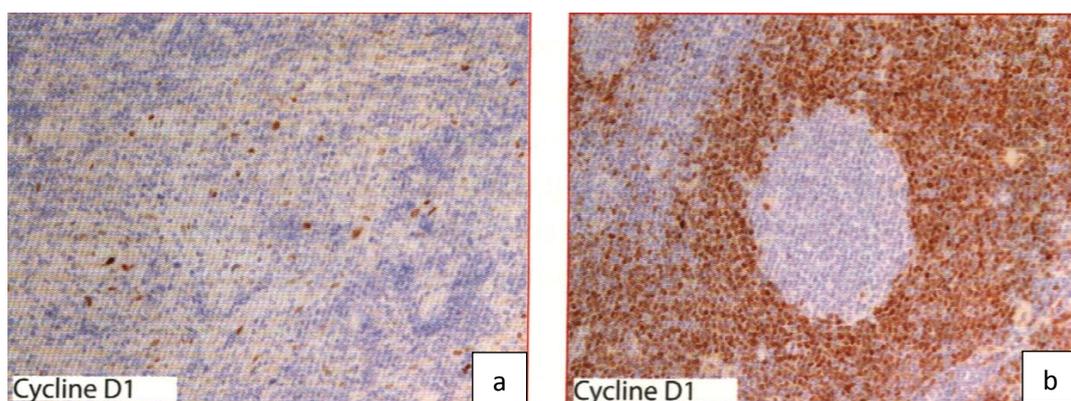


Figure 12 : Expression de la Cycline D1. (a) Biopsie d'une masse de la base de la langue : les cellules endothéliales expriment la Cycline D1. La prolifération tumorale est négative, (b) Biopsie ganglionnaire d'un lymphome à cellules du manteau. Les cellules tumorales expriment la Cycline D1, contrairement aux cellules du centre germinatif résiduel [8].

## **2.5.2. HISTOPATHOLOGIE ET IMMUNOHISTOCHEMIE**

### **DES LYMPHOMES :**

Les lymphomes représentent un groupe hétérogène de maladies : la cytologie et l'histologie, l'immuno-phénotypage et la biologie moléculaire, la présentation clinique (ganglionnaire et extra-ganglionnaire), les maladies associées, l'évolution, le pronostic et la thérapeutique les différencient.

Les LNH de phénotype B représentent 85% et 15% sont de phénotype T ou NK.

Les LH représentent 15% de l'ensemble des lymphomes.

On distingue schématiquement les formes « agressives » parmi lesquelles le DLBCL et les formes « indolentes » parmi lesquelles le LF [8].

#### **2.5.2.1. Classification OMS 2008 des lymphomes :**

Cette classification est reproductible, consensuelle et universellement utilisée. Elle a été validée par de multiples études internationales et est aujourd'hui la seule référence, le « gold standard » de la nomenclature : tout lymphome doit aujourd'hui être dénommé selon cette classification.

La classification OMS est en perpétuelle évolution afin de prendre en compte les plus récentes découvertes. Dans sa version 2008, elle a intégré par exemple la classification de l'EORTC des lymphomes cutanés [8]. (Tableau V)

Tableau V : Classification OMS des lymphomes (2008)

LYMPHOMES B	LYMPHOMES T et NK
<p><b>Prolifération de Cellules B « précurseurs »</b> <b>Lymphome /leucémie lymphoblastique B</b></p> <p><b>Proliférations B matures (périphériques)</b></p> <p><i>Leucémie lymphoïde chronique (LLC) B /</i> Lymphome lymphocytaire <i>Leucémie prolymphocytaire B</i></p> <p>Lymphome splénique de la zone marginale Leucémie à tricholeucocytes <u>Lymphome B splénique/leucémie inclassable</u></p> <p>Lymphome lymphoplasmocytaire Maladies des chaînes lourdes Tumeurs plasmocytaires</p> <p><b>Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du MALT (lymphome du MALT)</b> Lymphome de la zone marginale ganglionnaire</p> <p><b>Lymphome folliculaire</b> <u>Lymphome primitif cutané centro-folliculaire</u></p> <p><b>Lymphome à cellules du manteau</b></p> <p><b>Lymphome diffus à grandes cellules B</b> <u>Lymphome B à grandes cellules riche en cell T/histiocytes</u> <u>Lymphome B à grandes cellules du SNC</u> <u>Lymphome B à grandes cellules primitif cutané de type jambe</u> <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 plasmoblastique Lymphome B à grandes cellules associé à une maladie de Castelman multicentrique HHV8+ Lymphome primitif des séreuses Lymphome de Burkitt / leucémie de Burkitt</p> <p><u>Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires entre un lymphome diffus à grandes cellules B et un lymphome de Burkitt</u></p> <p><u>Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires entre un lymphome diffus à grandes cellules B et un lymphome de Hodgkin</u></p>	<p><b>Prolifération de cellules T « précurseurs »</b> <b>Lymphome /leucémie lymphoblastique T</b></p> <p><b>Proliférations T matures (périphériques)</b></p> <p><i>Leucémie prolymphocytaire T</i> Leucémie lymphocytaire T à gros grains <u>Syndromes lymphoprolifératifs chroniques à cellules NK</u> Leucémie agressive à cellules NK <u>Syndromes lymphoprolifératifs T EBV+ de l'enfant</u></p> <p>Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1+) Lymphome NK/T extra-ganglionnaire, de type nasal Lymphome associé à une entéropathie Lymphome T hépatosplénique Lymphome T sous-cutané de type panniculite</p> <p><b>Mycosis fongoïde</b> Syndrome de Sézary</p> <p>Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés <u>Lymphomes T primitifs cutanés, de sous-type rare</u> <u>Lymphomes T primitifs cutané gamma-delta</u> <u>Lymphomes primitifs cutanés agressifs epidermotropes CD8+ cytotoxiques</u> <u>Lymphomes primitifs cutanés CD4+</u> Lymphomes T périphériques sans autre précision</p> <p><b>Lymphome T angio-immunoblastique</b></p> <p><u>Lymphome à grandes cellules anaplasiques ALK+</u> <u>Lymphome à grandes cellules anaplasiques ALK-</u></p>

Les entités les plus fréquentes sont en caractères **gras**.

Les nouvelles entités sont soulignées.

Les entités provisoires sont en *italique*.

### 2.5.2.2. Histopathologie et IHC des LNH de phénotype B :

#### Lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL) :

##### ❖ Morphologie :

C'est le lymphome le plus fréquent chez l'adulte. Il représente 40% des LNH de l'adulte. Il s'agit d'une prolifération diffuse de lymphocytes B de grande taille dont la taille du noyau est supérieure à deux fois la taille d'un noyau de lymphocyte normal [8].

Le caractère diffus de l'architecture est souligné pour le différencier du LF dont l'architecture est sous-tendue par un réseau le plus souvent organoïde (arrondi, à limites nettes) de cellules folliculaires dendritiques. Toutefois, il existe des lymphomes B d'architecture diffuse constitués de grandes cellules B qui n'entrent pas dans le cadre des DLBCL et représentent un diagnostic différentiel souvent difficile comme les lymphomes à cellules du manteau dans la variante agressive dite pléiomorphe. Les DLBCL peuvent être :

- De novo c'est-à-dire qu'ils sont diagnostiqués sur une biopsie le plus souvent ganglionnaire sans antécédent connu de lymphome : dans ce cas la biopsie peut toutefois retrouver dans le même territoire biopsié ou sur un autre territoire comme la moelle osseuse, un contingent de « faible grade » à petites cellules B (dits indolents) que le DLBCL.
- Secondaires c'est-à-dire qu'ils surviennent dans l'évolution ou la progression d'un autre type de lymphome dont les entités les plus fréquentes sont : les LLC, LF, lymphomes lymphoplasmocytaires, lymphomes de la zone marginale, LH à prédominance lymphocytaire nodulaire.

En dehors de ces lymphomes secondaires, il existe de nombreuses variétés différentes de DLBCL, isolées dans la classification OMS 2008 sous forme d'entités anatomo-cliniques ou de sous-types spécifiques. La clinique, la biologie, l'histologie et la physiopathologie sont différentes [34]. (Tableau VI)

Tableau VI : Les DLBCL (classification OMS 2008)

<b>1. Lymphome diffus à grandes cellules B sans autres spécificités (NOS : not otherwise specified)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Variantes morphologiques classiques</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ Centroblastique</li><li>○ Immunoblastique</li><li>○ Anaplasique</li></ul></li><li>• <b>Sous-groupes moléculaires</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ De type centrofolliculaire (germinal center-like)</li><li>○ De type active B (activated B cell-like)</li></ul></li><li>• <b>Sous-groupes immunohistochimiques</b><ul style="list-style-type: none"><li>○ DLBCL CD5+</li><li>○ De type centrofolliculaire (GCB)</li><li>○ De type non centrofolliculaire (non GCB)</li></ul></li></ul>
<b>2. Sous-types de DLBCL</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• DLBCL riche en lymphocytes T et/ou histiocytes</li><li>• DLBCL primitif du système nerveux central</li><li>• DLBCL cutané primitif, de type jambe</li><li>• DLBCL EBV+ du sujet âgé</li></ul>
<b>3. Autres lymphomes diffus à grandes cellules B</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• DLBCL primitif du médiastin (thymique)</li><li>• DLBCL intravasculaire</li><li>• DLBCL associé à une inflammation chronique</li><li>• Granulomatose lymphoïde</li><li>• DLBCL ALK+</li><li>• Lymphome plasmoblastique</li><li>• DLBCL survenant dans les maladies de Castelman multicentrique HHV8+</li><li>• DLBCL primitif des séreuses</li></ul>
<b>4. Formes frontières</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires entre le lymphome B à grandes cellules ayant la translocation C-MYC et le lymphome de Burkitt classique</li><li>• Lymphome B, inclassable, avec aspects intermédiaires entre le lymphome B à grandes cellules et le lymphome de Hodgkin.</li></ul>

❖ **Immunohistochimie :**

- DLBCL riche en lymphocytes T et/ou histiocytes : CD20+, Bcl6+, EMA+, CD30-, CD15-, CD138-, EBV-.
- DLBCL primitif du SNC : CD20+, Bcl2+, MUM1+, Bcl6+ (>50% des cas), CD10+ (<10% des cas).
- DLBCL primitif du médiastin : CD20+, CD30+, (faible et hétérogène), CD15+/-, MUM1+, CD23+, Bcl2+, Bcl6+.
- DLBCL ALK+ : CD138+, CD20-, CD79a-, EMA+, ALK+ (surtout cytoplasmique).

 **Proliférations lymphoïdes nodulaires tumorales : lymphome folliculaire**

❖ **Morphologie :**

Le diagnostic doit être porté idéalement sur une biopsie d'un ganglion lymphatique et non sur une localisation extra-ganglionnaire. Ils sont définis par la présence de nodules ou follicules, constitués de cellules B tumorales. Ces nodules sont répartis dans toute l'étendue du ganglion, dans la zone corticale aussi bien que dans la zone médullaire. Leur taille est variable, souvent petite, surtout relativement constante et homogène d'un nodule à l'autre. Ces nodules ne comportent pas habituellement de zone du manteau. L'architecture folliculaire est soulignée par l'accentuation du réseau reticulinique en périphérie des follicules (figure 13).

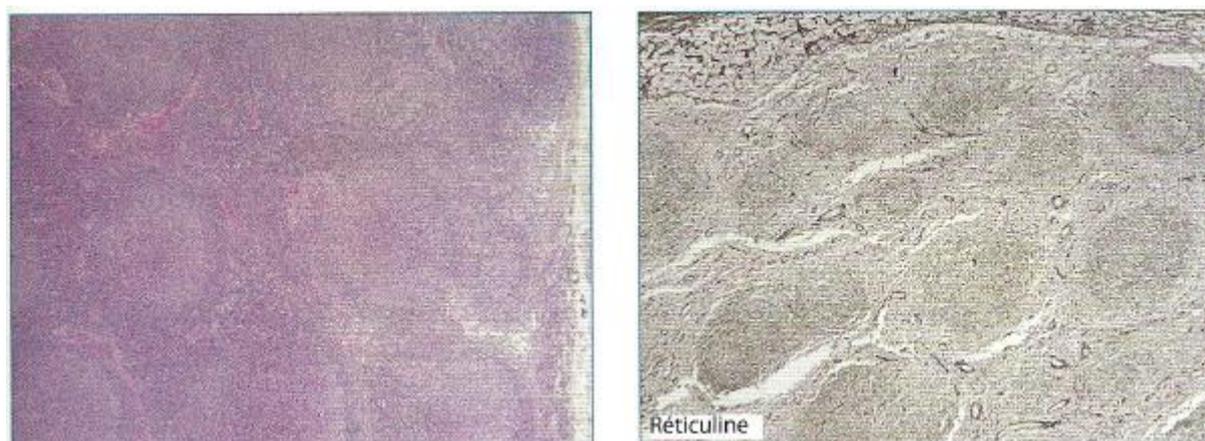


Figure 13 :Architecture nodulaire ou folliculaire [8].

#### ❖ Immunohistochimie :

Les cellules tumorales sont CD20+, **Bcl-2+**, **Bcl-6+**, **CD10+**.

Elles n'expriment pas CD5.

Le réseau de cellules folliculaires dendritiques (CD21+ CD23+) au sein des nodules est plus ou moins étendu et dissocié.

#### 📌 Lymphomes diffus à petites cellules B : Leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou lymphome lymphocytaire

#### ❖ Morphologie :

Le ganglion a une architecture totalement détruite et remaniée par une prolifération lymphoïde dense, d'architecture essentiellement diffuse avec des remaniements pseudo-nodulaires. L'aspect cytologique est un peu différent dans les zones diffuses et dans les zones pseudo-nodulaires.

Dans les zones diffuses, la prolifération est assez monomorphe, faite de cellules de petite taille, à noyau arrondi, à chromatine dense. Il s'y associe de rares grandes cellules lymphoïdes nucléolées dispersées. Les mitoses sont rares.

Dans les zones pseudo-nodulaires, l'aspect cytologique est plus polymorphe et associe aux petits lymphocytes des cellules lymphoïdes de taille moyenne à grande, nucléolées, dénommées « para-immunoblastes ». Cet aspect pseudo-nodulaire correspond à des « centres de prolifération » (figure14).

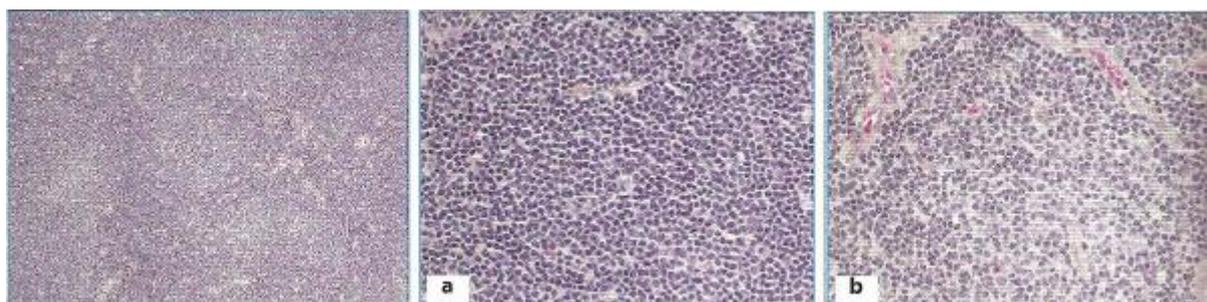


Figure 14 : Lymphome diffus à petites cellules de type LLC, d'architecture pseudo-nodulaire en raison de la présence de nombreux centres de prolifération, (a) architecture diffuse, (b) centre de prolifération [8].

❖ **Immunohistochimie :**

L'IHC affirme le diagnostic de lymphome lymphocytaire : les cellules expriment CD20, CD5, Bcl-2+ et CD23. CD10 et Bcl-6 sont négatifs. L'expression de Ki67 est peu importante sauf dans les centres de prolifération.

Tableau VII: Apport de l'IHC dans les lymphomes B à petites cellules d'architecture nodulaire ou diffuse sur des coupes fixées et incluses en paraffine.

	CD20	Bcl-2	Bcl-6	CD5	CD10	CD23	Cycline D1
<b>Folliculaire réactionnel</b>	+	-	+	-	faible	Réseau de CFD	-
<b>L. folliculaire</b>	+	+	+	-	+	+	-
<b>L. du manteau</b>	+	+	-	+	-	-	+
<b>L. zone marginale</b>	+	+	-	-	-	-	-
<b>LLC</b>	+	+	-	+	-	+	-
<b>L. lympho-Plasmocytaire</b>	+/- (CD79a+)	+	-	-	-	-	-

### 2.5.2.3. Histopathologie et IHC des LNH de phénotype T / NK :

Les lymphomes développés à partir des lymphocytes T ou NK forment un groupe hétérogène comportant de multiples entités représentant 15% des LNH. Du fait de leur rareté, leur diagnostic est le plus souvent difficile à faire et nécessite un avis expérimenté de confirmation.

#### **Lymphomes T périphériques : lymphome T angio-immunoblastique (LAI)**

##### ❖ **Morphologie :**

C'est le lymphome T périphérique le plus fréquent (30% des cas, données Lymphopathologiques). Il s'agit d'une prolifération clonale de lymphocytes T CD4+ d'origine centro-folliculaire (TFH). Caractérisé histologiquement par un effacement de l'architecture ganglionnaire pouvant respecter quelques follicules résiduels et souvent les sinus périphériques avec le signe du « saut du sinus ». Egalement une prolifération vasculaire, notamment des veinules post-capillaires, dont l'endothélium est turgescent et la membrane basale épaisse, mieux visible au PAS. Présence de foyers de lymphocytes de taille moyenne à grande au cytoplasme clair et abondant correspondant aux cellules T tumorales. Un infiltrat réactionnel polymorphe composé de petits lymphocytes, de plasmocytes, de quelques immunoblastes, de polynucléaires éosinophiles, d'histiocytes et parfois de cellules épithélioïdes. Il existe fréquemment une population lymphoïde T pathologique circulante ; ainsi la moelle est fréquemment envahie.

##### ❖ **Immunohistochimie :**

- Phénotype T CD3+, essentiellement CD4+, CD10+/-, CXCL13+, PD1+, ICOS+.
- Présence d'immunoblastes B dispersés CD20+ pouvant exprimer CD30.
- Ce lymphome est presque constamment associé à l'EBV : grandes cellules CD20+ CD30+ EBER+

- Les cellules folliculaires dendritiques forment un réseau étendu, disloqué ou atrophique (CD23+, CD21+).

### **Lymphome T périphérique NOS (sans autre spécificité)**

#### ❖ **Morphologie :**

Il représente un ensemble hétérogène de lymphomes T périphériques à présentation ganglionnaire ou extra-ganglionnaire parmi lesquels aucune entité anatomoclinique distincte n'est actuellement reconnue. Il s'agit d'une prolifération lymphoïde diffuse +/- avec préservation partielle de l'architecture folliculaire. La cytologie est variable : polymorphe, monomorphe, pléomorphe, de taille petite, moyenne et grande, parfois atypie d'aspect Hodgkinien ou de Reed-Sternberg, ou encore d'aspect anaplasique. Possible hyperplasie des veinules post-capillaires. Des lésions d'angioinvasion et d'angiocentricité sont possibles, pouvant être responsables de nécrose. Le fond cellulaire réactionnel est +/- abondant et riche en polynucléaires éosinophiles, en plasmocytes et en histiocytes.

#### ❖ **Immunohistochimie :**

- Le phénotype T CD3+ avec possible trou phénotypique sur le CD5 et/ou le CD7.
- Le plus souvent CD4+.
- Rares cas double positifs ou double négatifs : éliminer un lymphome lymphoblastique T avec l'anticorps anti-TdT.
- Rares cas CD8+ de phénotype cytotoxique.
- Possible expression du CD30 : cette particularité doit être signalée dans la conclusion du compte-rendu et en fait une sous-entité particulière non encore reconnue dans la classification OMS 2008. Ce phénotype doit faire réaliser un anticorps anti-ALK.
- Rare co-expression du CD30 et du CD15 : doit faire éliminer le diagnostic de LH classique.

### 1.1.1. Histopathologie et IHC du LH :

Les LH représentent environ 30% des lymphomes, leur incidence est stable. Les localisations sont préférentiellement ganglionnaires cervico-médiastinales.

Histologiquement, les cellules tumorales de Hodgkin ou de Reed-Sternberg sont peu nombreuses et dispersées dans un microenvironnement inflammatoire abondant. Les cellules tumorales ont pour origine le lymphocyte B du centre germinatif.

#### Morphologie des cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg

Ce sont des cellules de grande taille, typiques, à noyau large et nucléolé, aspect parfois momifié. Le cytoplasme est étendu, aspect parfois rétracté et lacunaire. Les cellules de Hodgkin sont mononucléées et les cellules de Reed-Sternberg sont bi ou plurinucléées.

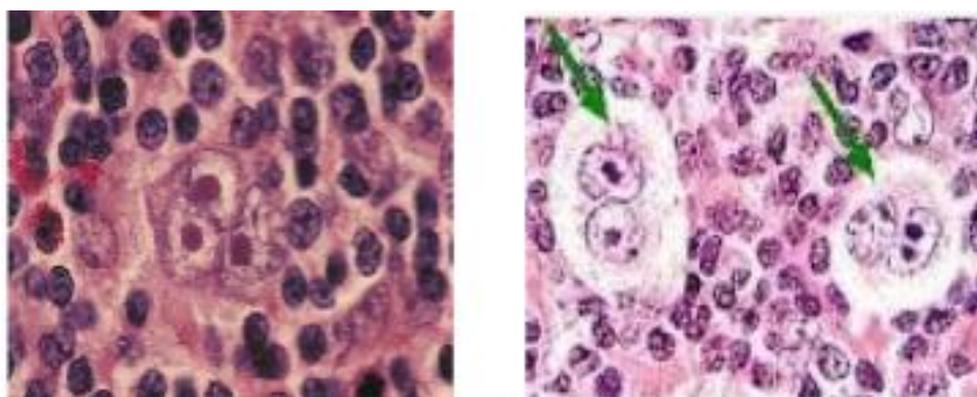


Figure 15 : Cellule de Reed-Sternberg

Tableau VIII : classification histologique du lymphome de Hodgkin selon l'OMS 2008.

<b>Lymphome de Hodgkin nodulaire, à prédominance lymphocytaire</b>
<b>Lymphome de Hodgkin classique</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hodgkin classique sclérosant nodulaire</li><li>• Hodgkin classique à cellularité mixte</li><li>• Hodgkin classique riche en lymphocytes</li><li>• Hodgkin classique à déplétion lymphocytaire</li></ul>

## Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire :

### ❖ Morphologie :

- Ganglion remanié par des nodules lymphoïdes de grande taille, non séparés par de la fibrose.
- Population lymphoïde dense et relativement monomorphe de cellules de petite taille, à noyau arrondi, avec extension du réseau de cellules folliculaires dendritiques.
- Présence de cellules volumineuses dispersées au sein des nodules, à noyau arrondi ou irrégulier, boursoufflé, contenant un ou plusieurs nucléoles de petite taille : les cellules LP, anciennes cellules « pop-corn ».
- Zones inter-nodulaires peu hyperplasiques.

### ❖ Immunohistochimie :

- Les grandes cellules LP sont CD20+, Bcl6+, EMA+ dans 50%, également IgD+.
- Rosettes de lymphocytes T CD3+ CD57+ autour des cellules LP.
- Les cellules LP ne contiennent pas d'EBV.

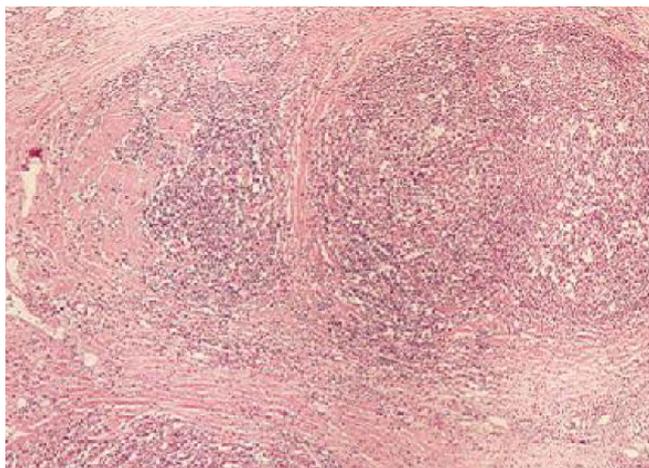


Figure 16 : Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire [8].

### **Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire :**

#### ❖ **Morphologie :**

- Epaissement fibreux de la capsule associé à une fibrose nodulaire
- Population cellulaire polymorphe : cellules tumorales de type Hodgkin ou Reed-Sternberg, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, petits lymphocytes, histiocytes



**Figure 17 :** Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire ; bandes de fibres de collagène découpant le parenchyme ganglionnaire en nodules.

#### ❖ **Immunohistochimie :**

Les cellules tumorales sont **CD30+**, **Pax-5+** d'intensité plus faible que les **petits lymphocytes B résiduels**, **CD15+** parfois hétérogène, **CD20+/-**, **CD79a** et **CD45** sont habituellement négatifs. L'association à l'EBV est moins fréquente que dans les autres sous-types histologiques (LMP1 et EBER positifs dans 10 à 40% des cas).

## Lymphome de Hodgkin classique de type cellularité mixte

### ❖ Morphologie :

Les cellules de Reed-Sternberg sont dispersées, architecture diffuse ou vaguement nodulaire. Le fond cellulaire est inflammatoire (polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, histiocytes et plasmocytes) ; des amas d'histiocytes et granulomes (se méfier d'un aspect granulomateux trompeur et rechercher systématiquement des cellules de Reed-Sternberg) ; absence de fibrose annulaire ; possibilité de fibrose interstitielle.

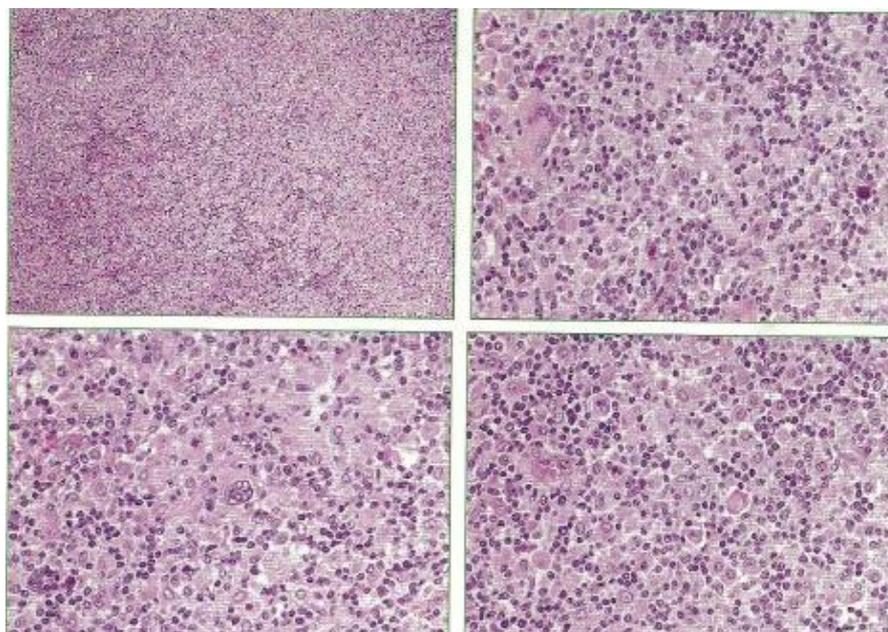


Figure 18 : Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte, d'aspect granuleux.

### ❖ Immunohistochimie :

LMP1 et EBER sont positifs dans les cellules de Reed-Sternberg dans environ 75% des cas.

### **Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes**

#### ❖ **Morphologie :**

Les cellules de Reed-Sternberg sont dispersées ; l'architecture est nodulaire ou rarement diffuse ; le fond cellulaire inflammatoire est fait de petits lymphocytes ; des polynucléaires éosinophiles ou neutrophiles rares ou absents.

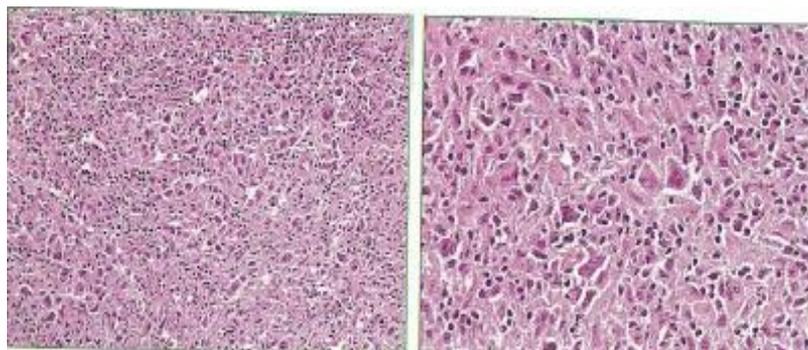


Figure 19: Lymphome de Hodgkin classique riche en cellules tumorales [8].

#### ❖ **Immunohistochimie :**

Phénotype classique des cellules tumorales. Les petits lymphocytes sont le plus souvent de phénotype B **CD20+**, **IgD+**. LMP1 est plus fréquemment positif.

### **Lymphome de Hodgkin classique de sous-type déplétion lymphocytaire**

#### ❖ **Morphologie :**

L'architecture est diffuse. Il existe deux formes histologiques :

- Riche en cellules tumorales : infiltrat inflammatoire peu représenté
- Riche en fibrose : fibrose associée à de rares cellules tumorales.

#### ❖ **Immunohistochimie :**

**Co-expression de Pax-5 et CD30.** LMP1 plus souvent positif chez le sujet VIH+.

### 3. MATERIEL ET METHODES

#### 3.1. Cadre et lieu d'étude :

Notre étude avait pour cadre les services d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU du Point G de Bamako et du CHU du Kremlin Bicêtre de Paris.

##### 3.1.1. Présentation du CHU du point G :



Figure 20: Bureau des entrées du CHU du Point G (gauche) et le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques (droite).

L'hôpital du Point G a été construit en 1906 et a été opérationnel en 1912 sous l'administration de médecins militaires et infirmiers coloniaux basés à Dakar (Sénégal).

Il est situé sur la colline à laquelle il emprunte son nom (Point G). Son emplacement est le nord, à 8 km du centre-ville de Bamako, face à la colline de Koulouba. Il couvre une superficie de 25 hectares.

##### 3.1.2. Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques :

Il a été transféré au C.H.U du Point G en juillet 2010 et est devenu fonctionnel en août de la même année. Il est situé au Nord-Est de l'hôpital entre le nouveau bâtiment de la Néphrologie, l'ancien bâtiment de Médecine Interne et le service d'Hématologie Oncologie.

 Le personnel du service d'Anatomie et cytologie pathologiques se compose comme suit :

- Un professeur titulaire,
- Un maître de Conférences Agrégé,
- Deux médecins pathologistes,
- Deux techniciens supérieurs,
- Deux secrétaires,
- Deux manœuvres,
- Dix-neufs Etudiants en année de thèse.

 Les locaux du service d'Anatomie et cytologie pathologiques comportent :

- Une salle d'accueil,
- Une salle de prélèvement pour la cytologie,
- Une salle de macroscopie,
- Une salle de registre des cancers,
- Deux salles de technique,
- Une salle de réunion,
- Une salle d'archivage,
- Trois bureaux,
- Deux toilettes.

 Le fonctionnement du service d'Anatomie et cytologie pathologiques se déroule de cette manière:

C'est au seul service susmentionné, publique au Mali, que sont adressés la grande majorité des frottis, des liquides pour cytologie, des biopsies et des pièces opératoires provenant de tout le pays.

Les comptes rendus anatomo-pathologiques sont archivés et les résultats des cas de cancers sont enregistrés dans le registre des cancers.

En plus de ses activités de diagnostic, le service est aussi actif dans le domaine de la recherche. Il collabore notamment avec le **C.I.R.C.** (Centre International de Recherche sur le Cancer).

### **3.2. Période et type d'étude :**

Il s'agissait d'une étude rétrospective allant de Septembre 2008 à Avril 2011 soit une période de 2 ans et 8 mois.

### **3.3. Population d'étude :**

#### **3.3.1. Critères d'inclusion :**

Etaient inclus dans notre étude tous les patients ayant effectué des examens histologique et/ou immunohistochimique chez qui un lymphome a été diagnostiqué pendant la période d'étude.

#### **3.3.2. Critères de non inclusion :**

Etaient exclus de notre étude tous les patients dont l'immunohistochimie n'a pas évoqué un lymphome pendant la période d'étude.

#### **3.3.3. Taille de l'échantillon :**

Notre étude a concerné 33 prélèvements.

#### **3.3.4. Variables étudiées :**

##### **Variables socio- démographiques :**

- Age
- Sexe

##### **Variables cliniques :**

- Localisation de la tumeur
- Localisations ganglionnaires
- Localisations extra-ganglionnaires

##### **Compte-rendu de l'immunohistochimie**

Type de lymphome :

- Classification OMS 2008 des lymphomes

## **1. Moyens et techniques de diagnostic :**

Les moyens diagnostiques utilisés sont l'histologie et l'immunohistochimie.

L'ensemble de cette technique d'immunohistochimie a été réalisée en collaboration avec l'équipe du Pr Martine Rafael du laboratoire d'anatomie pathologique au CHU du Kremlin Bicêtre.

### **Histologie :**

L'histologie est l'étude microscopique de la composition et de la structure des tissus organiques et des cellules.

Avant l'étude au microscope optique à proprement parler, la pièce à examiner subit une préparation particulière qui permettra de distinguer clairement les cellules qui la constituent.

#### **❖ La fixation :**

Destinée à tuer les cellules en les conservant, autant que possible, dans l'état où elles se trouvaient pendant la vie. Elle doit être effectuée immédiatement après la biopsie d'un ganglion ou une tumorectomie.

Le fixateur recommandé est le formol tamponné à 10.

#### **❖ La déshydratation et l'inclusion :**

Après la fixation et la description des caractéristiques macroscopiques, la pièce est mise dans une cassette ensuite déshydratée selon la technique standard.

Une fois la déshydratation complète, la pièce est retirée de la cassette et placée dans un bain de paraffine qu'on fait durcir par refroidissement obtenant ainsi un bloc prêt à être coupé.

#### **❖ La coloration des lames :**

Une fois le bloc prêt, on effectue des coupes au microtome à 5 microns, Les rubans obtenus seront ensuite étalés sur lame pour la coloration.

La coloration la plus utilisée est HE (hématoxyline/éosine) : hématoxyline colorant basique colore les noyaux en violet, éosine colorant acide colore le cytoplasme en rose.

## Coloration à l'Hématoxyline Eosine

### → Technique

- ✚ Déparaffinage : mettre les lames dans des bains de toluène ou de xylène afin de dissoudre la paraffine
- ✚ Réhydratation : passer les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant (100° à 70°)
- ✚ Colorer les lames dans l'Hématoxyline
- ✚ Laver à l'eau courante les lames
- ✚ Colorer dans une solution aqueuse d'éosine à 1% pendant 5 à 7 minutes
- ✚ Mettre les lames dans de l'Alcool 70° puis à 90°
- ✚ Effectuer un bain rapide dans de l'alcool absolu, puis dans du xylène

Avant la lecture au microscope, les lames sont déshydratées dans du toluène et montées.

### Immunohistochimie :

Les techniques d'IHC permettent de localiser, dans les structures biologiques tissulaires ou cellulaires, des motifs structuraux de nature protéique ou glycoprotéique ayant valeur de motif antigénique. Le réactif principal est un anticorps spécifiquement dirigé contre ce motif.

### Technique :

**Déparaffinage** : toluène, 3 bains de 5 minutes ; éthanol, 3 bains de 5 minutes ; eau distillée un bain de 5 minutes.

**Réhydratation progressive** : 2 bains d'alcool absolu, 1 bain d'alcool 95° et de l'eau.

**Rinçages dans tampon**

**Restauration des sites antigéniques** (si recommandé).

**Hydrogène peroxyde block10mn** (facultatif), puis rinçage dans pH 7.6.

**Ultra vision protein block** 5mn puis rinçages tampon pH 7.6.

**Anticorps primaire** 30mn puis rinçages tampon pH 7.6.

**Anticorps de liaison anti Ac primaire** 10mn puis rinçage tampon pH 7.6.

**Polymère marqué à la peroxydase** 10mn, rinçages tampon pH 7.6 puis rinçages à l'eau distillée.

**Chromogène DAB** 5mn à préparer extemporanément puis rinçages à l'eau distillée.

En fin contre coloration nucléaire.

### **5. Collecte, gestion et analyse des données :**

Les données ont été colligées à partir des comptes rendus. Ceci nous a permis de concevoir des fiches d'enquête.

Pour chaque patient, les informations ont été reportées sur une fiche d'enquête individuelle remplie par nous-mêmes.

Quant à la saisie et l'analyse des données, elles ont été faites sur le logiciel SPSS 19.0.

Les tableaux, les textes et les graphiques ont été conçus à partir du logiciel Word et Excel 2013 de Microsoft.

Les tests statistiques utilisés étaient :

-  Test paramétrique : la moyenne et l'écart type ;
-  Test non paramétrique :  $\chi^2$  corrigé de Yates avec un seuil de signification pour  $p < 0,05$ .

## 4. RESULTATS

De Septembre 2008 à Avril 2011, 33 prélèvements ont fait l'objet d'étude immunohistochimique.

### 4.1. Résultats descriptifs :

#### 4.1.1. Données socio-démographiques :

➤ Age :

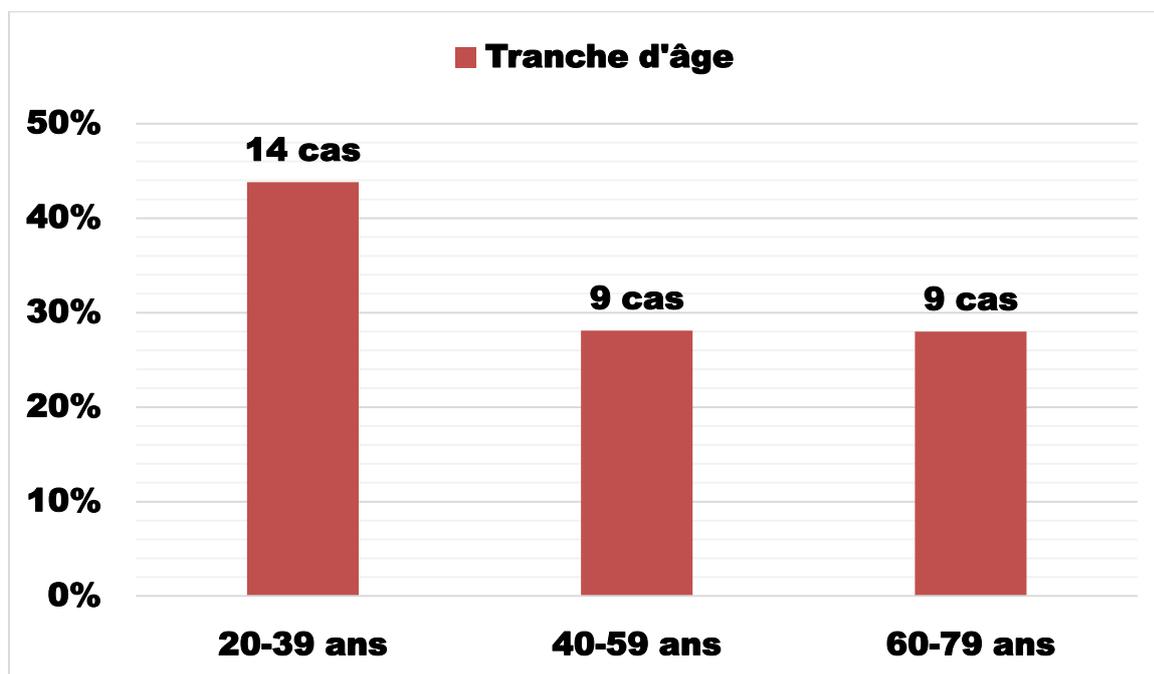
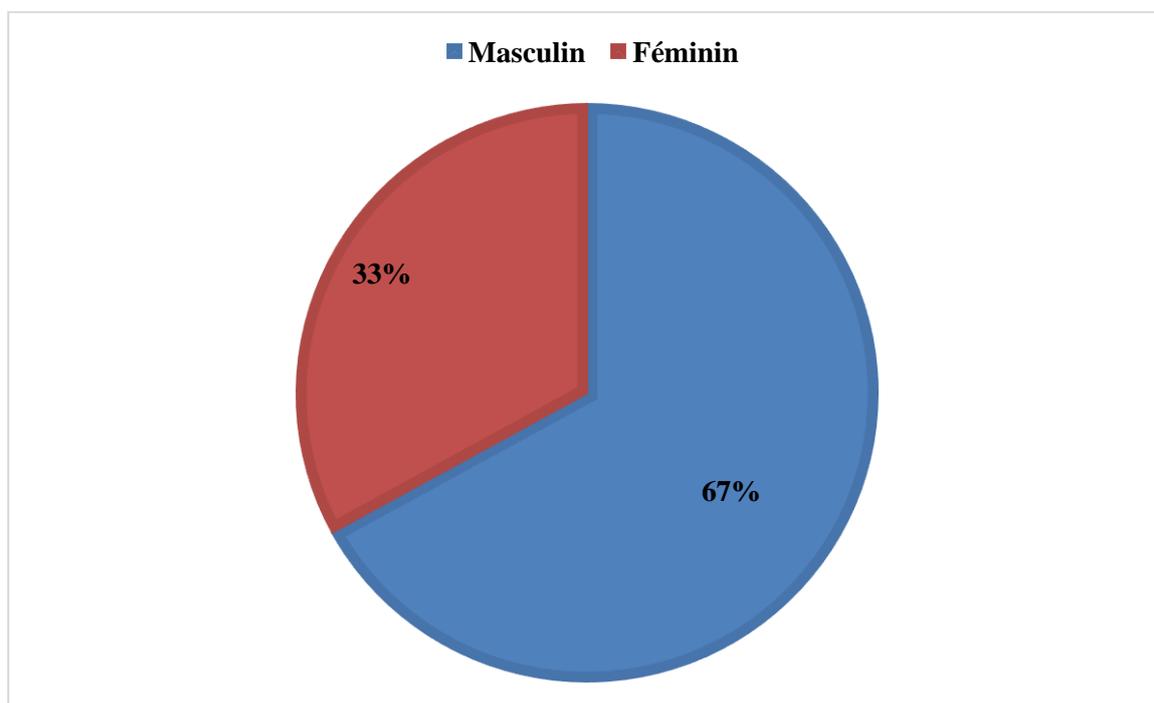


Figure 21: répartition des cas selon l'âge.

**N= 32. L'âge d'un cas n'était pas connu.**

La tranche d'âge 20-39 était prédominante avec 14 cas soit 44%. L'âge moyen était de  $44 \pm 16,53$  ans avec des extrêmes d'âge de 20 et 78 ans. L'âge médian était de 46 ans.

➤ **Sexe :**



**N= 33**

**Figure 22** : répartition des cas en fonction du sexe.

Le sexe masculin était prédominant avec 67%. Le sex-ratio est égal à 2.

#### 4.1.2. Données cliniques :

##### ➤ Localisations de la tumeur :

Tableau IX : répartition des cas selon la localisation de la tumeur.

Localisations	Fréquence	%
Ganglionnaire	22	66,7
Moelle osseuse	6	18,2
Osseuse	2	6,1
Masse abdominale	1	3
Sang périphérique + hépatosplénomégalie	1	3
ORL + adénopathies	1	3
Total	33	100

**N= 33**

La localisation ganglionnaire était la plus représentée avec 22 cas soit 66,7%.

#### 4.1.3. Données histologiques et immunohistochimiques :

##### ➤ Types d'examen :

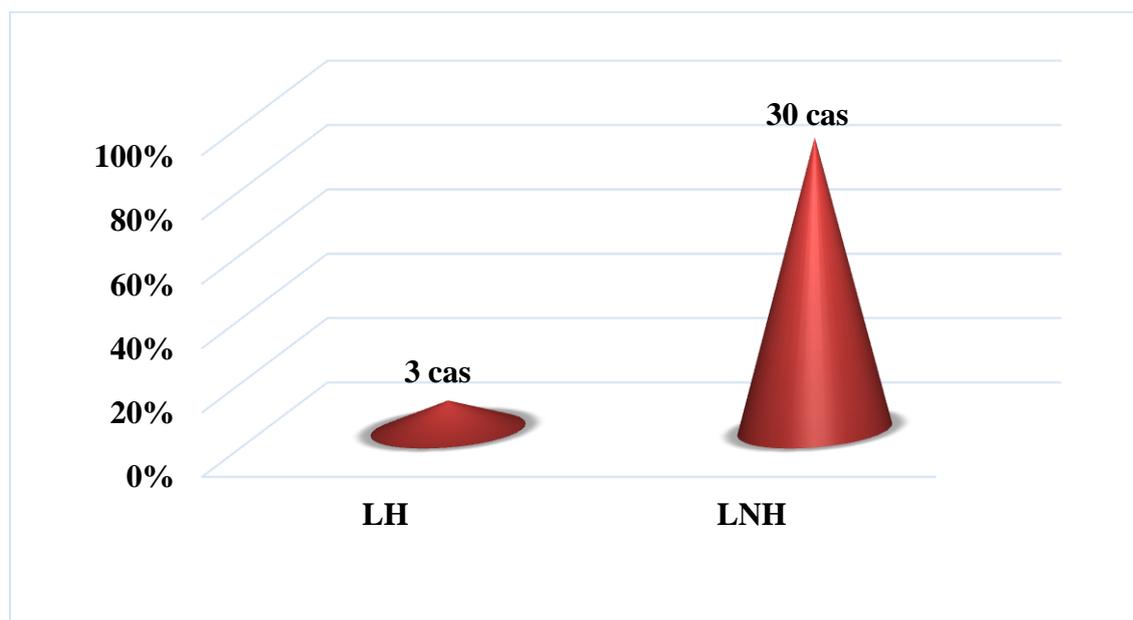
Tableau X : répartition des cas en fonction du type d'examen.

Types d'examen	Fréquence	%
IHC	24	72.7
Histologie + IHC	9	27.3
Total	33	100

**N= 33**

Parmi les 33 cas, 9 cas ont bénéficié à la fois de l'examen histologique standard et de l'IHC avec 27.3%.

➤ **Types histologiques des lymphomes :**

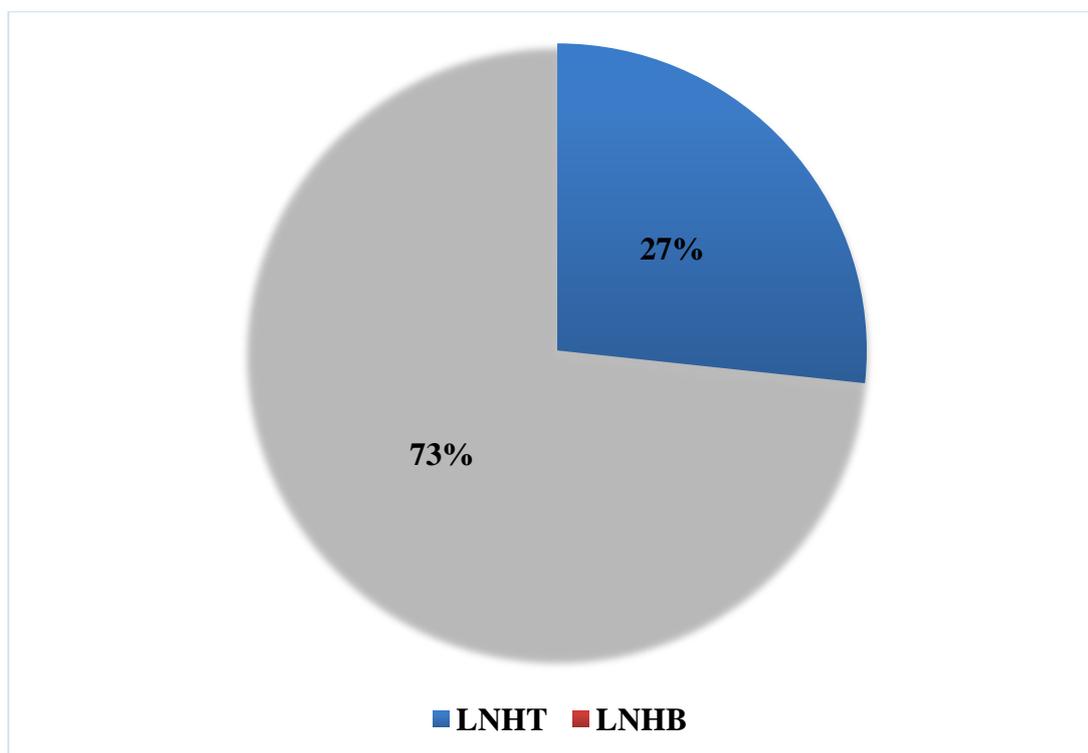


**N= 33**

**Figure 23 :** répartition des cas selon le type histologique de lymphome.

On observe une nette prédominance des LNH avec 30 cas soit 90,9% contre seulement 3 cas de LH (9,1%).

➤ **Sous-types histologiques des LNH :**



**N= 30**

**Figure 24 :** répartition des cas selon le sous-type histologique des LNH après l'IHC.

Les LNH à cellules B étaient majoritaires avec 22 cas soit 73,3%.

➤ **Sous-type histologiques des LNH à cellules B:**

**Tableau XI :** répartition des cas selon le sous-type histologique des LNH à cellules B après l'IHC.

<b>LNH à cellules B</b>	<b>Fréquence</b>	<b>%</b>	<b>Marqueurs</b>
Syndrome lympho-prolifératif (SLP)	2	9.1	CD20+, BCL2+
Lymphome zone marginale	2	9.1	CD20+, IRF4+
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	4	18.2	CD20+, CD5+, BCL2+, CD23+
Lymphome Manteau blastique	1	4.5	CD20+, CD5+, CyclineD1+
Lymphome folliculaire transformé	2	9.1	CD20+, BCL6+, IRF4+, BCL2+
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL)	4	18.2	CD20+
DLBCL riches en cellules T	1	4.5	CD20+, CD3+
DLBCL immunoblastiques	3	13.6	CD138+, CD20+, CD44+, TCL1+, IRF4+, CD38+/-
DLBCL phase leucémique	1	4.5	
Lymphome de Burkitt	1	4.5	CD20+, Ki67 +90%
Plasmocytome	1	4.5	CD138+, Kappa+
<b>Total</b>	<b>22</b>	<b>100</b>	

**N= 22**

La LLC et le DLBCL prédominaient avec 4 cas soit 18,2% chacun. Ils ont exprimé respectivement (CD20, CD5, BCL2, CD23) et (CD20, BCL2) à l'IHC.

➤ **Sous-types histologiques des LNH à cellules T :**

Tableau XII : répartition des cas selon le sous-type histologique des LNH à cellules T après l'IHC.

<b>LNH à cellules T</b>	<b>Fréquence</b>	<b>%</b>	<b>Marqueurs</b>
Lymphome T périphérique (PTCL)	6	75	CD3+, CD4+, CD5+/-, IRF4+,
Lymphome lymphoblastique T (LBT)	2	25	CD3+, CD4+, TdT+
<b>Total</b>	<b>8</b>	<b>100</b>	

**N= 8**

Le lymphome T périphérique (PTCL) était le plus représenté avec 6 cas soit 75% et était positif aux (CD3, CD4, CD5+/-, IRF4).

➤ **Sous-types histologiques des LH :**

Tableau XIII : répartition des cas selon le sous-type histologique des LH après l'IHC.

<b>Sous-types LH</b>	<b>Fréquence</b>	<b>%</b>	<b>Marqueurs</b>
Scléro-nodulaire (II)	1	33.3	CD15+, EBER+
Cellularité mixte (III)	1	33.3	CD20+, CD30+
Déplétion lymphocytaire (IV)	1	33.3	CD30++, CD15+, EBER+, LMP1+
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>100</b>	

**N= 3**

Les trois sous-types étaient à égalité avec 1 cas chaque type soit 33,3%. Le LH(II) a marqué CD15 et EBER ; le LH(III) a marqué CD20 et CD30 ; le LH(IV) a marqué EBER et LMP1.

➤ **Diagnostic avant et après l'IHC :**

Tableau XIV : concordance de diagnostic avant et après l'IHC.

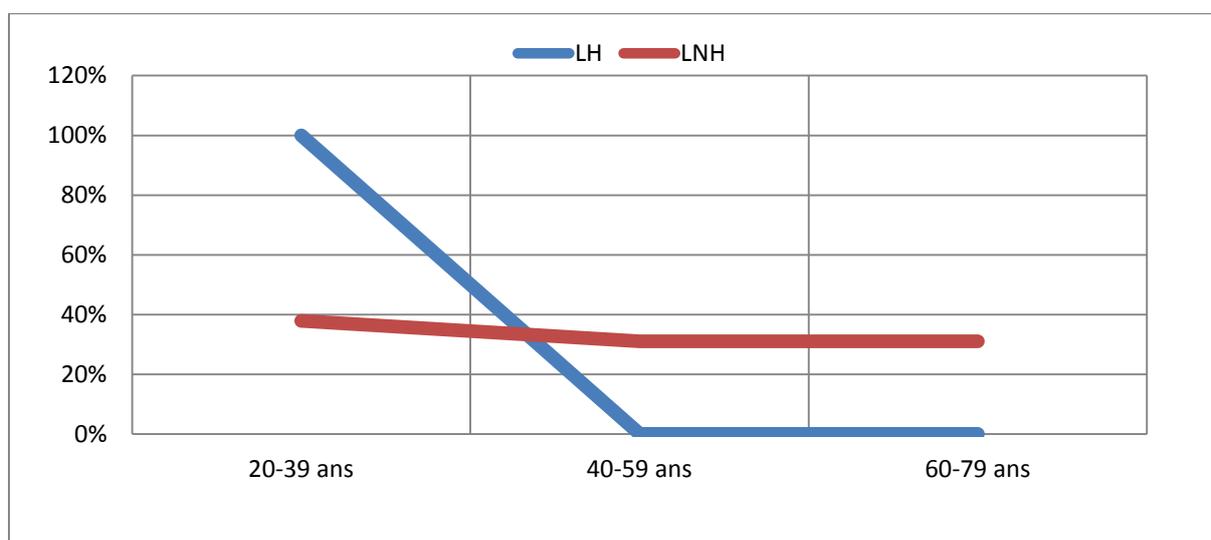
Histologie	Diagnostic avant IHC	Diagnostic après IHC	Taux de confirmation
LH	2	2	100%
LNH	7	7	100%

N= 9

Les types de lymphome diagnostiqués à l'histologie standard ont été confirmés à l'IHC.

**4.2. Résultats analytiques :**

➤ **Age et type histologique :**



N= 32

$\chi^2$  de Yates= 3,28

ddl= 1

p= 0,07

Figure 25 : distribution du type histologique en fonction de l'âge.

Nous avons noté une prédominance des LH et des LNH dans la tranche d'âge 20-39 ans avec respectivement 100% et 37,9% sans lien statistique significatif.

➤ **Sexe et type histologique :**

Tableau XV : distribution du type histologique selon le sexe.

Type histologique	N	Sexe	
		Masculin	Féminin
Lymphome hodgkinien	3	1 (4,5%)	2 (18,2%)
Lymphome non hodgkinien	30	21 (95,5%)	9 (81,8%)
<b>N= 33</b>	<b><math>\chi^2</math> Yates= 1,6</b>	<b>ddl= 1</b>	<b>p= 0,206</b>

Le LNH était fréquent chez les hommes avec 95,5% de l'effectif pendant que le LH prédominait chez le sexe féminin avec 18,2% sans relation statistique significative.

➤ **Age et sous-type histologique des LNH :**

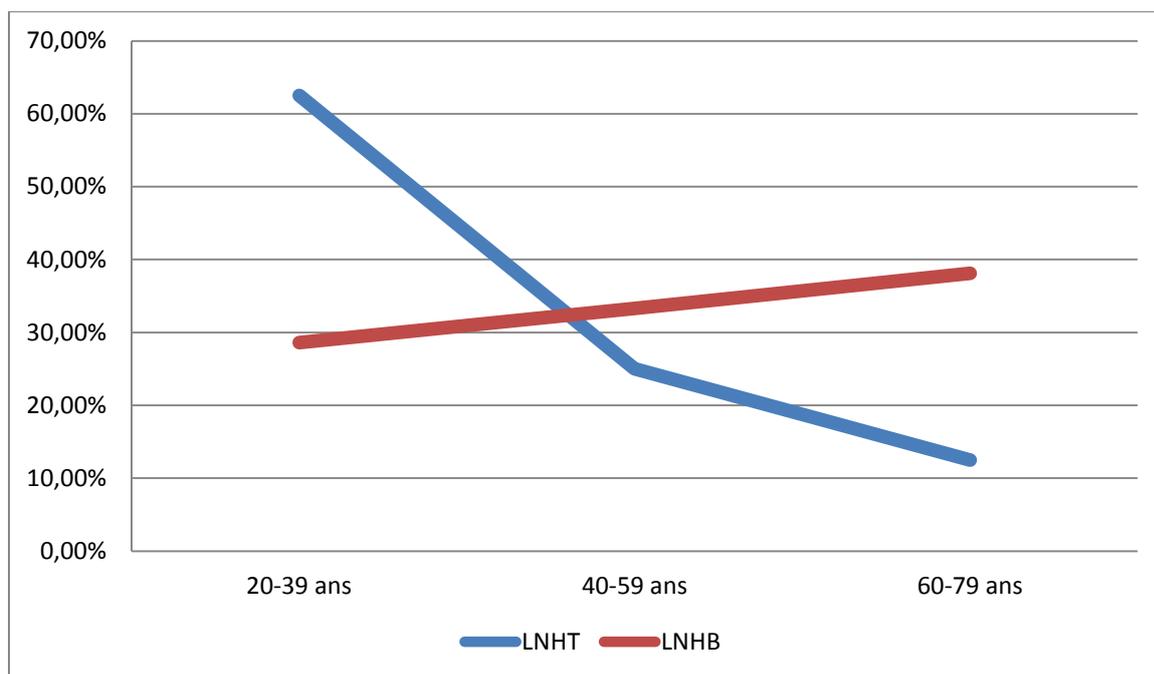


Figure 26 : distribution du sous-type histologique des LNH en fonction de l'âge.

**N= 29**                       $\chi^2$  Yates= **2,894**                      **ddl= 1**                      **p= 0,089**

Nous avons constaté que la fréquence des lymphomes T diminue avec l'âge alors que celle des lymphomes B augmente avec l'âge sans lien statistique significatif.

➤ **Type histologique et localisation de la tumeur :**

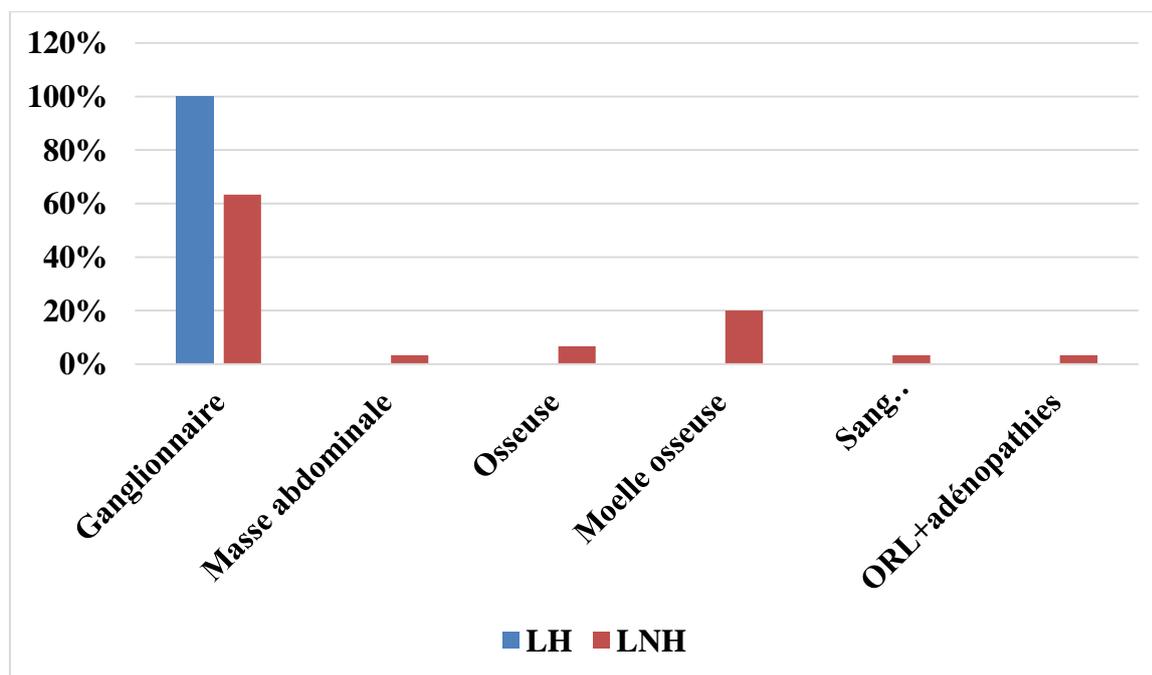


Figure 27 : distribution du type histologique selon la localisation de la tumeur.

N=33

$\chi^2$  de Yates =1,36

ddl=1

p=0,243

La localisation ganglionnaire était prédominante pour les deux types histologiques LH et LNH avec respectivement 100% et 63,3% sans relation statistique significative.

## 5. COMMENTAIRES ET DISCUSSION

### 5.1. Approche méthodologique :

#### 5.1.1. Méthodologie :

Notre étude consistait à l'analyse des données sur le diagnostic des lymphomes obtenu après IHC en collaboration avec l'équipe du Professeur Martin Rafael du laboratoire d'anatomie pathologique du C.H.U. du Kremlin Bicêtre entre septembre 2008 et avril 2011 soit une période de 2 ans et 8 mois. Au cours de cette étude nous avons été confrontés à la récurrence des informations incomplètes notamment celles concernant les renseignements cliniques et socio-démographiques ; ce qui explique quelques fortes proportions de données indéterminées (la localisation des adénopathies et la profession) et la variation de la taille de l'échantillon d'une variable à une autre.

#### 5.1.2. Les limites et difficultés :

- ✓ Absence d'unité immunohistochimique au Mali
- ✓ Dossiers incomplets de certains patients.

### 5.2. Résultats :

#### 5.2.1. Données socio-démographiques :

##### ➤ Age :

Dans notre étude, l'âge moyen des patients pour tout type de lymphome était de  $44 \pm 16,53$  ans avec un âge médian de 46 ans. Les extrêmes d'âge étaient de 20 et 78 ans. Ce résultat est similaire à celui de **Kanté** qui a trouvé à Bamako (Mali) en 2013 une moyenne d'âge de  $44,5 \pm 16,77$  ans avec des extrêmes de 18 et 70 ans [19].

Pour les LNH, l'âge variait de 20 et 78 ans avec une moyenne d'âge de  $46,34 \pm 15,54$  ans et l'âge médian était de 47 ans. Ces valeurs sont supérieures à celles rapportées par **Tchonko** qui a trouvé à Bamako (Mali) en 2006 un âge moyen de  $30,76 \pm 20,23$  ans avec un âge médian de 28,50 ans [35].

Pour les LH, l'âge variait entre 20 et 40 ans avec une moyenne d'âge de  $21 \pm 2,3$  ans et un âge médian de 20 ans. Nos proportions sont discutables à coté de celles de **Tchonko** qui a trouvé un âge moyen de  $25,63 \pm 18,59$  ans et un âge médian de 20,50 ans [35].

Nos données sont superposables à celles de la littérature où une prédominance chez l'adulte jeune a été rapportée surtout pour les LNH, mais les LH ont deux pics de fréquence 20 à 30 ans et au-delà de 60 ans [8, 38].

➤ **Sexe :**

Sur les 33 patients, le sexe masculin était majoritaire avec 67% et un sex ratio égal à 2. Ce résultat est comparable à celui trouvé par **Tchonko** avec 65% et un sex-ratio égal à 1,9 [35].

Notre analyse a trouvé un sex-ratio respectivement égal à 0,5 et 2,33 pour les LH et les LNH. Ces valeurs sont d'une part supérieure à celle rapportée par **N'gassa** qui a trouvé à Bamako (Mali) en 2006 un sex-ratio égal à 1,52 pour les LNH, et d'autre part inférieure à celle de **Kanté** qui a trouvé 1 pour le LH [19, 38].

### 5.2.2. Données cliniques :

➤ **Localisations de la tumeur:**

Parmi les localisations, l'atteinte ganglionnaire était majoritaire avec 66,7% suivi de 6 cas diagnostiqués au niveau de moelle osseuse. Ce résultat est superposable à celui d'**Elfatemi et al** qui avaient trouvé en 2006 à Fès (Maroc) une prédominance de la localisation ganglionnaire avec 35% et 13 cas diagnostiqués sur des B.O.M [1].

En référence avec la littérature nos données correspondent où une prédominance de la localisation ganglionnaire a été rapportée. Seulement un quart des lymphomes sont extra-ganglionnaires [8].

### 5.2.3. Données histologiques et immunohistochimiques :

#### ➤ Type histologique de lymphomes :

Parmi les 33 cas de lymphomes, il y'avait une nette prédominance des LNH avec 30 cas soit 90,9% contre 3 cas de LH soit 9,1%. Ceci est comparable aux résultats de **Kanté** et de **Tchonko** qui ont trouvé respectivement 80% et 74,6% des LNH[19, 35].

En rapport avec la littérature, nos données se rapprochent puisque que les LH ne représentent que 15% des lymphomes contre 85% pour les LNH [8].

#### ➤ Sous-type histologique des LNH :

Les LNH à cellules B étaient au premier rang avec 22 cas soit 73,3% pendant que les LNH à cellules T ne représentaient que 8 cas seulement soit 26,7%. Ce résultat est à peu près égal à celui d'**Elfatemi et al** qui aussi avaient trouvé une prédominance des LNH à cellules B avec 69% contre 13% de LNH à cellules T [1].

Nos proportions sont comparables aux données de la littérature qui a trouvé que les LNHB représentent 70% des LNH contre seulement 15% des LNT en général. Mais par contre les LNHT représentent 10% des LNH dans les régions occidentales [8].

#### ➤ Sous-type histologique des LNH B après immunohistochimie :

Parmi les 22 cas de LNH à cellules B diagnostiqués, nous avons noté une prédominance de la LLC (CD20+ , CD5+, BCL2+ , CD23+) et des DLBCL (CD20+ , BCL2+) avec 18,2% chacun suivi des DLBCL immunoblastiques (CD138+ , CD44+ , CD38+/- , TCL1+ , BCL2+) avec 13,6%. Nos résultats sont inférieurs à ceux de **Thierry et al** et de **Kanté** qui ont trouvé respectivement que les DLBCL représentaient 30 à 40% et 90% des lymphomes ; mais par contre **Kanté** a trouvé une fréquence inférieure de la LLC à 10% [19, 34].

➤ **Sous-type histologique des LNH T après immunohistochimie :**

Le PTCL était majoritaire avec un effectif de 75% (CD3+ , CD4+ , CD5+/- , BCL2+ , IRF4+ , EBER+/-) contre 25% de lymphome lymphoblastique T (CD3+ , CD4+ , TdT+ , BCL2+) parmi les 8 cas. Cette fréquence est différente de celle de **Kanté** qui n'a trouvé qu'un seul cas de PTCL soit 33,3% de l'effectif [19].

➤ **Sous-type histologique des LH après immunohistochimie :**

Dans notre échantillon il n'y avait que 3 cas de LH (LH à déplétion lymphocytaire, LH à cellularité mixte, LH scléro-nodulaire) avec une fréquence identique de 33,3% (CD30+, CD15+, CD20+, EBER+, LMP1+).

Le type scléro-nodulaire avait une fréquence de 33,3%. Ce résultat est identique à celui de **Kanté**; par contre il est inférieur à celui de **Kikkeri et al** qui ont trouvé 53% [19, 36].

Le type à cellularité mixte avait une proportion de 33% ce qui est semblable à celles de **Kanté** et de **Kikkeri et al** qui ont trouvé respectivement 33,3% et 31,2% ; mais elle est inférieure à la celle d'**Amos et al** qui ont trouvé une fréquence de 45,8% [19, 36, 37].

## CONCLUSION

En somme, nous pouvons dire que les lymphomes constituent un problème majeur de santé publique surtout dans la population jeune. Un diagnostic spécifique et un traitement adéquat seraient difficiles sans l'immunohistochimie.

Dans notre série, les LNH étaient majoritaires de l'ensemble des lymphomes. L'âge moyen de nos patients était de  $44 \pm 16,53$  ans et des extrêmes de 20 et 78 ans. Le sexe masculin était le plus atteint.

Parmi les LNH le phénotype B était le plus représenté.

Dans cette optique, des études ultérieures devraient s'intéresser à la prévalence des agents infectieux oncogènes dans cette pathologie et du côté clinique effectuer des corrélations entre le type histologique et la survie ou la réponse du traitement.

## RECOMMANDATIONS

Dans le souci d'améliorer le diagnostic et la prise en charge dans notre pays des cancers en général et des lymphomes en particulier, il nous est apparu nécessaire de formuler quelques recommandations au terme de notre étude.

### **Aux autorités sanitaires et politiques.**

- Elaborer des stratégies nationales de lutte contre les cancers en général et les lymphomes en particulier.
- Equiper les principales structures hospitalières d'un laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques.
- Mettre du formol à la disposition des différents services hospitaliers.
- Doter le service d'anatomie pathologie d'une unité d'immunohistochimie.

### **Au corps médical.**

- Prendre le soin d'envoyer immédiatement les pièces à l'état frais en cas de suspicion de lymphome pour examen anatomopathologique avec la question : lymphome ?
- Demander systématiquement un examen anatomopathologique de toute biopsie ou pièce opératoire.
- Remplir rigoureusement les bulletins de demande d'analyse des patients.

### **A la population.**

- Consulter au moindre signe d'appel.
- Adopter une hygiène de vie exemplaire en évitant les comportements à risque.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES :

### 1. Elfatemi H, Znati K, Chbani L *et al.*

Les lymphomes : aspects histologiques et immunohistochimiques expérience du service d'Anatomie Pathologique, C.H.U. Hassan II de Fès : à propos de 93 cas. *Ann Pathol* 2006 ; 26 : IS135-IS164.

### 2. Isabelle E.

Le lymphome, un cancer du sang difficile à diagnostiquer. [En ligne]

Disponible : [www.Francelymphomeespoire.fr](http://www.Francelymphomeespoire.fr)

Consulté le 10/12/2014.

### 3. Les lymphomes. [En ligne]

Disponible : [www.rebelle-santé.com](http://www.rebelle-santé.com)

Consulté le 10/12/2014.

### 4. Felipe S.

Agents infectieux et induction de lymphomes.

*Revue Francophone des Laboratoires – Février 2011 ; 429 :20-23.*

### 5. Drouet F, Cahu X, Pointreau Y, Denis F, Mahé MA.

*Cancer/Radiothérapie 14 suppl, 1 (2010) s198-s209.*

### 6. Satish G, William A, Stephanie J, Thomas C, Kikkeri N, *et al.*

Meeting the challenge of hematologic malignancies in sub-Saharan Africa. 2012; 119: 5078-5087.

### 7. Traoré CB, Coulibaly B, Mallé B, Kamaté B, KéitaML, Koumaré S *et al.*

Le cancer à Bamako de 2006 à 2010 : données du registre des cancers au Mali. *Rev. Afr. Pathol. Juin 2012 ; 11(1) :3-8.*

### 8. Nicole B et Julie B.

Pathologie lymphoïde : Les lymphomes et leurs diagnostics différentiels. *Sauramps Medical, 2014 : 17-200.*

**9. Méthodes d'étude en histologie.**[En ligne]

Disponible : [www.poly-prepas.com](http://www.poly-prepas.com)

Consulté le 18/12/2014.

**10. Anatomie et cytologie pathologiques, Créteil**

Les lymphomes ganglionnaires Immunohistochimie en pathologie tumorale  
16-03-13, P.4.

**11. Boulanger E.**

L'herpès virus humain 8 (HHV8): II. Rôle pathogène et sensibilité aux  
antiviraux. *Ann Biol Clin, Revues générales* 1999; 57(1): 19-28.

**12. Nicolas E.**

Le lymphome. [En ligne].

Disponible : [www.Onmeda.fr](http://www.Onmeda.fr)

Mise à jour le 27/11/2014.

**13. Ligue Suisse contre le cancer.**

Lymphome non hodgkinien. [En ligne].

Disponible : [www.planetesante.ch](http://www.planetesante.ch)

Consulté le 02/02/2015.

**14. Blasco H.**

Facteurs pharmacocinétiques et variabilité de réponse aux médicaments utilisés  
dans le traitement des lymphomes. *These Med ; Université de Toulouse* 2008,  
180p.

**15. Bordessoule D.**

[www.unilim.fr/médecine/fmc/hémato/dcem3/lymphom](http://www.unilim.fr/médecine/fmc/hémato/dcem3/lymphom)

**16. Felix R et Phillipe G.**

Classification histopathologique des lymphomes non hodgkiniens.

*Onco-hématologie guide pratique. Coll FMC 200 : p23.*

**17. Colonna P et Andrieu JM.**

Maladie de Hodgkin: Etat actuel. *Cancérol. Aujourd'hui; Paris* 2000, p59-69.

**18. Maiga O.**

Hémopathies malignes au Mali à propos de 73 cas.

*These Med, Bamako; 1983, n°4: 67p.*

**19. Kanté ML.**

Aspects épidémiologiques et immunohistochimiques des lymphomes au service d'anatomie et de cytologie pathologique au CHU du Point-G à propos de 20 cas.

*These Med, Bamako; 2013, 66p.*

**19. Küppers R, Dalla-Favera R.**

Mechanisms of chromosomal translocations in B cell lymphomas. *Oncogene. 2001;20(40):5580-5594.*

**21. Sandrine R, Jean-Marc N et Bertrand N.**

Entre pesticides et cancer, le lien est établi. [En ligne]

Disponible : [www.Larecherche.fr](http://www.Larecherche.fr).

Consulté le 03/02/2015.

**22. Jankovic M, Nussenzweig MC.**

Antigen receptor diversification and chromosome translocation.

*Nat Immunol.2007; 8(8):801-8.*

**23. Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecuit M.**

Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood. 2006; 107(8):303-44.*

**24. Klein E, Kiss LL, Klein G.**

Epstein-Barr virus infection in humans: from harmless to life endangering virus-lymphocyte interactions. *Oncogene.2007;26(9):1297-305.*

**25. Mancao C, Altmann M, Jungnickel B, Hammerschmidt W.**

Rescue of “crippled” germinal center B cells from apoptosis by Epstein-Barr virus. *Blood.2005;106(13):4339-44.*

**26. Kelly GL, Milner AE, Baldwin GS, Bell AL, Rickinson AB.**

Three restricted forms of Epstein-Barr virus latency counteracting apoptosis in c-myc-expressing Burkitt lymphoma cells. *Proc Natl Acad Sci U.S.A.* 2006;103(40):14935-40.

**27. Bazarbachi A, Ghez D, Lepelletier Y, et al.**

New therapeutic approaches for adult T-cell leukaemia. *Lancet Oncol.* 2004;5(11):664-72.

**28. Réseau d'hématologie du Limousin.**

Lymphomes malins. [En ligne].

Disponible : [www.hematolim.fr](http://www.hematolim.fr)

**29. Pr Gilles Salles.**

Les lymphomes malins, hodgkinien et non hodgkinien. *Octobre 2011.* [En ligne]

Disponible : [lyon-sud.univ-lyon1.fr](http://lyon-sud.univ-lyon1.fr)

**30. Moshous D, Pannetier C, Chasseval Rd R de, et al.**

Partial T and B lymphocyte immunodeficiency and predisposition to lymphoma in patients with hypomorphic mutations in Artrmis. *J Clin Invest.* 2003;111(3):381-387.

**31. Hill DA, Wang SS, Cerhan JR, et al.**

Risk of non-Hodgkin lymphoma (NHL) in relation to germline variation in DNA repair and related genes. *Blood.* 2006;108(9):3161-3167.

**32. Ekström-Smedby K.**

Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma-a review. *Acta Oncol* 2006;45:258-271.

**33. Isabelle E.**

Le lymphome, un cancer du sang difficile à dépister. [En ligne]

Disponible : [www.Francelymphomespoire.fr](http://www.Francelymphomespoire.fr)

Consulté le 10/12/2014.

**34. Thierry JM, Agnès LT, et al.**

Pathologie moléculaire des lymphomes diffus à grandes cellules B : intérêt diagnostique et pronostique pour l'histopathologiste. *Revue Francophone des Laboratoires* 2011 ;428 :57-64.

**35. Tchonko CBT.**

Aspects épidémiologiques et histologiques des lymphomes malins diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologie de l'institut national de recherche en santé publique (A propos de 240 cas). *These Med, Bamako; 2006, 87p.*

**36. Kikkeri N, Martine R, Leona A, Nina H, Valeria C, Emily R et al.**

Lymphomas in sub-Saharan Africa – what can we learn and how can we help in improving diagnosis, managing patients and fostering translational research? 2011 Blackwell Publishing Ltd, *British Journal of Hematology* 154: 696–703.

**37. Amos RM, Ephata E, Thomas H, German W, Juan C, Fatemeh , et al.**

Tanzanian malignant lymphomas: WHO classification, presentation, ploidy, proliferation and HIV/EBV association. *BMC Cancer* 2010, 10:344.

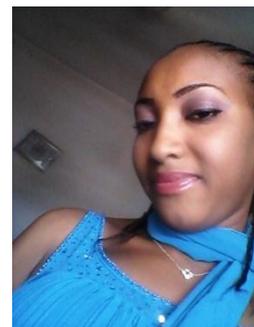
**38. N'gassa PP.**

Incidence et mortalité par cancer au Mali : données du registre du cancer de 1995 à 2004. *These Med ; Bamako 2006; 68p.*

## ANNEXES.

### FICHE SIGNALÉTIQUE

- 📌 **NOM :** COULIBALY
- 📌 **PRENOM :** Aminata
- 📌 **DATE DE NAISSANCE :** le 28 octobre 1989
- 📌 **TITRE DE LA THESE :** Aspects épidémiologiques et anatomopathologiques des lymphomes au service d'anatomie et cytologie pathologiques du CHU du Point G.
- 📌 **ANNEE UNIVERSITAIRE :** 2014-2015
- 📌 **PAYS D'ORIGINE :** Mali
- 📌 **LIEU DE SOUTENANCE :** Bamako
- 📌 **LIEU DE DEPOT :** Bibliothèque de la Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (**F.M.OS.**) de l'Université des Sciences, des Techniques et des Technologies de Bamako (**U.S.T.T-B**)
- 📌 **SECTEUR D'INTERET :** Anatomie et Cytologie Pathologiques, Oncologie, Hématologie, Santé publique.
- 📌 **RESUME :**



L'objectif de notre étude était de décrire les aspects histopathologiques et immunohistochimiques des lymphomes. Il s'agissait d'une étude rétrospective allant de Septembre 2008 à Avril 2011 dans le service d'Anatomie et Cytologie pathologiques du C.H.U. du Point G et étaient inclus dans étude les cas de lymphomes diagnostiqués par l'IHC en collaboration avec l'équipe du Pr Martine Rafael au C.H.U. du Kremlin Bicêtre.

Dans notre étude, 33 cas de lymphomes ont été diagnostiqués par l'IHC avec un âge moyen de survenue à  $44 \pm 16,53$  ans et des extrêmes de 20 et 78 ans. Nous avons noté une prédominance masculine.

Le mode expression clinique était peu précis, néanmoins les adénopathies/polyadénopathies ont représenté 66,7% suivi de l'atteinte de la moelle osseuse.

Les LNH ont représenté 90,9% de l'ensemble des lymphomes contre 9,1% pour les LH.

Les LNH à cellules B étaient majoritairement représentés avec 73,3% dans les LNH et une nette prédominance des sous-types DLBCL et LLC soit 18,2% chacun a été observée.

Il n'y avait que 3 types de LH (scléro-nodulaire, cellularité mixte, déplétion lymphocytaire) avec un effectif de 33,3% chacun.

**MOTS CLES :** Lymphome, histopathologie et immunohistochimie.

## SERMENT D'HIPPOCRATE

**En** présence des Maîtres de cette faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

**Je** donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

**Admise** à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

**Je** ne permettrai pas que des considérations de religion, de race, de parti ou de classe viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient. Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

**Même** sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

**Respectueuse** et reconnaissante envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

**Que** les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes condisciples si j'y manque.

**Je le Jure !**