

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2012

Thèse N° 173/12

CONFRONTATIONS ANATOMO-CLINIQUES DES LYMPHOMES DIFFUS A GRANDES CELLULES B (A propos de 58 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 25/12/2012

PAR

Mme. BENHAYOUNE KHADRAOUI KHADIJA

Née le 08 Octobre 1984 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Les lymphomes B diffus à grandes cellules - Centro-germinatif - Activé
Stade d'Ann Arbor - Chimiothérapie

JURY

Mme. BONO WAFAA.....	PRESIDENT
Professeur de Médecine interne	
Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	RAPPORTEUR
Professeur d'Anatomie pathologique	
M. OULDIM KARIM.....	} JUGES
Professeur agrégé de Génétique	
M. AMRANI HASSANI MONCEF.....	
Professeur agrégé de Hématologie	

LES ABREVIATIONS

ABC	activated B cell
ADP	adénopathie
AID	activationinduced- desaminase
ATM	ataxia telangiectasia mutated
BOM	biopsie ostéo-médullaire
CG	centro-germinatif
CRP	La protéine C réactive
EBV	Epstein Barr Virus
FISH	fluorescence in situ hybridation
FLIP	FLICE-like inhibitory protein-1
GELA	groupes d'étude des lymphomes de l'adulte
HTIC	hypertension intracranienne
Ig	Immunoglobulines
ILSG	L'International Lymphoma Study Group
IPI	Index de Pronostic International
IRM	imagerie par résonance magnétique
LBDG	lymphome B diffus à grandes cellules
LBIV	lymphome B intravasculaire
LBMP	lymphome B primitive du médiastin
LDH	Les lactate déshydrogénases
LM	Lymphome Malin
LNH	lymphomes non hodgkinien
MALT	Mucosa associated lymphoid tissue
NFS	numération formule sanguine
NK	Natural Killer
NOS	sans autre specification
OMS	Organisation Mondiale de Santé
ORL	otorhinolaryngologie
PCR	polymerase chain reaction
PET-scan	La tomographie par émission de positons
R-CHOP	Rituximab - Cyclophosphamide - Doxorubicine - Vincristine - Prédnisone
REAL	Revised European-American Lymphoma
SNC	système nerveux central
TDM	tomodensitométrie
USA	United States of America
VIH	Virus d'immunodéficience acquise
VS	vitesse de sédimentation

PLAN

Introduction	8
I- Introduction.....	9
II- Définition.....	11
III- Epidémiologie	13
A- Les statistiques de morbidité et de mortalité.....	13
B- L'incidence	13
MATERIELS ET METHODES.....	15
I- La fiche d'exploitation.....	16
II- Anatomie pathologique	20
1- Type de prélèvement	20
2- Histologie.....	20
3- Immunohistochimie.....	20
III- Prise en charge thérapeutique	24
IV- Suivi des patients.....	24
V- Méthodes statistiques.....	24
RESULTATS	25
A- Répartition selon l'âge.....	26
B- Répartition selon le sexe.....	27
C- Répartition selon la localisation.....	28
D- Répartition selon le sous type moléculaire	30
E- Répartition selon le stade d'Ann Arbor	32
F- Répartition selon le score IPI.....	33
G- Répartition selon l'évolution	34
H- Etude analytique.....	36
1- Association localisation/évolution.....	36
2- Association localisation/IPI	36

3- Association âge/évolution.....	36
4- Association âge/IPI	37
5- Association sous type moléculaire/évolution.....	37
6- Association sous type moléculaire/IPI	38
7- Association évolution/IPI	38
DISCUSSION	39
I- Classification	40
A- Classification des LNH	40
1- Historique de la classification des LNH.....	40
2- La classification OMS 2008 des LNH.....	44
B- classification des lymphomes B diffus à grandes cellules	46
1- lymphome B diffus à grandes cellules B [NOS]	48
a- clinique	48
b- histologie.....	54
c- immunohistochimie.....	61
d- Biologie moléculaire.....	67
2- le lymphome B primitif du médiastin.....	67
a- clinique	67
b- histologie.....	68
c- immunohistochimie.....	68
d- biologie moléculaire.....	69
3- le lymphome B cutané de type « jambe ».....	69
4- le lymphome B intravasculaire.....	72
5- le lymphome B diffus à grandes cellules riche en lymphocytes T/histiocytes	74
6- le lymphome B primitif du médiastin.....	75

7- le lymphome B diffus à grandes cellules de sujet âgé	76
8- le lymphome B diffus à grandes cellules associé à l'inflammation chronique	77
9- la granulomatose lymphomatoïde.....	78
10- le lymphome lymphoblastique.....	80
11- Le lymphome B diffus à grandes cellules sur lésions de maladie de Castleman HHV8+	81
12- Le lymphome primitif des séreuses.....	83
13- Lymphome B diffus à grandes cellules ALK positif	84
14- Le lymphome B intermédiaire entre le lymphome B diffus à grandes cellules et le lymphome de Burkitt.	85
15- Le lymphome B intermédiaire entre le lymphome B diffus à grandes cellules et la maladie de Hodgkin classique.....	87
II- Physiopathologie des lymphomes B diffus à grandes cellules	89
1- Le lymphome B diffus à grandes cellules de novo et secondaire..	89
2- Le lymphome B diffus à grandes cellules et transcriptome	90
3- Le lymphome B diffus à grandes cellules et génomique	91
4- Le lymphome B diffus à grandes cellules et MUM1.....	94
5- Le lymphome B diffus à grandes cellules et Bcl-6	94
6- Le lymphome B diffus à grandes cellules et biomarqueurs	95
7- Le lymphome b diffus à grandes cellules dans notre étude	97
III- Bilan d'extension et traitement.....	99
A- Bilan d'extension.....	99
1- Interrogatoire	99
2- Examen clinique	99

3- Bilan d'extension.....	100
a- Imagerie.....	100
b- Hémogramme.....	102
c- Biopsie ostéo-médullaire.....	103
d- Bilan hépatique.....	103
e- Ponction lombaire.....	103
4- Bilan d'évolutivité.....	103
5- Bilan du terrain et bilan pré-thérapeutique.....	104
B- Traitement.....	104
1- La chimiothérapie.....	104
a- Les protocoles.....	104
b- Les indications thérapeutiques.....	105
2- La radiothérapie.....	107
3- La chirurgie.....	108
4- Allogreffe.....	108
5- Evaluation de traitement.....	108
IV- Evolution et pronostic.....	109
A- Evolution.....	109
1- Extension.....	109
2- Rémission complète.....	109
3- Rémission partielle.....	109
4- Les échecs et les rechutes.....	110
5- La surveillance.....	111
B- Pronostic.....	112
1- Les facteurs anatomo-pathologiques.....	113
2- Les facteurs liés à la tumeur.....	114

	3- Les facteurs liés à l'hôte	116
	4- Le score IPI.....	117
	5- Autres facteurs pronostiques	120
CONCLUSION	121
RESUME	123
BIBLIOGRAPHIE	131

INTRODUCTION

I-Introduction

Le lymphome diffus à grandes cellules B est la variété la plus fréquente des lymphomes non hodgkiniens, il représente 30 à 40% des lymphomes non hodgkiniens de l'adulte. Il constitue un groupe hétérogène sur les plans cytologique, clinique et biologique. [1]

L'âge moyen de survenue se situe dans la 6^{ème} décennie mais peut se voir aussi chez l'enfant.

Les patients présentent souvent des masses tumorales uniques ou multiples, de croissance rapide au niveau des sites ganglionnaires ou extra-ganglionnaires. [1]

Bien que toutes ces tumeurs soient positives pour les marqueurs B : CD20, CD79a, il existe des sous groupes immuno-histochimiques constitués par des tumeurs positives pour Bcl6 et CD10 dit « cellules B des centres germinatifs » et des tumeurs avec un phénotype dit « non centre germinatif » exprimant le MUM1 et CD138. [2,3]

Outre les anomalies de Bcl-6, des anomalies de l'oncogène Bcl-2 sont présentes dans 20% des cas et seraient associées à un pronostic défavorable. [1, 4]

Notre travail s'intéresse aux aspects cliniques, morphologiques et immunohistochimiques des lymphomes diffus à grandes cellules B à travers une étude rétrospective portant sur 58 cas répertoriés au laboratoire d'anatomie pathologie du centre hospitalier universitaire Hassan II Fès entre les années 2009 et 2012.

C'est une étude essentiellement morphologique et immuno-histochimique où nous avons établi une classification moléculaire de ces tumeurs puis nous avons essayé de faire une comparaison pronostique des différents groupes de lymphome diffus à grandes cellules B.

Les objectifs du travail :

1. Etablir un profil épidémiologique des LNH B diffus à grandes cellules.
2. Préciser les caractéristiques cliniques, morphologiques, immunohistochimiques des lymphomes B diffus à grandes cellules.
3. Rechercher l'expression de CD10, Bcl6, MUM1 dans les cas de LNH à grandes cellules B pour établir une sous classification.
4. Etablir une corrélation anatomo-clinique des lymphomes diffus à grandes cellules B à la base des données immunohistochimiques.
5. Faire une comparaison pronostique dans les différents groupes des lymphomes diffus à grandes cellules B.

II – DEFINITION

Les lymphomes non hodgkiniens désignent des proliférations tumorales dérivées des lymphocytes B ou T ou NK (Naturel Killer), à différents stades de différenciation ou d'activation. L'entité anatomo-clinique définie comme « lymphomes diffus à grandes cellules B » (LBDG) est une prolifération clonale de lymphocytes B matures à évolution spontanée agressive et constitue un ensemble de tumeurs très hétérogènes sur le plan morphologique, biologique et clinique [1].

Sur le plan morphologique, le LBDG est caractérisé par une prolifération diffuse de cellules lymphoïdes de grande taille (le noyau mesure plus de deux fois la taille d'un lymphocyte normal), dont il existe plusieurs variantes cytologiques appelées centroblastique, à noyau multilobé, immunoblastique, anaplasique ou encore riche en histiocytes et lymphocytes T.

Sur le plan immunologique, les cellules tumorales des LBDG expriment les marqueurs B tels que le CD19, CD20, CD22, CD79a et les immunoglobulines de surface et/ou intracytoplasmique de type IgM, IgG et plus rarement IgA. Une expression de CD5 et de CD10 est détectée respectivement dans 10% et 25-50% des cas. Une expression de la protéine Bcl-2 est détectée dans 30 à 50% des cas. Un réarrangement clonal des gènes de la chaîne lourde et légère des immunoglobulines est détecté dans la majorité des cas.

L'anomalie moléculaire la plus fréquemment détectée dans LGCB est le réarrangement du gène LAZ3/Bcl-6, situé en 3q27, qui est observé dans 30 à 40% des LBDG. Le gène Bcl-6 code pour un facteur de transcription appartenant à une famille de protéines à doigt de Zinc. La protéine Bcl-6 est normalement exprimée par les cellules B du centre germinatif des follicules lymphoïdes et dans une sous-population de lymphocytes CD4+ du centre germinatif et des zones interfolliculaires. Elle joue un rôle majeur dans la formation du centre germinatif et

son extinction semble nécessaire pour la différenciation des cellules du centre germinatif (centrocytes) en plasmocytes.^[1, 5, 6]

Indépendamment des translocations, il a été montré récemment que les mutations somatiques des régions régulatrices pouvaient déréguler l'expression du gène Bcl-6 dans LBDG. ^[1]

Le réarrangement de l'oncogène Bcl-2 en rapport avec une translocation t(14,18) est observée dans près de 20% des LBDG. Le gène Bcl-2 code pour une protéine inhibant l'apoptose. Des mutations du gène suppresseur de tumeur P53 sont observées dans 20% des LBDG et petit pourcentage de LBDG présente un réarrangement et/ou des mutations du gène C-MYC. ^[1, 7, 8]

Les LBDG peuvent être primitifs ou se développer durant l'évolution d'un lymphome moins agressif :

- LLC-B (syndrome de Richter)
- Lymphome folliculaire
- Lymphome de la zone marginale

Ces LBDG secondaires ont une évolution habituellement plus péjorative ^[9].

III- épidémiologie

A- Les statistiques de morbidité et mortalité

Les lymphomes non hodgkiniens représentent une maladie fréquente dans les pays développés, où ils sont responsables de 3 à 5 % des décès par cancer et de près de 1 % du total de décès, quelle qu'en soit la cause [1, 10]. Selon des données françaises [1, 11], ils occupent la 6^{ème} place par l'incidence chez l'homme et la 8^{ème} chez la femme et se situent au 10^{ème} rang pour la mortalité chez l'homme, au 6^{ème} chez la femme.

L'incidence de tous les néoplasmes lymphoïdes est, aux États-Unis, de 33,65 cas/100 000 habitants/an, celle des néoplasies lymphocytaires B de 26,13 cas/100 000 habitants/an et celle des lymphomes diffus à grandes cellules de 7,14 nouveaux cas/100 000 habitants/an.

Les lymphomes diffus à grandes cellules B représentent de loin la néoplasie lymphoïde la plus fréquente devant le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique. Ils sont également plus fréquents que la leucémie myéloïde aiguë. [1, 12]

B-L'incidence

L'incidence globale des lymphomes a augmenté de façon importante entre les années 1950 et 1990. Au cours de la période de 1985 à 1992, une étude européenne [1, 13] a montré que l'augmentation était de 4,2 %/an ; 4,8 % chez l'homme et 3,4 % chez la femme. La même augmentation était observée aux États-Unis et on peut considérer qu'entre 1970 et 1990, l'augmentation a été de 50 % [1, 12].

En ce qui concerne plus précisément l'incidence des LBDG, l'étude européenne avait montré que l'augmentation d'incidence était l'apanage des femmes (3 % par an), tandis que celle-ci restait stable chez les hommes. L'analyse des registres

américains montre même une diminution de fréquence des lymphomes diffus à grandes cellules de 0,46 % durant la période 1992-2001.

Aux États-Unis, l'incidence n'est pas significativement différente selon l'origine ethnique (Américains d'origine européenne, noire ou asiatique). L'incidence des LBDG est plus élevée chez l'homme que chez la femme (ratio de 1,6/1). Elle augmente nettement avec l'âge. [1, 12]

Sur le registre des cancers de Casablanca, l'incidence des LNH a augmenté au fil des années. Elle a passé de 5.4/an/100000h en 2005 à 7.7/an/100000h en 2007. Ils représentaient 6.2% au total des cancers dont 50.1% sont des lymphomes B diffus à grandes cellules.

A Rabat, l'incidence des LNH est de 6.1/100000habitant, dont le LBDG représente 43.6%.

Sur le registre des cancers de Fès, le LBDG représente 51.3% des LNH. Il touche les différentes tranches d'âge avec une nette prédominance masculine, sex-ratio H/F=2.25.

Dans cette série, l'âge médian de survenue était de 47.7ans, avec une légère prédominance masculine (sex ratio =1.07).

MATERIELS ET METHODES

Ce travail s'intéresse aux aspects cliniques, morphologiques, immunohistochimiques et pronostiques des LBDG.

Son but est d'établir une étude descriptive des LBDG en détaillant leurs particularités histologiques, immunohistochimiques tout en soulignant l'intérêt du profil immunohistochimique dans le pronostic de ces lymphomes.

I- Matériels et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 58 cas de LBDG répertoriés au laboratoire d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire Hassan II Fès durant une période de 4ans allant de l'année 2009 à l'année 2012.

Le travail a consisté au recueil des données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques des patients atteints de LBDG dont le diagnostic a été retenu sur les caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques.

Une étude immunohistochimique a été aussi réalisée. Puis on a essayé d'établir une corrélation entre les différents facteurs histopronostiques de ces lymphomes.

Nous avons répertorié un certain nombre de données sur une fiche de saisie, à partir du dossier médical des patients.

1- La fiche d'exploitation

N°d'anapath IP..... N°d'ordre.....

I- Identité :

1- Nom :Prénom :.....

2- Age :.....

3- Sexe : F M

II- Antécédents :

4- Médicaux :

- Infectieux :

- Hépatite C : oui? non? non précisé?
- Hélicobacter-pylori : oui non non précisé
- EBV : oui non non précisé
- HTLV-1 : oui non non précisé
- HIV : oui non non précisé

- Immunologique :

- Déficit congénital : oui? non? non précisé?
- Maladies dysimmunitaires : oui non non précisé

- Autres :

5- Chirurgicaux :.....

6- Gynéco-obstétricaux :

- Prise de contraception orale : oui? non ?

7- Examen physique :

- Localisation :

- Adénopathies superficielles :

- Cervicales : taille (cm) :..... Nbre :..... uni bil
- Sus-clav : taille (cm) :..... Nbre :..... uni bil
- Axillaires : taille (cm) :..... Nbre :..... uni bil
- Inguinales : taille (cm) :..... Nbre :..... uni bil
- Abdominales : taille (cm) :..... Nbre :..... uni bil

- SPMG : oui non

- HPMG : oui non

- Atteinte amygdalienne : oui? non?

- Atteinte pulmonaire : oui? non?

- Autre atteinte :.....

III- Etude paraclinique :

8- Bilan d'extension :

- Radiologique : stade
 - Rx de thorax : ADP médiast opacité parenchym hilare
 - Echo abd : APD prof HMG SMG ascite
 Epaissement digestif? masse abdominale?
 - TDM thoracique : ADP médiast nodules
 - TDM abd : ADP prof? ascite ? épaissement digestif?
 HMG SMG nodule envahissem
- Histologique :
 - Biopsie : GGn? digestive? os? masse?
 - Immunomarquage :
 - BOM : envahissem normale

9- Bilan pré-thérapeutique :

LE SCORE OMS

0 : Absence de symptôme

1 : Sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale.

2: Sujet alité moins de 50 % de la journée

3: Sujet alité plus de 50 % de la journée

4: Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens.

IPI

- Ø L'âge supérieur à 60ans.
- Ø Le stade clinique (III ou IV).
- Ø Un index de performance (égal ou supérieur à 2).
- Ø Un taux de LDH élevé.
- Ø L'atteinte d'au moins de deux sites extra-nodaux.

IPI	Risque	Survie à 5 ans
Nombre de facteurs		
0-1	Faible	73%
2	Intermédiaire faible	51%
3	Intermédiaire haut	43%
4-5	Haut	26%

IV- Stratification :

Ann ARBOR

Mushoff :

V- Traitement :

- Protocole : R-CHOP
CHOP
COP
- Nombre de cures : 8cures
6cures
4cures
- Entretien : CHOP/ 3mois
Rituximab 1mois/2

VI- Suivi et recul

Décès : oui :joursmoisans.
non

	clinique	biologique	radiologique
4mois	Amélioration Stable aggravation	Amélioration Stable aggravation	Amélioration Stable aggravation
6mois	Amélioration Stable aggravation	Amélioration Stable aggravation	Amélioration Stable aggravation
8mois	Amélioration Stable aggravation	Amélioration Stable aggravation	Amélioration Stable aggravation
1an	Amélioration Stable aggravation	Amélioration Stable aggravation	Amélioration Stable aggravation
2ans	Amélioration Stable aggravation	Amélioration Stable aggravation	Amélioration Stable aggravation

II- Anatomie pathologique

1. Type de prélèvement

Les biopsies étaient jugées contributives lorsqu'elles faisaient évoquer le diagnostic ou confirmer le diagnostic de LBDG.

2. Histologie

Technique

- Fixation au formol à 10%, déshydratation dans des bains successifs d'Ethanol, imprégnation par le toluène et la paraffine.
- Inclusion dans un bloc de paraffine.
- Coupe de 5 μ .
- Coloration à l'hématoxyline éosine safran.
- Etude au microscope optique.

3. Immunohistochimie

Technique

Le panel d'anticorps utilisés (tableau 1)

A visée diagnostique

- CD20
- CD79a
- Ki67.
- PS100.
- Mélan A.
- EMA.
- Bcl-2.
- CD138.

- ALK.
- LMP1.
- CKAE1/AE3.

Pour la classification immunophénotypique : lymphome B du centre germinatif (CG)/ lymphome B de type activé (ABC), on a utilisé l'algorithme immunohistochimique de Hans basé sur l'expression de CD10, Bcl-6 et MUM1.

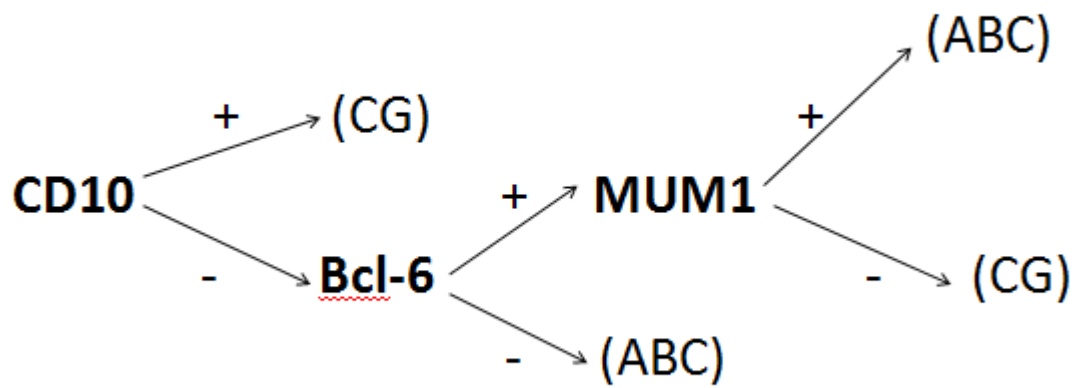


Fig. 1 : algorithme immunohistochimique de Hans

Tableau 1 : les anticorps utilisés dans notre étude et leurs principales réactivités cellulaires.

Antigène de différenciation cellulaire	Anticorps (clone) laboratoire	Principale réactivité cellulaire	Intérêt en hématologie
CD20	L26	Cellules B excepté les pré-B et les plasmocytes	LNH B
CD79a	JCB117	Cellules B, y compris les plasmocytes	LNH B, leucémie lymphoblastique T
Bcl-6	PG-B6p	Cellules B du centre germinatif	LBDG, lymphome folliculaire
MUM1	MUM1p	Cellules B post centre germinatif, plasmocytes, cellules T activées	Transition des cellules B du CG en immunoblastes et en plasmocytes.
CD10	56C6	Cellules B du centre folliculaire, cellules lymphoïdes précurseurs granulocytes	Lymphome folliculaire. Lymphome de Burkitt Lymphome lymphoblastique B
Ki67	MIB1	Cellules en cycle	Indice de prolifération
PS100	S100	Cellule nerveuse, mélanique, dendritique.	Tumeur des cellules histiocytaires et dendritiques.

Mélan A	A 103	Cellules mélaniques de la peau, la rétine. Carcinome de la surrenale, angiomyolipome.	Intérêt dans le diagnostic différentiel
EMA	E29	Cellules épithéliales, certaines cellules lymphomateuses .	Certains lymphomes.
Bcl-2	124	Majorité des cellules B et T excepté les cellules réactionnelles du centre clair folliculaire.	Surexprimé dans les tumeurs hématopoiétiques malignes et dans d'autres tumeurs malignes. C'est un facteur de mauvais pronostic.
CD138	MI15	Plasmocytes, cellules épithéliales	LNHB à différenciation plasmocytaire, plasmocytome.
ALK	ALK1	SNC, cellules exprimant le gène NPM-ALK, créé par la translocation t(2 ;5)	Lymphome à grandes cellules anaplasique.
LPM1	CB1-4	Cellules infectées par l'EBV	Hodgkin, LNHB des immunodéprimés, certains lymphome T ou NK.
CKAE1/AE3	AE1/AE3	Les cellules épithéliales	Diagnostic différentiel

L'étude immunohistochimique a été réalisée à l'aide de l'automate Ventana Benchmark.

Un démasquage antigénique à la chaleur dans un tampon citrate PH=6.

Révélation des anticorps par une technique d'immunoperoxidase indirecte basée sur le complexe streptavidine.

III- La prise en charge thérapeutique

La chimiothérapie

- Les protocoles utilisés : R-CHOP, R-ICE, RESHP.
- Le nombre de cures : 4cures, 6cures, 8cures.

La radiothérapie

La chirurgie

IV- Le suivi des patients :

- Rémission complète.
- Rechute.
- Progression de la maladie.
- Décès.
- Evolution en cours.

V- Méthodes statistiques

L'analyse statistique de nos données est effectuée en utilisant le logiciel Epi-Info et SPSS. Cette étude a eu lieu au niveau du laboratoire d'épidémiologie et de recherche par le Pr. Nejjari, avec l'aide de Dr. Salia Keita, que nous remercions tous.

RESULTATS

A-répartition selon l'âge

L'âge de nos patients allait de 16 à 96ans avec un âge moyen de 47.71ans (+/-19.19).

Dans notre série, nous avons identifié deux tranches d'âge dont la fréquence de survenue de LBDG est variable : 41.4% de nos patients étaient âgés entre 16 et 40ans, 58.6% avaient plus de 40 ans.

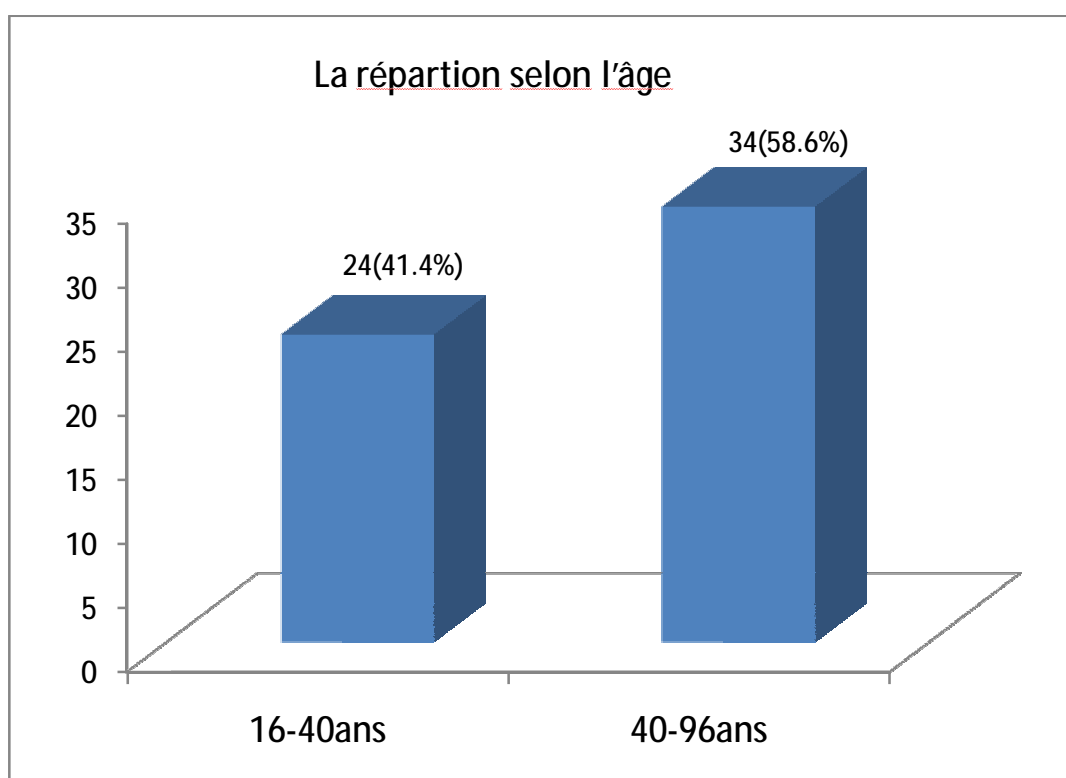


Fig. 2 : La répartition des LBDG selon les tranches d'âges.

B-répartition selon le sexe

La population analysée montre une prédominance masculine. 51.7% des patients étaient de sexe masculin et 48.3% étaient de sexe féminin soit un sex-ratio de 1.07.

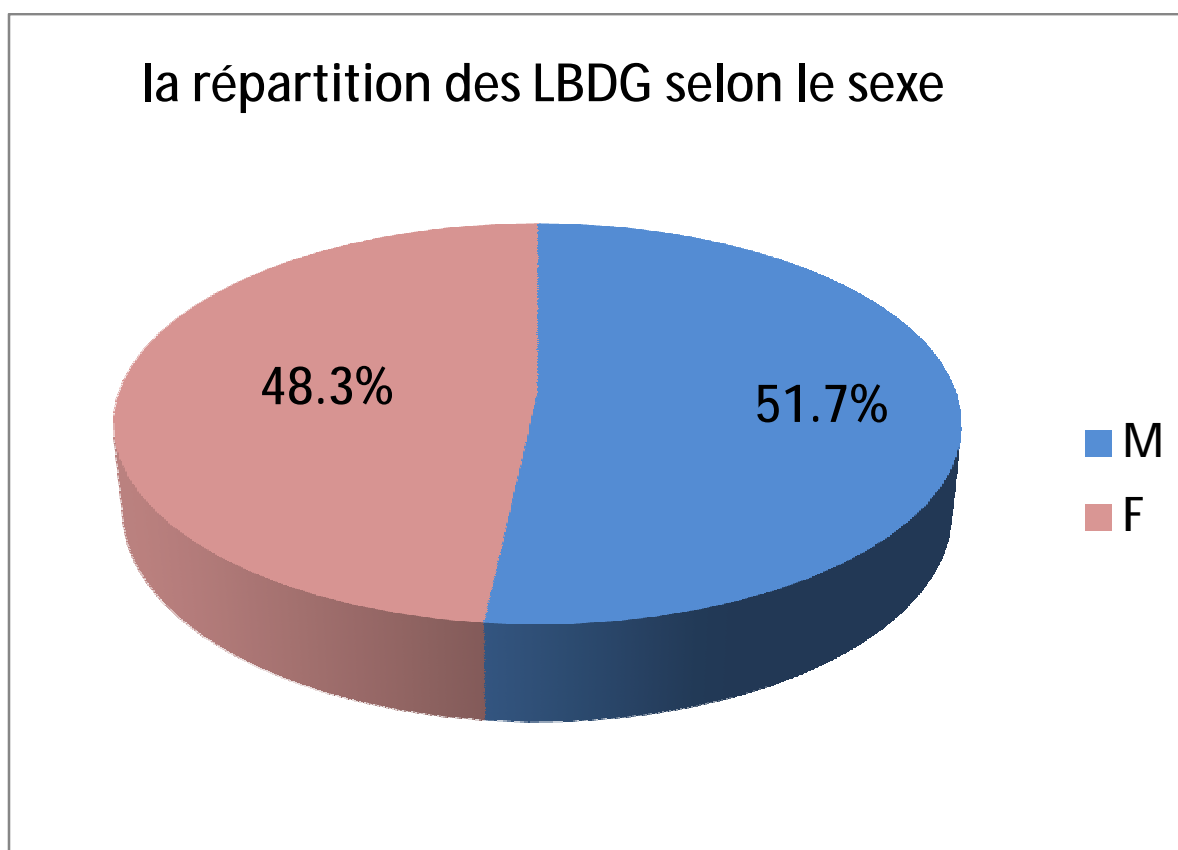


Fig. 3 : La répartition des LBDG selon le sexe.

C-répartition selon la localisation

Dans notre série, le LGBD était de localisation ganglionnaire dans 25.9% des cas (n=15), alors que les localisations extra-ganglionnaires étaient notées dans 74.1% des cas (n=43). Ces derniers cas sont partagés en :

- 20.7% des cas (n=12) au niveau de tube digestif, comprenant les localisations gastriques et coliques essentiellement.
- 17.2% des cas (n=10) au niveau du thorax, y compris les localisations médiastinales et pleurales.
- 13.8% des cas (n=8) au niveau de la peau.
- 8.6% des cas (n=5) sont de localisation médullaire.
- 6.9% des cas (n=4) sont au niveau de la sphère ORL.
- 3.4% des cas (n=2) sont localisés au niveau du SNC.
- 1.7% des cas (n=1) sont localisés au niveau de l'orbite.
- 1.7% des cas (n=1) sont localisés au niveau du rein.

Au niveau de tube digestif on a noté 20.7% des cas (n=12), dont nous avons distingué 7 cas de localisation gastrique, 4 cas localisés au niveau du colon, un cas au niveau du foie, et un cas a été diagnostiqué au niveau de la rate.

17.2% des cas ont été diagnostiqués au niveau du thorax, dont 5 cas étaient au niveau du médiastin, 2 cas étaient de localisation bronchique, 2 cas étaient diagnostiqués au niveau de la paroi thoracique et 1 cas était de localisation pulmonaire.

La sphère ORL a été constatée dans 6.9% des dont 3 cas étaient localisés au niveau du cavum et 1 cas de localisation amygdalienne.

La répartition des LBDG extra-ganglionnaires

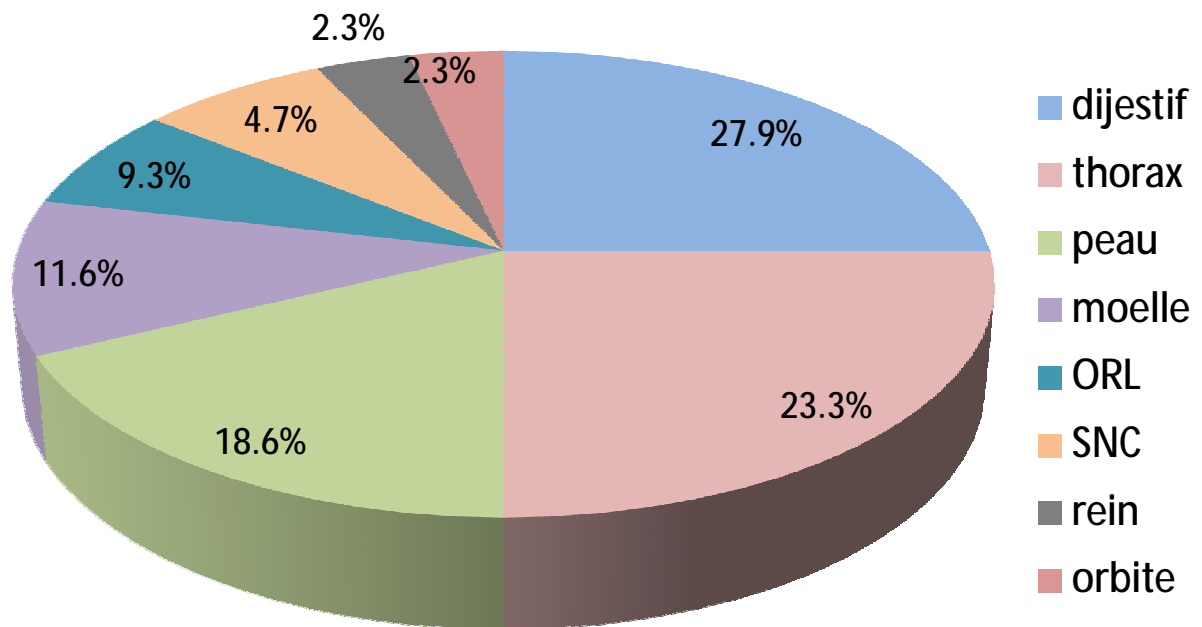


Fig. 4 : La répartition des LBDG extra-ganglionnaires

D-répartition selon le sous type moléculaire

Dans notre série 31 des cas qui ont bénéficié d'une étude immunohistochimique par les anticorps B-cl6, MUM1 et CD10, afin d'étayer le sous type moléculaire de ces lymphomes.

En se basant sur l'algorithme immunohistochimique de Hans, le LBDG de type activé [ABC] était le sous type moléculaire le plus fréquent dans notre série, avec un pourcentage de 90.3% (n=28). Le LBDG de type centro-germinatif [CG] ne représente que 9.7% (n=3).

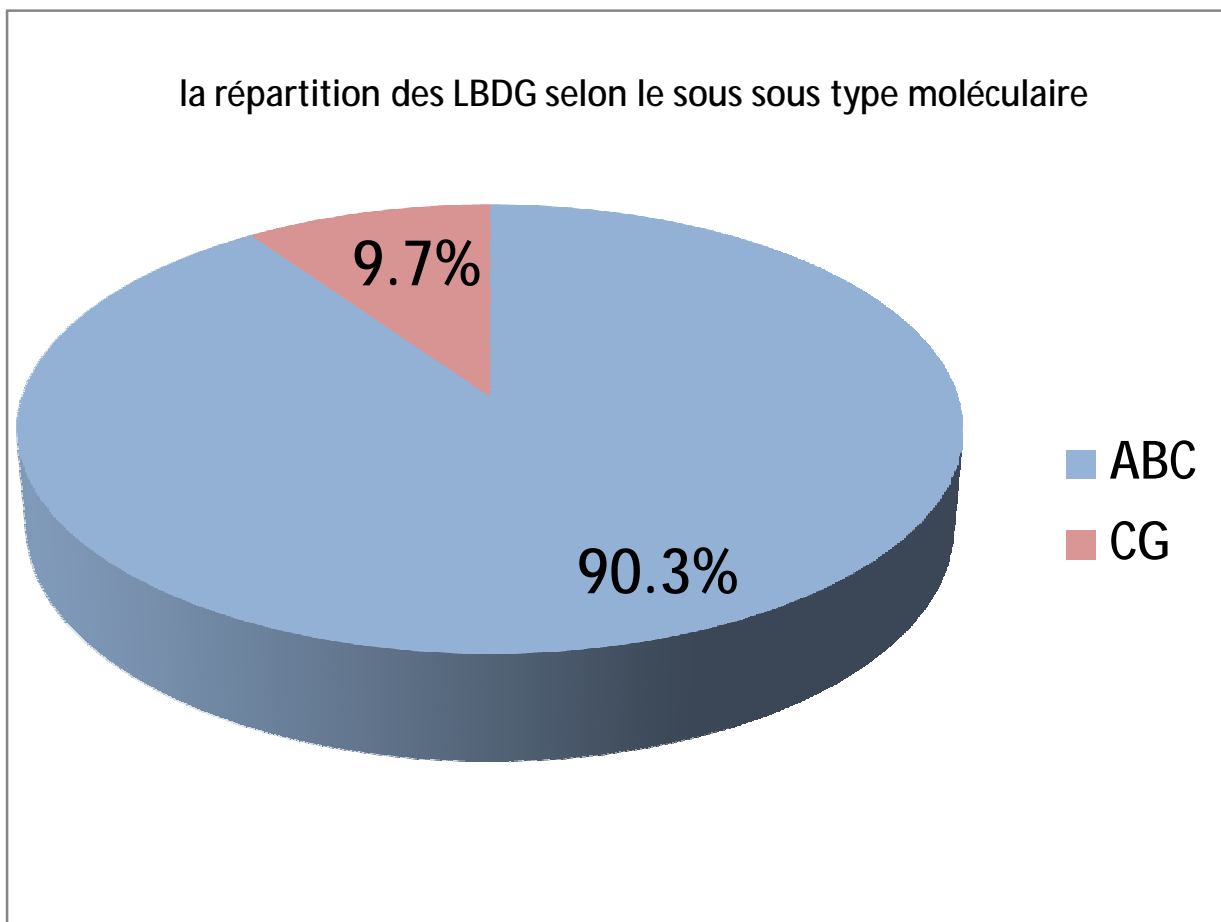


Fig. 5 : La répartition des LBDG selon le sous type moléculaire.

Le LBDG de phénotype activé [ABC] était de localisation ganglionnaire dans 17.9% des cas. Les autres localisations étaient réparties de la manière suivante :

- 25% (n=7) des cas sont de localisations digestives.
- 25% (n=7) des cas sont diagnostiqués au niveau du thorax.
- 10.7% (n=3) des cas sont de localisation médullaire.
- 7.1% (n=2) des cas sont au niveau de la peau.
- 7.1% (n=2) des cas sont localisés au niveau de la sphère ORL.
- 1 cas a été diagnostiqué au niveau du SNC.
- 1 cas a été diagnostiqué au niveau du rein.

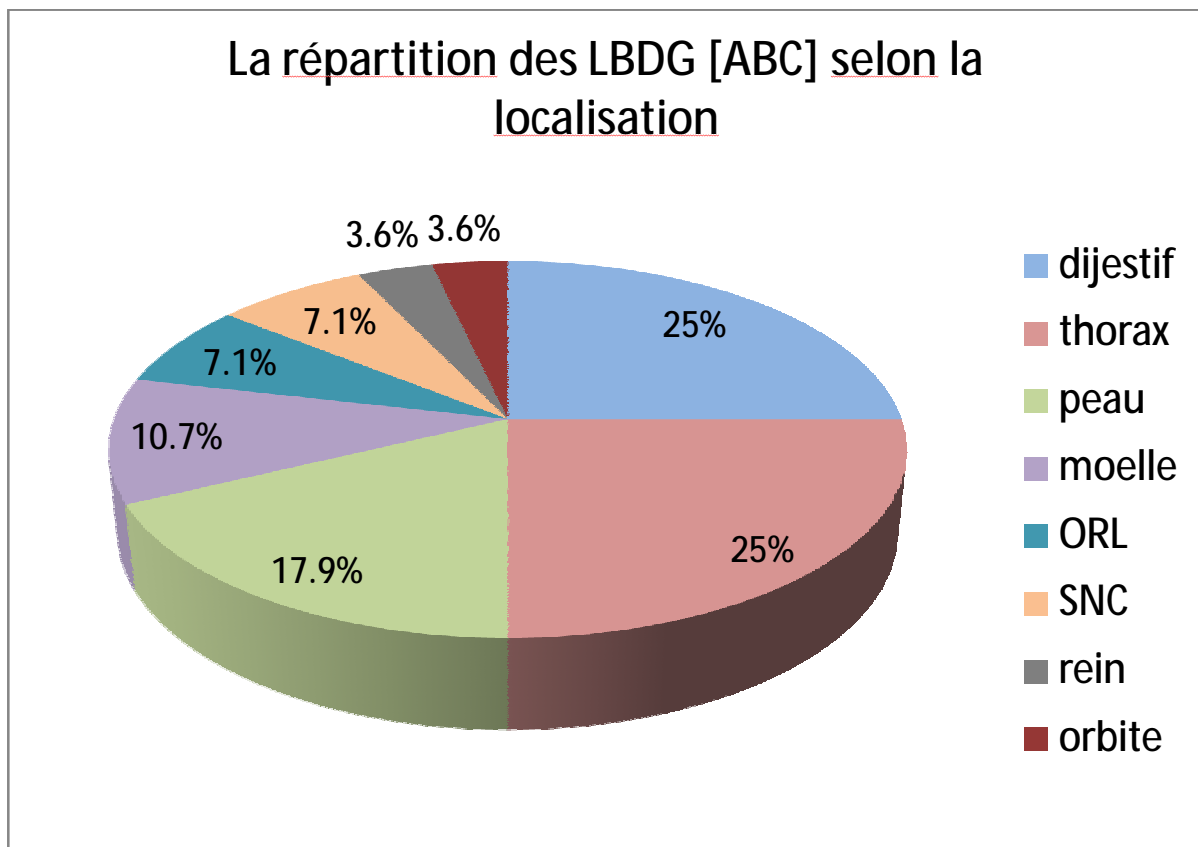


Fig. 6 : La répartition des LBDG [ABC] selon la localisation.

Le LBDG de phénotype centro-germinatif [CG] n'a été diagnostiqué que dans trois cas : 1 cas au niveau ganglionnaire, 1 cas au niveau de la moelle et 1 cas au niveau de la peau.

E-répartition selon le stade d'Ann Arbor

La détermination du stade clinique a été établie pour les 58 malades, selon les stades d'Ann-Arbor, dont la répartition est la suivante :

- Stade IB : 7 cas.
- Stade IIB : 3 cas.
- Stade IIIB : 2 cas.
- Stade IVB : 41 cas.
- Les stades localisés (I, II) : 18.9% des cas (n=10).
- Les stades disséminés (III, IV) : 81.2% des cas (n=43).

Les signes d'évolutivité cliniques étaient présents chez tous nos malades.

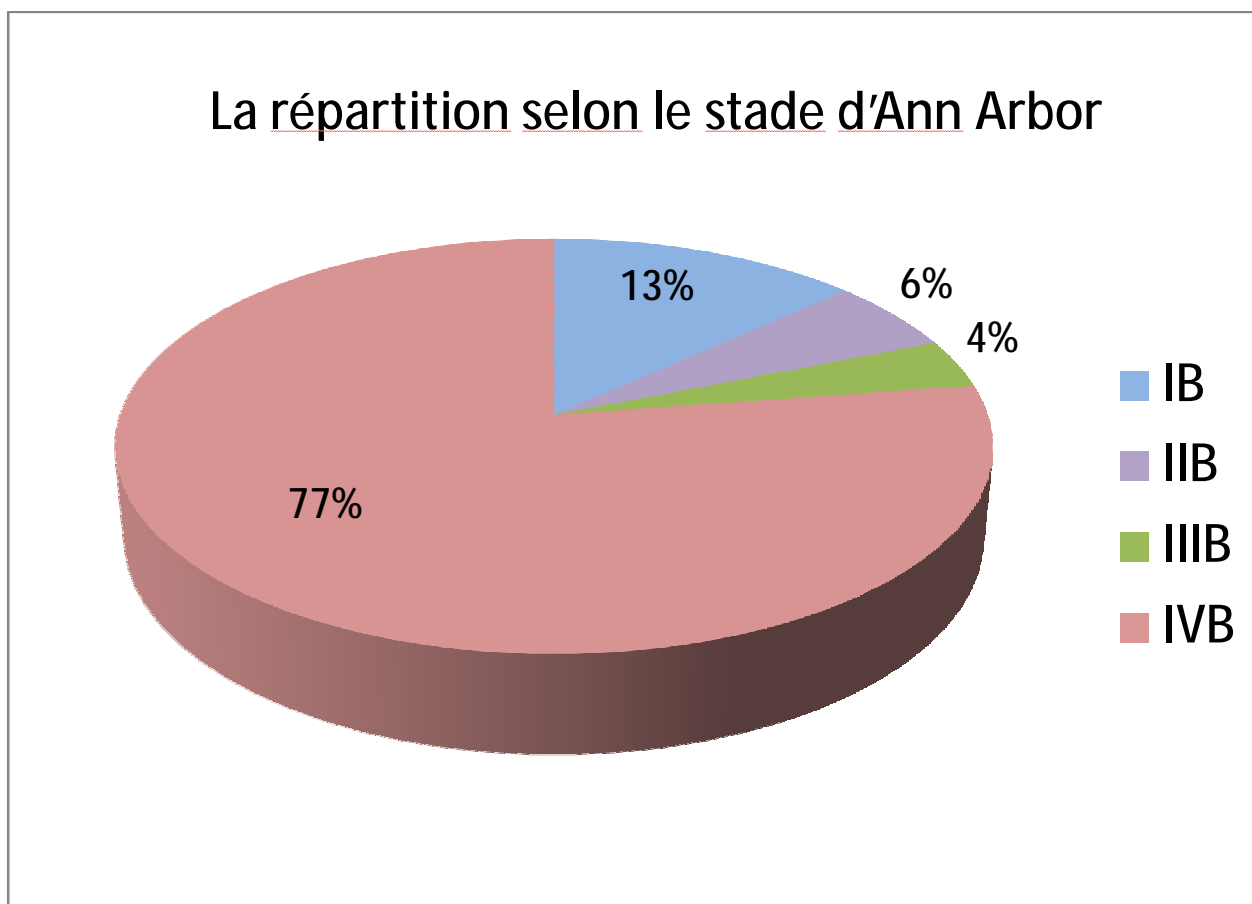


Fig. 7 : La répartition selon le stade d'Ann Arbor.

F-répartition selon le score IPI

Le score IPI a été déterminé chez 51 patients.

- Score 0 : 2 cas.
- Score 1 : 10 cas.
- Score 2 : 14 cas.
- Score 3 : 17 cas.
- Score 4 : 8 cas.
- Score 5 : 0 cas.

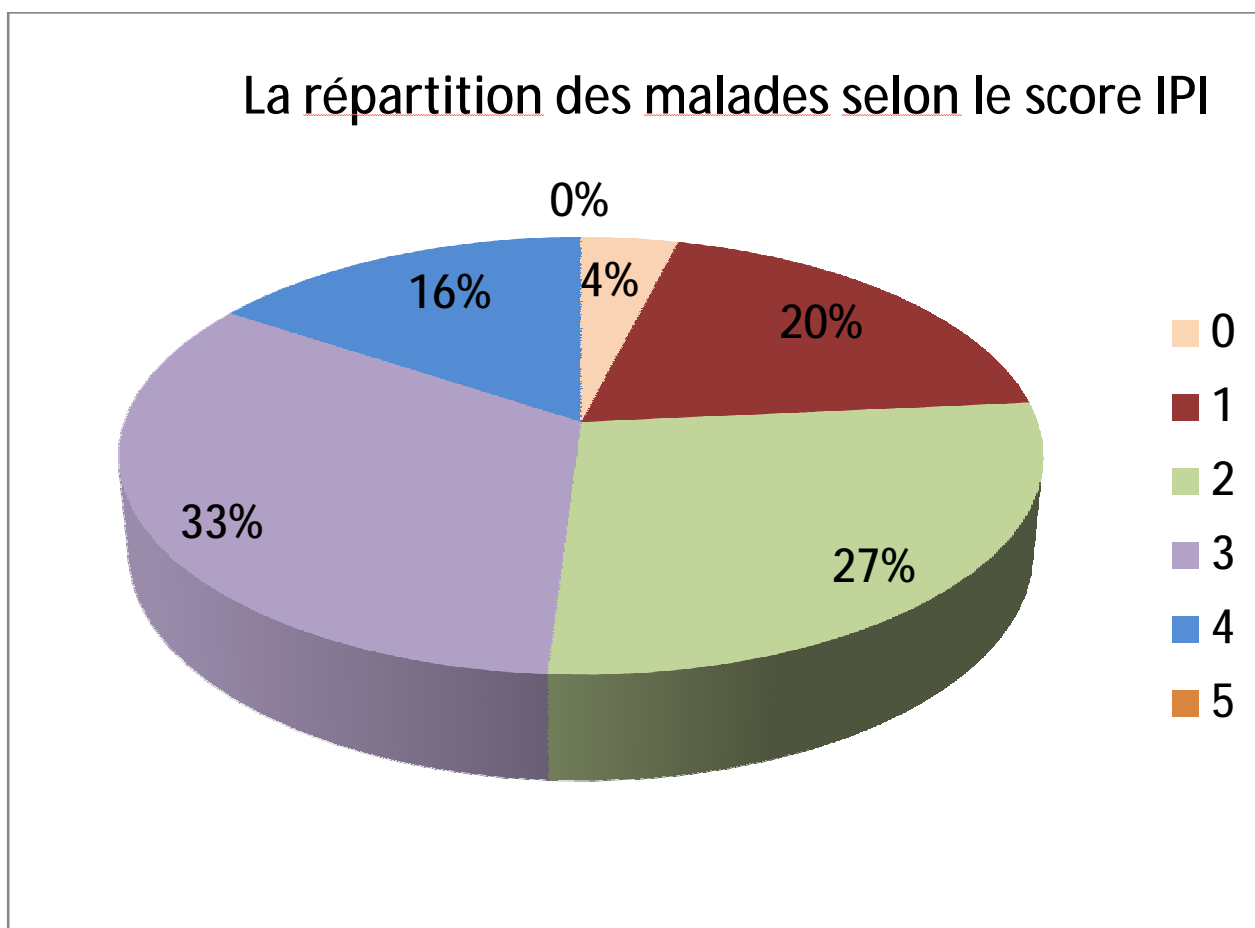


Fig. 8 : La répartition des malades selon le score IPI.

G-répartition selon l'évolution

Le suivi des patients a nécessité une surveillance clinique, biologique et radiologique.

Dans notre série, tous les patients étaient suivis régulièrement sauf un cas qui est perdu de vue. Ils ont bénéficié d'une surveillance clinico-biologique chaque 3 mois et scanographique chaque 6 mois pendant la première année. Puis une surveillance clinico-biologique chaque 6 mois et scanographique annuelle en dehors des rechutes. En cas des rechutes ou de progression, le rythme de surveillance devient rapproché (chaque 3 mois).

La réponse thérapeutique des patients est précisée immédiatement après la fin des cures de la chimiothérapie.

- L'évolution était favorable pour 19 cas, puisque 38.8% étaient en rémission complète.
- 26.5% des patients ont décédés (n=13).
- 26.5% des patients étaient en cours de traitement (n=13).
- 6.1% de cas de progression ont été notés (n=3).
- 1 patient a été perdu de vue (2%).

La répartition des malades selon l'évolution

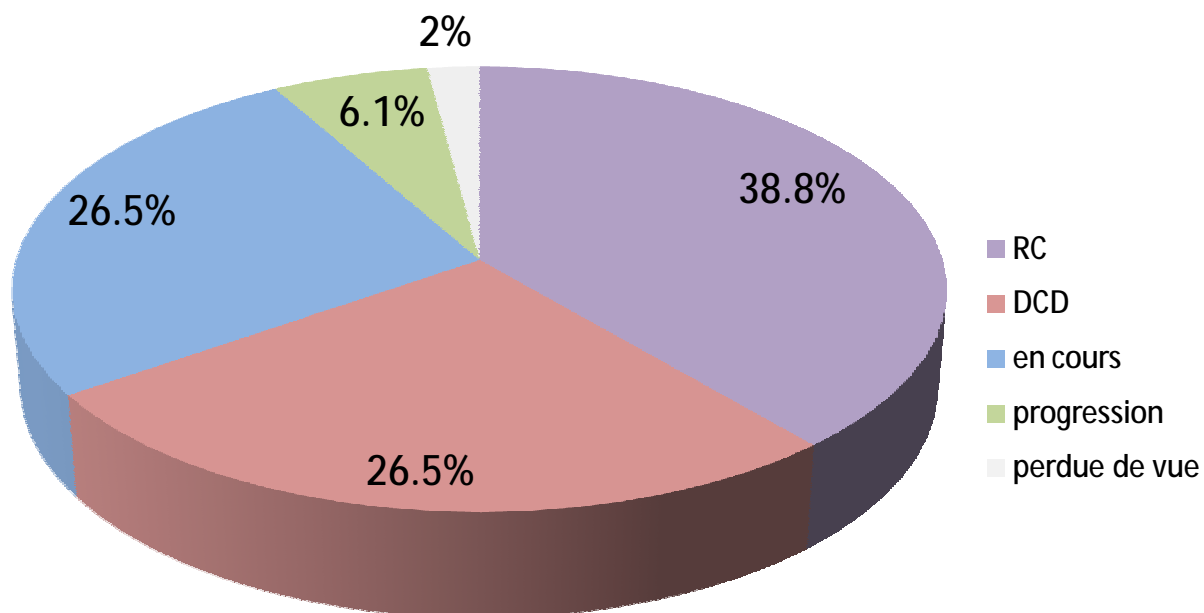


Fig. 9 : La répartition des malades selon l'évolution

H- étude analytique

1- Association localisation/évolution

Localisation	Défavorable	Favorable
ganglionnaire	43.8%	56.3%
Extra-ganglionnaire	43.9%	56.1%

Selon le test exact de Fisher, il n'existe pas d'association entre la localisation et l'évolution des malades ($p=0.61$ non significatif).

2- Association localisation/IPI

Localisation	Bas (0,1,2)	Elevé (3,4,5)
ganglionnaire	50%	50%
Extra-ganglionnaire	52.9%	47.1%

Selon le test exact de Fisher, il n'existe pas d'association entre la localisation et le score IPI ($p=0.5$).

3- Association âge/évolution

Age	défavorable	Favorable
16-40ans	28%	72%
40-69ans	56.3%	43.8%

Les patients en rémission complète et qui sont en cours de traitement ont été considérés comme des patients ayant une évolution favorable et ceux qui ont décédé et qui ont en progression, ils ont été considérés comme des patients ayant une évolution défavorable.

Selon le test exact de Fisher, il existe une association significative entre l'âge et l'évolution des malades ($p=0.03$).

4- Association âge/IPI

Age	Bas (0,1,2)	Elevé (3,4)
16-40ans	64%	36%
40-96ans	40%	60%

Selon le test exact de Fisher, il existe une association significative entre l'âge et le score IPI ($p=0.06$).

5- Association sous type moléculaire/évolution

Sous type moléculaire	défavorable	favorable
ABC	42.9%	57.1%
CG	33.3%	66.7%

Selon le test exact de Fisher, il n'existe pas d'association entre le sous type moléculaire et l'évolution ($p=0.62$), mais on constate que le phénotype [CG] a tendance à une meilleure évolution.

6- Association sous type moléculaire/IPI

Le sous type moléculaire	Bas (0,1,2)	Elevé (3,4)
ABC	42.9%	57.1%
CG	100%	0%

Selon le test exact de Fisher, il n'existe pas d'association entre le sous type moléculaire et le score IPI ($p=0.1$), mais on remarque que tous les patients porteurs d'un sous-type [CG] ont un score IPI bas.

7- Association évolution/IPI

IPI	favorable	défavorable
Bas (0, 1,2)	25.9%	74.1%
Elevé (3, 4)	55.6%	44.4%

Selon le test exact de Fisher, il y a une association significative entre l'évolution et l'IPI ($p= 0.02$)

DISCUSSION

I – CLASSIFICATION

A – classification des LNH

1- L'historique de la classification des lymphomes

Rudolf Virchow a décrit le premier les leucémies en 1845^[14,15], il a utilisé ensuite le terme lymphosarcome pour la première fois en 1863, mais c'est Théodore Billroth qui a proposé le terme de lymphome malin en 1871, peu de temps auparavant Sir Thomas Hodgkin en 1832 avait décrit un syndrome caractérisé par le développement d'adénopathies à qui son nom sera donné ultérieurement.

Le terme de lymphome, à la fin du 19^{ème} siècle et au début du 20^{ème} siècle, a désigné des tumeurs essentiellement ganglionnaires et spléniques. Beaucoup de ces tumeurs sont considérées comme provenant de la prolifération des cellules du système réticulo-endothélial décrit par Aschoff. D'où les termes successifs de réticulosarcome, de sarcome rétothélial, de réticulose maligne, puis de lymphome histiocytaire.

La classification utilisée avant 1965 a distingué le réticulosarcome, le lymphosarcome, le lymphoréticulosarcome et les lymphomes folliculaires, à côté de la maladie de Hodgkin.

En fait, c'est en 1965 que la première classification ayant vraiment une valeur pronostique est proposée par Henry Rappaport aux USA. Mais rapidement en raison des progrès réalisés dans la connaissance du système lymphoïde et de l'immunité, les bases justifiant la terminologie utilisée (lymphocytaire bien ou peu différencié, histiocytaire bien ou peu différencié) sont remises en cause.

En 1973, deux équipes ont proposé chacune une classification basée sur des données plus récentes ^[14,16,17]. Toutes les variétés des lymphomes dans ces classifications reconnaissent une origine lymphoïde. La notion de transformation des petits lymphocytes en grandes cellules au métabolisme actif, les immunoblastes,

a expliqué l'existence des lymphomes à grandes cellules. Ces deux équipes sont celles de Karl Lennert de Kiel en Allemagne et de Robert Lukes aux USA.

Au cours des années soixante-dix, une grande confusion a régné dans l'étude histopathologique des lymphomes malins.

Près d'une dizaine de classifications sont proposées et utilisées dans le monde, témoignant des efforts de nombreuses équipes pour proposer une classification satisfaisante.

A la fin des années soixante-dix. Le national cancer institute des USA a organisé une vaste étude où un groupe de pathologistes experts ont revu plus de 1000 cas de LM. Ils utilisaient 6 des classifications les plus répandues, une comparaison avec les données évolutives devant permettre de choisir la meilleure d'entre elles pour l'appréciation de l'évolution. La proposition finale a été une «formulation de travail pour usage clinique» souvent désignée couramment par les initiales WF (working formulation for clinical usage). En fait, il ne s'agit pas d'une réelle classification reposant sur un concept scientifique, mais plutôt d'une sorte de table de conversion permettant aux cliniciens de traduire les différents termes utilisés pour désigner une entité afin de pouvoir comparer les résultats d'une classification à l'autre. La WF répartit les différents types qu'elle reconnaît en trois groupes de pronostic différent : bas et haut grade, avec un grade intermédiaire [2,14,15,16,17].

En 1988, le Club Européen des lymphomes (European Lymphoma Club) crée par Karl Lennert dès 1973 a testé puis il a proposé une version actualisée de la classification de Kiel datant de 1975. Cette classification a utilisé toujours les mêmes critères morphologiques (taille de la cellule, chromatine nucléaire dispersée ou mottée, nucléoles) pour distinguer des LM de faible et de haut grade. Mais en plus pour la première fois, sont introduits des critères immunologiques, basés sur

les résultats de l'immunohistochimie. En distinguant les LM de type B de ceux de type T. Cette introduction des LM T a été rendue possible par les résultats d'une coopération entre le groupe de Kiel et des pathologistes japonais. Cette classification depuis la fin des années quatre-vingts a été de plus en plus utilisée en particulier en Europe parfois même aux Etats-Unis^[2,14,15,16,17].

Toutefois cette classification de Kiel actualisée était essentiellement destinée aux LM ganglionnaires, la description par Peter Isaacson et Dennis Wright des LM B extra-ganglionnaires, surtout à partir des années quatre-vingts-dix, a montré la nécessité d'actualiser encore la classification de Kiel. Ceci a été fait dans la seconde édition du livre sur les LM, publié par Karl Lennert et Alfred Feller en 1990 puis 1992, ainsi que dans des publications plus récentes. Mais parallèlement un nouveau groupe d'hématopathologistes, L'International Lymphoma Study Group (ILSG) a publié une classification désignée par l'acronyme REAL (Revised European-American Lymphoma). Cette nomenclature se refuse se distinguer sur de simples critères morphologiques des LM de faible ou de grande malignité. Elle a utilisé le concept d'entités déjà employé dans la classification de Kiel actualisée et comme cette dernière elle a distingué des lymphomes B et T ainsi que la maladie de Hodgkin. L'un des intérêts de cette nomenclature de l'ILSG c'est de faire accepter par les cliniciens et pathologistes nord-Américains les concepts proposés par la classification de Kiel depuis des années^[2,14,15,16,17].

Peu de temps après la proposition de cette classification par l'ILSG, le responsable de la classification des tumeurs de l'OMS « Dr Sobin » a proposé la réalisation d'un grand projet international de classification des néoplasies développées à partir des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes. Ce projet a visé de remplacer la classification publiée par l'OMS en 1976 mais jamais utilisée. Il est finalement décidé en 1995 de mettre ce projet sous la responsabilité des deux

sociétés d'hématopathologie, la «European Association for Hemaotopathology» et la «Society For Hematopathology »

La base de la classification est représentée par la définition d'entités comme dans les classifications de Kiel et de l'ILSG, ces entités sont listées en trois groupes :

- les néoplasies des cellules lymphoïdes B dont les néoplasies plasmocytaires.
- Les néoplasies des cellules lymphoïdes T.
- La maladie (ou lymphome) de Hodgkin

Chaque entité est définie sur les critères suivants :

- Le siège ganglionnaire ou extraganglionnaire.
- La morphologie des cellules.
- L'architecture.
- L'immunophénotypage.
- La cytogénétique.
- La biologie moléculaire.
- La présentation clinique.
- Si possible la cellule d'origine.

Les néoplasies des lignées de la moelle osseuse, des mastocytes et des histiocytes n'étaient pas abordés dans cette classification.

L'OMS a publiée en 1999 un livre qui élucide en détail chaque entité de la classification.

La classification OMS des tumeurs hématopoiétiques et des organes lymphoïdes publiée en 2001 est basée sur la description des entités définies par un ensemble de critères, morphologique, immunophénotypique, génétique et clinique. Elle reprenait en la complétant la « REAL classification » en effet depuis 2001 de nouvelles entités ont été décrites.

D'autres proliférations qui n'étaient considérées que comme des sous types ou des variantes d'entités reconnues ont acquis un statut d'entité à part entière dans la classification 2008 ces dernières années les progrès réalisés dans les techniques de biologie moléculaire (analyse du transcriptome et CGH-arrays) ont permis de déterminer la signature moléculaire de certains lymphome et ces données méritaient d'être incorporés dans la définition de certaines entités. L'importance relative de chacun des critères morphologiques et immunophénotypiques, génétiques et cliniques a varié d'un lymphome à l'autre mais les critères morphologiques et immunophénotypiques restaient la pierre angulaire du diagnostic. Néanmoins le diagnostic de certaines proliférations a nécessité une connaissance de la présentation clinique (ganglionnaire ou extra-ganglionnaire) ou localisations privilégiées à certains organes. Une autre particularité de la nouvelle classification est de mettre l'accent sur les particularités liées à l'âge (exemple lymphome folliculaire de l'enfant ou lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé). Schématiquement dix nouvelles entités de lymphomes B et huit développés à partir des lymphomes T sont maintenant reconnues.

Comme la classification précédente deux grands types de lymphomes sont distingués, ceux développés à partir des précurseurs lymphoïdes (leucémies/lymphomes lymphoblastiques) et ceux développés à partir des cellules B ou T/NK matures/ périphériques [2,18].

2- La classification OMS 2008 des LNH

Selon la nouvelle classification de l'OMS, plusieurs entités histologiques ont été catégorisées de la façon suivante : [2,19].

Les Lymphomes développés à partir des précurseurs

Leucémies -lymphomes lymphoblastiques :
Lymphomes développés à partir des précurseurs B.
Lymphomes développés à partir des précurseurs T.

Les lymphomes développés à partir des lymphocytes B périphériques

Leucémie lymphoïde chronique B/ lymphome lymphocytaire.
Leucémie prolymphocytaire.
Lymphomes spléniques de la zone marginale.
Leucémie à tricholeucocyte (LT).
Leucémie/ lymphome B splénique inclassable.
Lymphome lymphoplasmocytaire.
Maladie des chaînes lourdes.
Prolifération lymphocytaire/ myélome.
Lymphomes de la zone marginale développés à partir des cellules lymphoïdes associées aux muqueuses (lymphome de type MALT).
Lymphomes de la zone marginale ganglionnaires.
Lymphome folliculaire.
Lymphome folliculaire cutané primitif.
Lymphome développé à partir des cellules du manteau.
Lymphome B diffus à grandes cellules sans spécification.
Lymphome B diffus à grandes cellules riche en cellules T/histiocytes.
Lymphome B à grandes cellules cérébral primitif.
Lymphome B à grandes cellules des jambes.
Lymphomes B diffus à grandes cellules des personnes âgées (sénile).
Lymphome B à grandes cellules sur inflammation chronique.
Granulomatose lymphomatoïde.
Lymphome médiastinal (thymique) à grandes cellules B.
Lymphome B à grandes cellules intravasculaire.

Lymphome B à grandes cellules ALK-positif.
Lymphome plasmoblastique.
Lymphome B à grandes cellules sur lésions de maladie de Castelman HHV-8+.
Lymphome primitif des séreuses.
Lymphome de Burkitt.
Lymphome B intermédiaire entre LBDGC et lymphome de Burkitt.
Lymphome B intermédiaire entre LBDGC et lymphome de hodgkin classique.

Les lymphomes T matures et cellules natural Killer (NK)

Leucémie prolymphocytaire T (LPL).
Leucémie à grands lymphocytes T granuleux (LGL).
Désordres lymphoprolifératifs chroniques à cellules NK.
Leucémie agressive à celles NK.
Désordres lymphoprolifératifs T EBV- positifs de l'enfance.
Lymphomes/ leucémies T de l'adulte associés au virus HTLV-1.
Lymphomes NK / T extra-ganglionnaires de « type nasal ».
Lymphome T associé à une entéropathie.
Lymphome T gamma/delta hépatosplénique.
Lymphome T sous cutané simulant une panniculite.
Lymphoproliférations T cutanées CD30 positives.
Rares sous types de lymphomes cutanés primitifs.
Lymphome T périphérique (sans spécification).
Lymphome T angio-immunoblastique (T-LAI).
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-positif.
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-négatif.

Les lymphomes des patients immunodéprimés :

Lymphoproliférations associées à un déficit immunitaire primitif.
Lymphomes associés à l'infection par le VIH.
Lymphomes des sujets transplantés.
Syndromes lymphoprolifératifs d'origine iatrogène.

Fig. 10 : classification OMS 2008 des lymphomes malins non hodgkiniens

B – classification des lymphomes B diffus à grandes cellules

Les LGCB font l'objet de modifications relativement importantes. Il existe dans ce groupe des variantes morphologiques (centroblastique, immunoblastique, anaplasique et d'autres plus rares). Bien que toutes ces tumeurs soient positives pour les marqueurs B, CD20, CD79a, il existe « des sous groupes immunohistochimiques » constitués des tumeurs positives pour le marqueur CD5 et des tumeurs de phénotype dit « cellule B des centres germinatifs » (Bcl6+, CD10+, MUM1-, LOM2+) et des tumeurs avec un phénotype dit « non-centre germinatif » (MUM1+). Ils sont généralement distingués des sous groupes moléculaires avec une signature soit de type cellules B des centres germinatifs (GCB) soit de types lymphocytes activés (ABC). Cependant, la corrélation entre les sous groupes immunohistochimique et moléculaire n'est pas parfaite [3].

La classification souligne que les divers marqueurs pronostiques ont perdu leur intérêt avec le traitement associant CHOP + rituximab.

Parmi les nouvelles entités auparavant regroupées dans le groupe hétérogène des LBDG, on trouve les lymphomes B riches en cellules T ou histiocytes et les lymphomes à grandes cellules ALK+. Il existe aussi des entités liées à la localisation telles que les lymphomes primitifs du médiastin, les lymphomes intravasculaires, les lymphomes du système nerveux central ou les lymphomes b diffus primitivement cutanés des membres. Enfin un groupe de lésions est associé au virus d'Epstein-Barr, il s'agit de prolifération soit secondaire : associé à une inflammation chronique, à l'immunosuppression après greffe d'organes ou correspondant à la granulomatose lymphomatoïde. De plus, un lymphome primitif du sujet âgé sans déficit immunitaire patent est reconnu.

La nouvelle classification reconnaît également l'existence de proliférations frontière, d'aspect intermédiaire entre LBDG et le lymphome de Burkitt ou encore entre le LBDG et les lymphomes hodgkiniens classiques.^[3]

<p>Lymphome diffus à grandes cellules B, NOS <i>(not otherwise specified)</i></p> <p>Variants morphologiques classiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - centroblastique - immunoblastique - anaplasique <p>Sous-groupes moléculaires :</p> <ul style="list-style-type: none"> - de type centrofolliculaire (<i>germinal center-like</i>) - de type activé B (<i>activated B cell-like</i>) <p>Sous-groupes immunohistochimiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> - DLBCL CD5+ - De type centrofolliculaire (GCB) - De type non centrofolliculaire (non GC-B)
<p>Sous-types de DLBCL</p> <p>Lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T</p> <p>DLBCL primitif du système nerveux central</p> <p>DLBCL cutané primitif, de type jambe (<i>leg-type</i>)</p> <p>DLBCL EBV positif du sujet âgé</p>
<p>Autres lymphomes à grandes cellules B</p> <p>Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique)</p> <p>Lymphome à grandes cellules B intravasculaire</p> <p>DLBCL associé à inflammation chronique</p> <p>Granulomatose lymphomatoïde</p> <p>Lymphome à grandes cellules B ALK+</p> <p>Lymphome plasmoblastique</p> <p>Lymphome à grandes cellules B survenant dans les maladies de Castleman multicentriques HHV-8+</p> <p>Lymphome primitif des séreuses</p>
<p>Formes frontières</p> <p>Lymphome B, inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Burkitt</p> <p>Lymphome B, inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome hodgkinien classique</p>

Fig. 11 : classification OMS 2008 des LBDG

1 – Les lymphomes diffus à grandes cellules B [NOS]

a- La clinique

Ø Adénopathies

Dans 75% des cas la révélation est ganglionnaire.

○ une adénopathie superficielle

La découverte d'une adénopathie superficielle. L'ADP peut être isolée ou multiples, indolore, asymétrique, ferme, non inflammatoire. Toutes les territoires ganglionnaires superficiels peuvent être touchés [20,21,22].

○ une adénopathie profonde

Les ADP médiastinales peuvent entraîner des troubles compressifs à minima, des signes thoraciques et trachéo-bronchiques en apparence banaux (toux, dyspnée), des douleurs thoraciques, une gêne rétrosternale voire un syndrome cave supérieur.

Les ADP sous-diaphragmatiques peuvent être révélées par des douleurs abdominales ou des douleurs lombaires persistantes sans pathologie rachidienne. Les ADP rétropéritonéales sont confirmées par l'imagerie médicale.

Selon les données de l'étude de A. Bosly et al. faite sur une série de 737 patients ayant un LBDG [1], le lymphome était de localisation ganglionnaire dans 88% des cas. Une 2^{ème} étude rétrospective faite sur une série de 67 malades, au centre hospitalier universitaire Tizi Ouzou en Algérie, le LBDG était de localisation ganglionnaire dans 47% des cas, contre 25.9% des cas dans notre série.

Ø Les signes généraux

Il s'agit de signes non spécifiques qui comprennent : [20,21,22].

- L'amaigrissement est souvent modéré et inconstant.
- La fièvre inexplicée > 38,5 sans cause infectieuse.
- L'asthénie et l'anorexie qui sont plus ou moins fréquentes.

Ø Les complications [20,21,23,24,25]

○ Le syndrome cave supérieur :

Ce type de syndrome ayant une apparition souvent rapide, il se traduit par une polypnée à type d'orthopnée, une circulation veineuse collatérale thoracique supérieure, un œdème du visage et des membres supérieurs.

○ La masse abdominale :

La présence d'une masse abdominale peut se compliquer par une compression de la veine cave, du tube digestif avec tableau d'occlusion et des uretères avec tableau d'insuffisance rénale aiguë.

○ La compression médullaire :

Elle est liée à une localisation osseuse ou à une épidurite, avec ou sans envahissement méningé.

○ Le syndrome de Claude Bernard-Horner :

Il est lié à une compression du nerf sympathique cervical, il est rare et souvent lié à une localisation sus-claviculaire.

Dans notre travail, aucun cas n'a été révélé par des complications, mais trois malades ont présenté des complications au cours de l'évolution. Un patient est décédé par un choc septique, un patient a présenté une embolie pulmonaire et un troisième patient a présenté un déficit neurologique.

Ø Formes extra-ganglionnaires

○ Lymphome B primitif de l'anneau de Waldeyer

Le lymphome primitif de l'anneau de Waldeyer est diffus dans 80% des cas, et essentiellement de haut grade à grandes cellules, de phénotype B. L'âge médian est de 58 ans. La localisation au niveau de l'anneau de Waldeyer est également retrouvée dans les lymphomes agressifs de l'enfant (chez l'enfant, le mode de révélation ORL, au niveau de l'anneau de Waldeyer (amygdales, cavum) ou

maxillaires, est retrouvé chez l'enfant dans 17% des cas. Une masse amygdalienne (28-33%), une odynophagie (48%), une dysphagie (47%) sont fréquentes en cas de localisation amygdalienne. Des symptômes auditifs (29%) ou nasaux (28%) se voient en cas d'envahissement du cavum. Une adénopathie cervicale s'observe dans 33-42% des cas des LNH du Waldeyer en dehors d'une localisation au cavum. Il peut exister de multiples localisations au niveau de l'anneau de Waldeyer (10-20%) et parfois bilatérale (10-20%). L'atteinte du tube digestif peut se voir dans 10-20% des cas, imposant sa recherche systématique par une fibroscopie oeso-gastro-duodénale voire un transit du grêle [26].

Dans notre travail, 4 cas avaient une localisation au niveau de la sphère ORL, dont un cas était de localisation amygdalienne, chez une patiente de 70 ans.

- Le lymphome B digestif à grandes cellules

Il s'agit de lymphomes de haut grade de malignité à grandes cellules lymphoïdes B. Il peut s'agir de lymphomes B agressifs secondaires à la transformation d'un lymphome de bas grade pré-existant ou d'un lymphome de haut grade de malignité en l'absence d'antécédent ou de lésion concomitante de lymphome de bas grade à petites cellules lymphoïdes.

La cellule d'origine est un lymphocyte B de la muqueuse gastrique impliqué dans une formation de novo d'un tissu de réponse immune au niveau de la muqueuse gastrique [20].

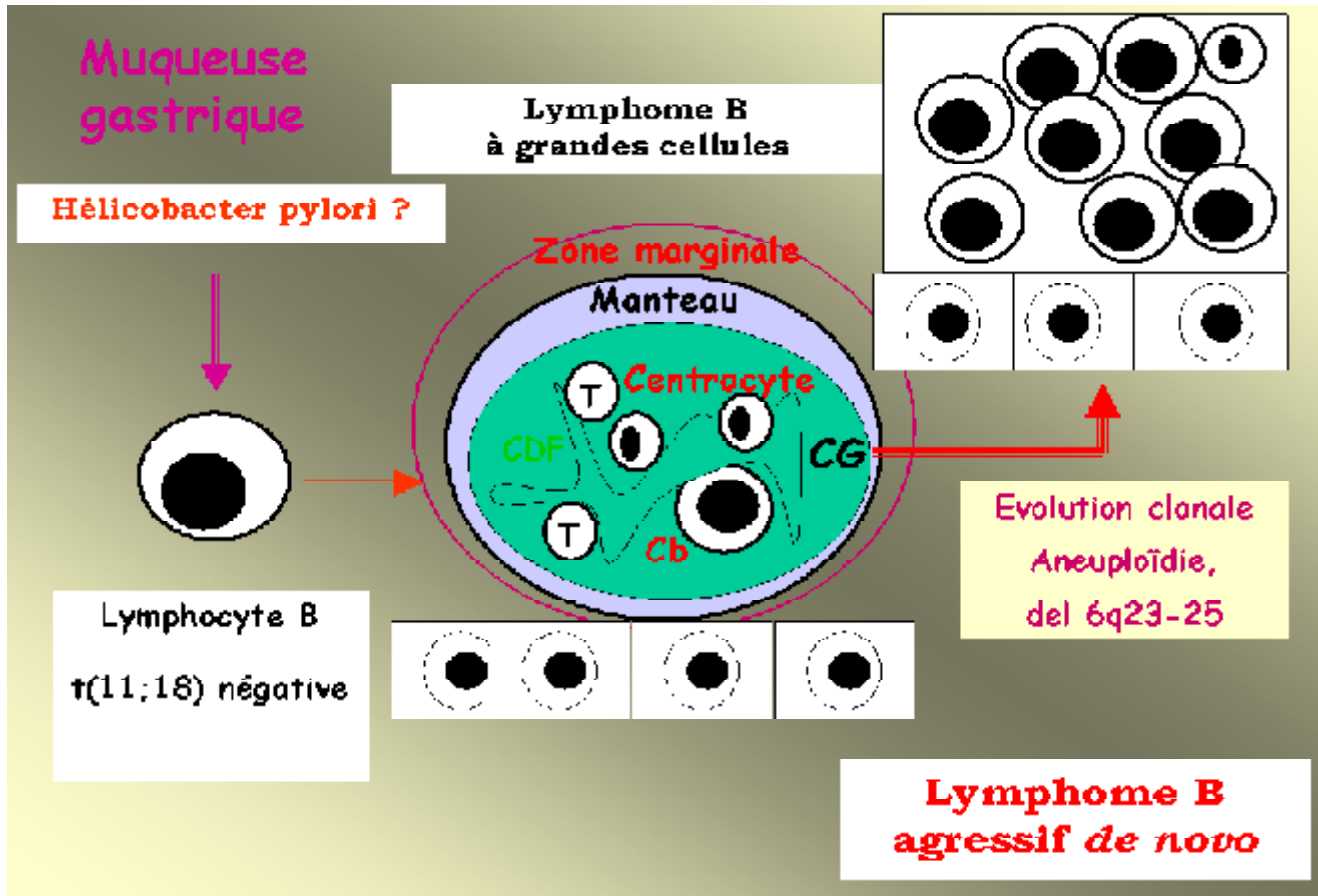


Fig. 12 : le rôle d'Hélicobacter pylori dans la physiopathologie du LBGD digestif.

Les lymphomes B à grandes cellules se manifestent par des signes digestifs variables : douleurs abdominales, hémorragies, anémie ferriprive, occlusions. Plus rarement, il s'agit de la découverte d'une masse abdominale avec un état général bien conservé. Parfois le diagnostic est posé lors d'une complication qui peut conduire à une chirurgie initiale (12% des cas), notamment dans les formes intestinales. La localisation la plus fréquente des lymphomes B à grandes cellules est l'estomac (60% des cas), le grêle (13%) et le colon-rectum (5%). Dans l'intestin grêle, les localisations iléo-caecales représentent 11% des cas et s'observent chez l'adulte jeune et l'enfant. Les localisations appendiculaires sont rares et les localisations œsophagiennes exceptionnelles.^[20]

Dans notre série, le LBDG était de localisation digestive dans 20.7% des cas. La localisation gastrique a été trouvée dans 63.6% des cas (dont un cas avait un antécédent d'hépatite virale chronique C). 27.2% était de localisation colique et 9% était localisés dans le foie.

- lymphome B primitif du sein

Le lymphome primitif du sein constitue une entité rare. Le pic survient entre 50 et 60ans. Il s'agit d'une masse mammaire indolore avec ou sans signes inflammatoires ou plus rarement de découverte mammographique. Le diagnostic différentiel se pose avec l'adénocarcinome.

L'aspect clinique est celui d'une tumeur maligne. La tumeur est le plus souvent volumineuse par rapport à l'adénocarcinome. Des ADP axillaires sont palpés dans 50% des cas.^[20]

Dans notre série aucun cas de LBDG du sein n'a été reporté.

- Le lymphome pulmonaire B à grandes cellules

LBDG pulmonaire survient souvent sur un terrain particulier : transplanté d'organe, VIH, syndrome de Goujerot-Sjögren. Il s'agit de lymphomes primitif

pulmonaire B de type centroblastique ou immunoblastique. Dans 40% des cas ce lymphome survient sur un lymphome de MALT préexistant.

Dans notre étude 17.2% des LBDG thoraciques ont été reportés dont 50% était de localisation pulmonaire et 50% était de localisation médiastinale. Un seul cas de LBDG médiastinal avait un antécédent d'infection par le VIH.

- Le lymphome B osseux

Il représente 5% des tumeurs osseuses primitives. Ils s'observent après 45 - 50ans. Il siège dans la métaphyse d'un os long (50%) notamment le fémur, plus rarement le pelvis (12%). L'atteinte est le plus souvent unifocale [20].

- Le lymphome B intraoculaire

Il est lié à l'infiltration lymphomateuse des structures intra-oculaires (uvéa, rétine, nerf optique, vitré, chambre antérieure de l'œil). Il n'existe pas d'atteinte du SNC, mais une localisation neuro-méningée associée est possible. Il existe une prédominance féminine.

Il se manifeste par une uvéite chronique, d'une baisse de l'acuité visuelle, d'un flou visuel, de mouches volantes, de corps flottants. A l'examen ophtalmologique, la hyalite est constante [20].

Dans notre étude un seul cas de LBDG de l'orbite a été reporté.

Selon les données de l'étude de A. Bosly et al. faite sur une série de 737 patients ayant un LBDG [1], le lymphome était de localisation extra-ganglionnaire dans 12% des cas. Une 2^{ème} étude rétrospective faite sur une série de 67 malades, au centre hospitalier universitaire Tizi Ouzou en Algérie, le LBDG était de localisation extra-ganglionnaire dans 53% des cas, contre 74.1% des cas dans notre série, réparties de la manière suivante :

Tableau 2 : tableau comparatif des localisations extra-ganglionnaires.

Localisations	CHU Tizi Ouzou	A. Bosly et al.	Notre série
Tractus digestif	31%	17%	20.7%
Thorax	10%	44%	17.2%
Os	14%	32%	8.6%
Peau	7%	6%	13.8%
ORL	28%	12%	3.4%
SNC	-	5%	6.9%

b- Histologie

Ø Les moyens d'étude anatomo-pathologique

○ La cytologie

La cytoponction ganglionnaire est un geste simple, non invasif et peu douloureux, facile à réaliser devant toute adénopathie superficielle, elle permet le plus souvent une orientation diagnostique [26, 27, 28, 28].

La ponction consiste à réaliser les étapes suivantes:

- Immobiliser le ganglion
- Introduire une aiguille de 21 à 23 G
- Réaliser 3 à 4 « aller-retour » dans le ganglion
- Retirer l'aiguille sans aspiration afin de ne pas altérer les cellules ganglionnaires
- Déposer le suc ganglionnaire sur une lame à l'aide d'une seringue remplie d'air
- Réaliser les frottis avec des étalements
- Fixer et colorer les lames.

La seule contre-indication de la ponction cytologique l'existence d'une tuméfaction battante d'allure vasculaire.

L'interprétation cytologique d'un adénogramme est parfois délicate et doit impérativement être remplacée dans l'ensemble du contexte clinique, biologique et éventuellement radiologique du patient.

De très nombreux aspect cytologiques peuvent être observés, parfois très évocateurs d'une pathologie précise telle le lymphome de Hodgkin, le lymphome de Burkitt ou la tuberculose, parfois non spécifiques, ne permettant pas d'évoquer un diagnostic précis, tels les adénogrammes lymphocytaires réactionnels ou les localisations métastatiques [26].

La principale limite de la cytoponction ganglionnaire est le risque de biais d'échantillonnage, seule une petite fraction du ganglion étant analysée.

Les techniques d'immunohistochimie et de biologie moléculaire sont applicables sur les prélèvements cytologiques.

Notons que dans notre série, la cytoponction ganglionnaire n'a été réalisé chez aucun malade.

- La biopsie ganglionnaire

Même si le diagnostic de lymphome peut être évoqué par la présentation clinique, il est avant tout anatomopathologique, nécessitant obligatoirement une biopsie. Si une cytoponction est réalisée, même si elle évoque fortement une hémopathie lymphoïde, la biopsie reste impérative.

Dans la pratique habituelle, deux techniques sont possibles : la première fait appel au chirurgien qui réalise une biopsie ganglionnaire par médiastinoscopie ou minithoracotomie pour le médiastin ou laparoscopie pour l'abdomen ; la seconde fait appel à la radiologie interventionnelle la biopsie étant réalisée sous contrôle tomodensitométrique ou échographique. Cette technique est réalisable non

seulement sur des sites superficiels, mais aussi sur des masses ganglionnaires profondes [30, 31].

Il est possible de réaliser des biopsies sous scanner ou sous échographie dans quelques situations particulières :

- Au stade initial, lorsqu'il n'existe pas de ganglion périphérique facilement accessible à une cytoponction ou à une exérèse chirurgicale.
- Lorsque le bilan d'extension a mis en évidence une lésion (en général viscérale) susceptible de modifier le stade de la maladie, pour savoir s'il s'agit d'une lésion spécifique.
- Lorsqu'on suspecte une transformation d'un lymphome de faible malignité en un lymphome de plus forte malignité (progression sous traitement, réponse dissociée à des différentes localisations).
- Dans certains cas de masse résiduelle, mais la biopsie est difficile car la lésion est en général très fibreuse, et moins contributive car les cellules tumorales sont beaucoup plus rares qu'au stade initial.

Les nouveaux matériaux de biopsie, de biopsie, ainsi que la technique coaxiale (plusieurs prélèvements réalisés grâce à une aiguille à biopsie fine introduite dans une aiguille guide plus large) [32,33] ont largement amélioré la sensibilité des biopsies, elle est actuellement supérieure à 80%. Ces ponctions guidées doivent être multiples et de bonne qualité pour permettre le typage du lymphome et l'étude immunohistochimique [32].

La prise en charge du matériel doit être minutieuse :

- Réalisation des appositions sur lames avec coloration au MGG (May Grunwald Giemsa) pour l'analyse en monocouche cellulaire.

- Fixation d'une partie dans le liquide de Bouin ou le formol tamponné à 10%, qui permettra une étude morphologique sur coupe tissulaire et une conservation d'un bloc tissulaire en paraffine au Tumorothèque.
- Congélation d'un fragment pour le respect maximal des structures antigéniques à la surface cellulaire et le marquage immunologique.
- Resuspension d'une partie qui permettra une analyse du phénotype immunologique par cytométrie en flux, le caryotypage des cellules et la constitution d'une tumorothèque pour des études ultérieures en biologie moléculaire.

Dans notre pratique quotidienne,, quelque soit le type de prélèvement adressé, seul l'examen histologique après fixation et inclusion en paraffine est réalisé. L'étude immunohistochimique est réalisée systématiquement pour confirmation diagnostique et typage du lymphome.

Le reste des techniques n'est mis en place au niveau du service car ils nécessitent une mobilisation spéciale des médecins anatomopathologistes et des techniciens du laboratoire, impossible dans l'état actuel de nos ressources humaines.

Par ailleurs, une grande partie des ganglions adressés au laboratoire, sont tuberculeux et la mise en place de toute cette prise en charge serait trop onéreuse.

Ø Etude morphologique

Le lymphome B diffus à grandes cellules se définit comme une prolifération diffuse de cellules B lymphomateuses de grande taille, dont le noyau est au moins deux fois plus grand que celui d'un lymphocyte normal, ou plus grand que celui d'un macrophage.^[1, 32, 34]

Morphologiquement on distingue quatre variantes principales :

Centroblastique

La population cellulaire est majoritairement formée d'éléments de taille moyenne à grande (10 à 14 µm), dotés d'un noyau arrondi ou ovoïde, à chromatine claire, porteur de deux à quatre nucléoles, classiquement accolés à la membrane nucléaire. Le cytoplasme est peu abondant, discrètement basophile [1, 32, 35, 36]. Dans la variante monomorphe, ce type cellulaire domine. Il s'y mêle cependant souvent des cellules clivées dont les noyaux présentent des incisures. Dans certains cas, les centroblastes sont polylobés : les noyaux en « pétales de fleurs » gardent une chromatine claire et de petits nucléoles périphériques. [1].

Les cellules multilobées sont généralement mêlées à un contingent de grandes cellules plus régulières, qui peuvent constituer la majorité de la population tumorale. La classification de Kiel propose de définir le type centroblastique multilobé par la présence d'au moins 10% de cellules d'aspect caractéristique [32, 34, 37]. Il existe souvent une fibrose, qui peut former soit des travées collagéniques provoquant une compartimentalisation de la population cellulaire [32,35, 36].

Immunoblastique

La prolifération est à plus de 90 % composée d'immunoblastes, définis comme des cellules de grande taille au cytoplasme abondant et basophile et au noyau régulier, clair, porteur d'un nucléole central, volumineux. Une différenciation plasmocytaire, qui se traduit par la polarisation du noyau dans la cellule et la bi- ou plurinucléation, peut s'observer [1]. L'activité mitotique est généralement importante. Rarement, il existe un aspect de ciel étoilé, ou encore des foyers de macrophages épithélioïdes. Les LBDG riches en polynucléaires éosinophiles sont exceptionnels [32, 38]. La présence d'un contingent d'éléments lymphocytaires ou lymphoplasmocytaires est en faveur d'une transformation d'un lymphome de bas grade préexistant [32, 34, 37].

Anaplasique

Les LBDG anaplasiques représentent environ 10 à 15% de la totalité des lymphomes anaplasiques [32, 39, 40]. Les lymphomes anaplasiques B ne montrent pas de différence morphologique par rapport à leurs homologues T [32, 37, 39, 40, 41]. Les cellules tumorales sont de grande taille, parfois cohésives en amas ; le cytoplasme, abondant, est grisâtre ou faiblement basophile, et le noyau, arrondi, ovoïde ou polylobé, est bien nucléolé. [1]

Riche en cellules T ou histiocytes

Ces lymphomes sont appelés parfois « B masqués ». Ils sont caractérisés par une minorité de grandes cellules B néoplasiques (moins de 10%), associées à une prédominance de cellules T réactionnelles [32, 42].

Pendant longtemps, ils étaient classés dans la catégorie « diffus mixtes » de la formulation internationale, tandis que la classification de Kiel ne les individualisait pas [32, 34,43]. Ces tumeurs sont caractérisées par un fréquent contingent histiocytaire réactionnel associé aux cellules T. ces dernières sont de petite taille et montrent quelques irrégularités de contour nucléaire et une chromatine mature. Les grandes cellules B sont de morphologie variable, d'allure centroblastique ou immunoblastique. Elles possèdent parfois des noyaux plus irréguliers, plurilobés ou avec des nucléoles volumineux qui peuvent créer une ressemblance avec les cellules de Sternberg ou des cellules de « pop corn » de la maladie de Hodgkin [32, 44,45].

L'intérêt principal de l'individualisation des lymphomes B riches en cellules T est le diagnostic différentiel avec les lymphomes T périphériques ou la maladie de Hodgkin [32]

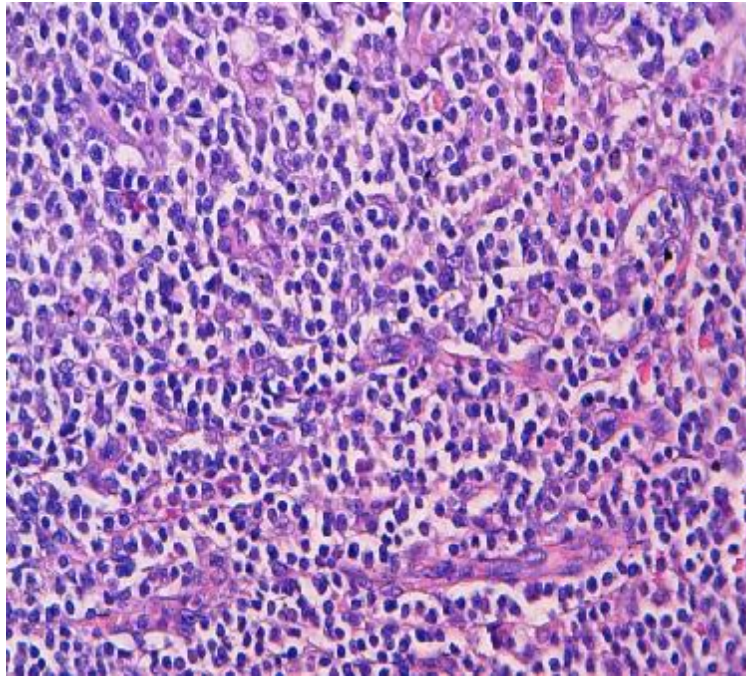


Fig. 13 : LBDG de localisation ganglionnaire (HES x 40).
(Service d'anatomie pathologie CHU Hassan II)

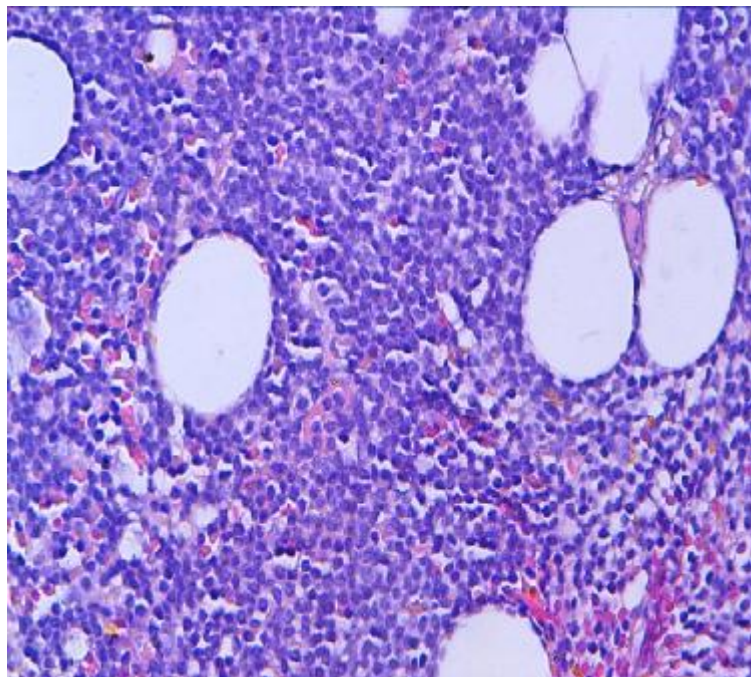


Fig. 14 : LBDG de localisation médullaire (HES x 40)
(Service d'anatomie pathologie CHU Hassan II)

c- immunohistochimie

Les cellules néoplasiques expriment les marqueurs B tels que CD19, CD20, CD22 et CD79a. Les immunoglobulines cytoplasmiques et/ou de surface (IgM>IgG>IgA) peuvent être démontrées dans 50 à 75% des cas.

La présence d'immunoglobuline cytoplasmique n'est pas corrélée à l'expression des marqueurs plasmatiques des cellules tels que CD38 et CD138. Ces deux marqueurs sont rarement co-exprimés dans les cellules CD20+.

CD30 peut être spécialement exprimé dans la variante anaplasique.

Les cellules néoplasiques expriment CD5 dans 10% des cas. L'expression de CD5 oriente vers un LBDG de novo. Le LBDG exprimant le CD5 peut être distingué de la variante blastoïde de lymphome de manteau par l'absence d'expression de la cycline D1.

L'expression de CD10 retrouvée dans 30-60% des cas, Bcl6 dans 60-90% et MUM1 dans 35-65% des cas ^[1, 3].

Dans notre série, l'étude immunohistochimique par les anticorps anti-CD10, Bcl-6 et MUM1 a été réalisée chez 31 cas. Le Bcl-6 était exprimé dans 3.2% des cas, le CD10 était exprimé dans 9.7% des cas et le MUM1 était positif dans 35.5% des cas.

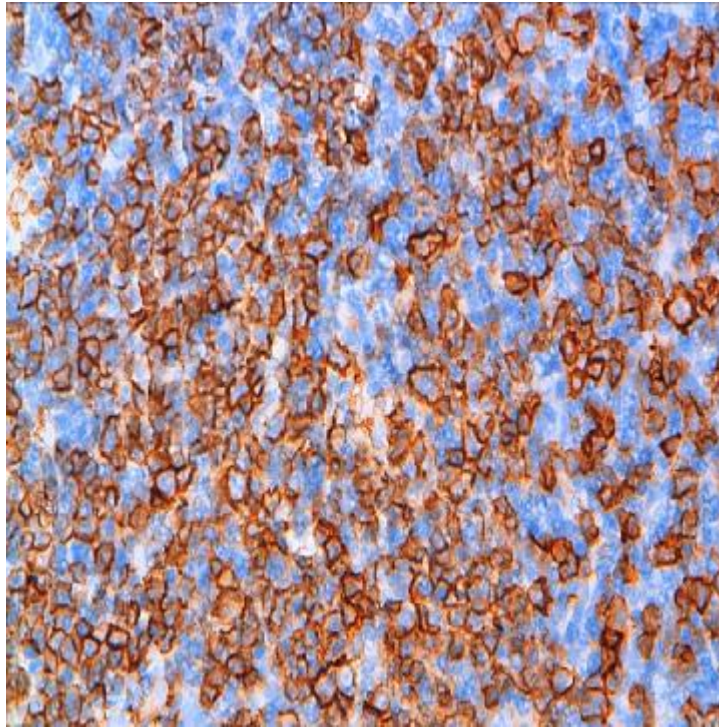


Fig. 15 : LBDG ganglionnaire. Immunomarquage avec l'Ac CD20
(Service d'anatomie pathologie CHU Hassan II)

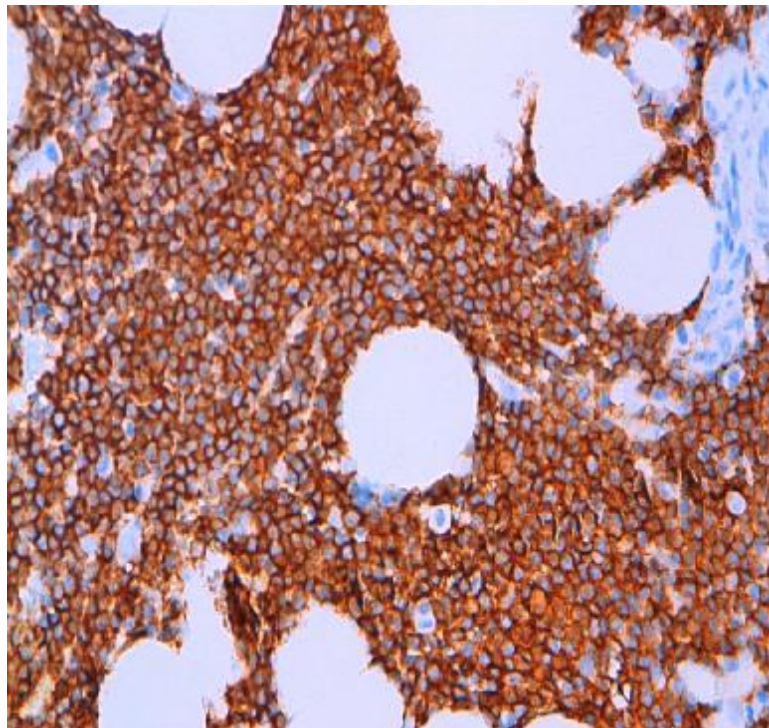


Fig. 16 : LBDG médullaire. Immunomarquage par l'Ac CD20
(Service d'anatomie pathologie CHU Hassan II)

Détermination des sous-groupes immunohistochimiques :

Les études de transcriptome [2,46] ont permis d'isoler deux sous groupes de lymphomes : les formes avec un phénotype de centre germinatif ([CG], de bon pronostic) et les formes de phénotype activé ([ABC] de mauvais pronostic) [2, 46, 47]. Le LBDG de phénotype CG serait CD10+ ou CD10-, Bcl6+, MUM1- ; le LBDG de phénotype activé : CD10-, Bcl6+/-, MUM1+.

Les LBDG expriment le CD10 dans 30-60% des cas, le Bcl6 dans 60-90% des cas et le MUM1 dans 35-65% des cas [48].

Dans notre série le CD10 était exprimé dans 3.2% des cas, le Bcl6 dans 9.7% des cas et le MUM1 dans 35.5% des cas. En se basant sur l'algorithme immunohistochimique de Hans, le phénotype activé a été trouvé dans 90.3% des cas et le phénotype centrogerminatif ne représentait que 9.7% des cas, ce qui est discordant à la littérature. Ceci peut être expliqué par le nombre réduit des cas étudiés par l'immunohistochimie (31 cas).

Les anticoprs	BICORAL	Notre série
Bcl-6	60%	9.7%
CD10	59%	3.2%
MUM1	42%	35.5%

En comparant les résultats immunohistochimique de notre série avec les résultats de l'étude BICORAL, qui a été faite sur 369 patients porteurs d'un LBDG, âgés entre 18ans et 65ans, on constate qu'il y a une différence d'expression des anticorps Bcl6, CD10 et MUM1 par rapport à cette série et par rapport aux données de la littérature.

Le sous type moléculaire	BICORAL	Notre série
LBDG [ABC]	51%	90.3%
LBDG [CG]	49%	9.7%

En se basant sur l'algorithme immunohistochimique de Hans, on trouve que le sous type activé est dominant dans notre série avec un pourcentage de 90.3%. Or, dans l'étude BICORAL les deux sous types, activé et centrogerminatif sont répartis, presque, de façon égale. Ceci peut s'expliquer par la taille réduite de notre échantillon, mais également par le fait que les LBDG de type centrofolliculaire sont rares dans les séries marocains et du Maghreb contrairement aux séries occidentales où ils représentent la majorité des LBDG.

Il faut noter également que dans notre série que les LBDG extra-ganglionnaires sont majoritaires, ce qui explique peut être ces différences. Ces résultats doivent être vérifiés sur des séries plus larges.

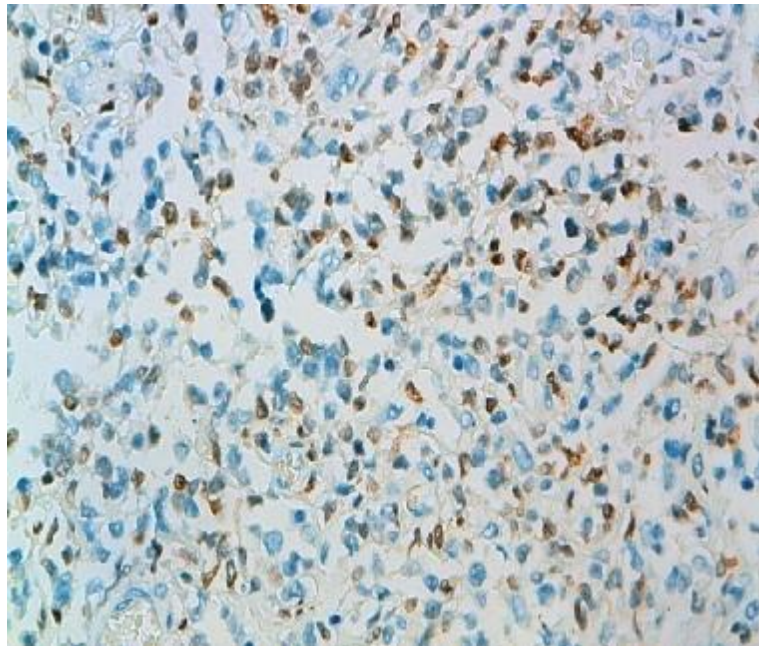


Fig.17 : LBDG pleural. Immunomarquage par l'Ac MUM1
(Service d'anatomie pathologie CHU Hassan II)

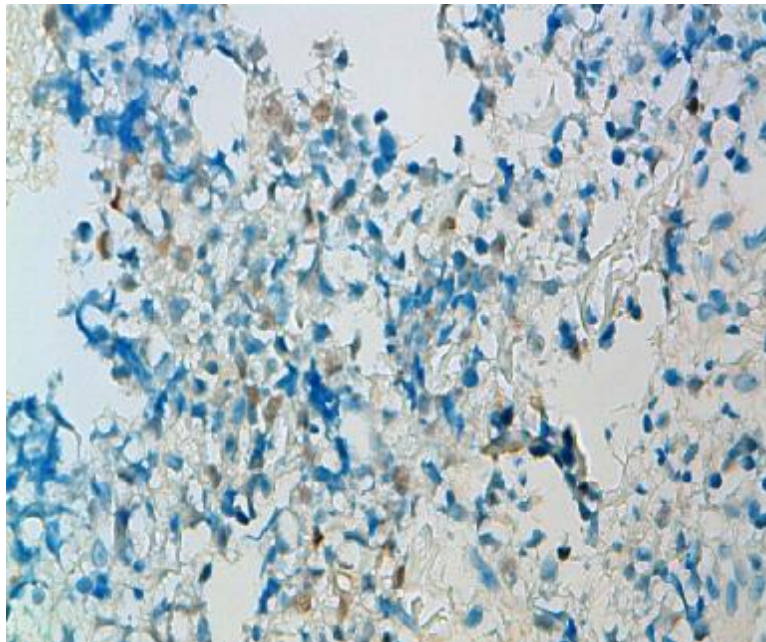


Fig. 18 : LBDG cutané. Immunomarquage par l'Ac Bcl6
(Service d'anatomie pathologie CHU Hassan II)

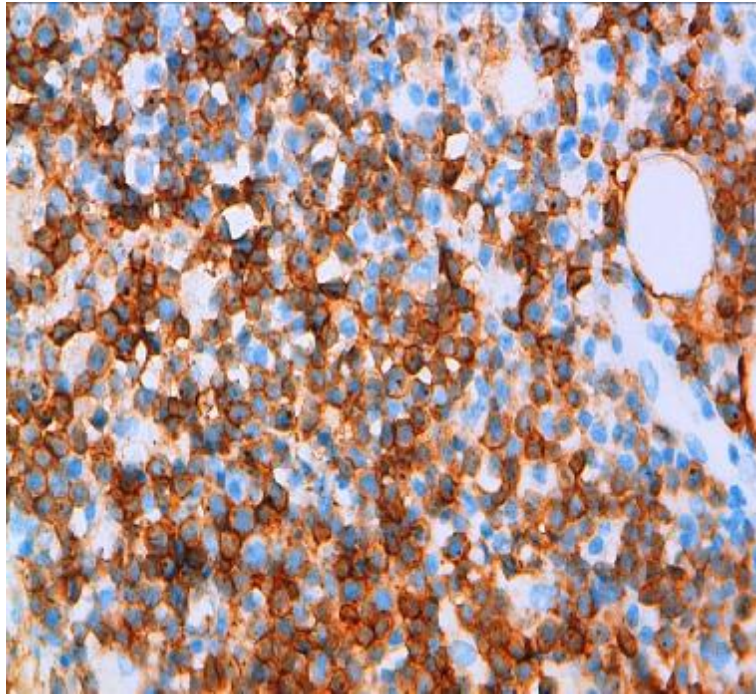


Fig. 19 : LBDG médullaire. Immunomarquage par l'Ac CD10
(Service d'anatomie pathologie CHU Hassan II)

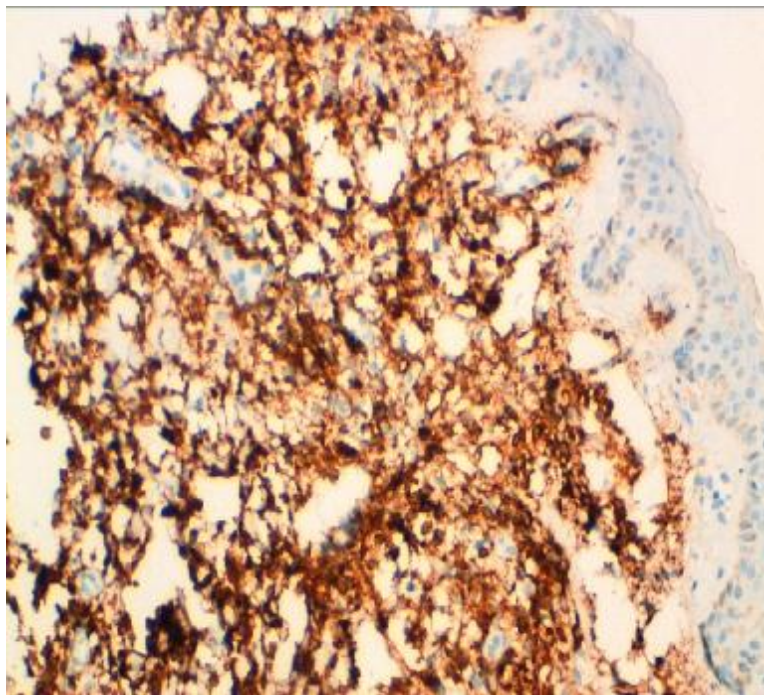


Fig.20 : LBDG cutané. Immunomarquage par l'Ac CD10
(Service d'anatomie pathologie CHU Hassan II)

d- Biologie moléculaire

Le réarrangement du gène Bcl2 par translocation (14,18) survient dans 20-30% de LBDG, suggérant une relation entre le LBDG et le lymphome folliculaire. 30% des LBDG montrent une translocation réciproque chromosomique impliquant la région 3q27. Le réarrangement du gène Bcl6 est plus fréquent (1/3 des cas). Ce réarrangement est fortement corrélé à la localisation extra-ganglionnaire. Dans 10-20% des LBDG il y a une translocation de l'oncogène C-MYC et une activation du gène Rb [48].

2 - lymphome B à grandes cellules du médiastin

a- Clinique

Ils représentent - à 10% des LNH de l'adulte. Ils sont localisés dans le médiastin antéro-supérieur où ils occupent le second rang après la maladie de Hodgkin. Il s'agit d'une atteinte lymphomateuse limitée au médiastin, avec ou sans extension aux organes de voisinages et aux aires ganglionnaires de drainage (ganglion sus-claviculaire ...). Une atteinte médiastinale est par ailleurs est détectée dans 15 à 25% des lymphomes périphériques.

L'âge médian est de 30ans avec une légère prédominance féminine.

Le premier signe de révélation est une masse médiastinale (>10 cm de diamètre transversal dans 70% des cas). Les symptômes cliniques thoraciques sont : une toux, des douleurs thoraciques, une dyspnée, une dysphonie, un syndrome cave supérieur. La découverte d'un LNH médiastinal sur une radiographie pulmonaire systématique est plus rare (<5%). Les localisations intrathoraciques associées de la plèvre, du péricarde, du poumon ou de la paroi (disparition du liséré graisseux extrapleurale) sont fréquentes. Le diagnostic repose sur la biopsie médiastinale.

Chez l'adulte, les lymphomes diffus à grandes cellules avec sclérose sont les plus fréquents. Leur point de départ serait thymique (cellules lymphoïdes B non

circulantes et résidentes dans les zones médullaires). Il s'agit d'une volumineuse masse non encapsulée, dense avec zones de nécrose. [2, 48, 49, 50].

Dans notre série, la localisation thoracique représentait 17.2% des cas étudiés dont 45.4% des cas étaient médiastinaux. L'âge moyen des patients était de 41.8 ans, avec une légère prédominance masculine. Un seul cas de lymphome B du médiastin était connu porteur d'une infection par le VIH.

b- histologie

A l'heure actuelle, le diagnostic de lymphome primitif B du médiastin repose sur des critères cliniques, morphologiques et immunohistochimiques, mais il n'existe pas de critères histologiques formels permettant de distinguer LBPM des LBDG avec envahissement ganglionnaire médiastinal.

Les LBPM sont caractérisés par une prolifération diffuse de lymphocytes de grande taille ayant un cytoplasme clair abondant, et une fibrose interstitielle est fréquemment associée. Cette fibrose peut dans certains cas être plus dense réalisant d'épais septas fibreux isolant des nodules tumoraux pouvant faire évoquer un lymphome hodgkinien classique de type scléronodulaire. Il existe des variantes cytologiques, dont certaines dites « pléomorphe » pouvant faire évoquer un sarcome, un carcinome anaplasique ou un lymphome Hodgkinien riche en cellules tumorales, mais ces variantes cytologiques restent exceptionnelles.

A l'examen histologique, des reliquats thymiques peuvent être retrouvés au sein de la tumeur, parfois associés à des kystes thymiques bordés par un épithélium malpighien infiltré de cellules néoplasiques [48, 49].

c- Immunohistochimie

PMBL expriment les antigènes des lymphocytes B tel que CD10, CD20, CD22 et CD79a, mais en règle générale les immunoglobulines manquent. Le CD30 est présent dans plus de 80% des cas. Cependant, il est faible et hétérogène par rapport

à la maladie de Hodgkin. Le CD15 est parfois présent. Les cellules tumorales sont souvent positives pour MUM1 c'est-à-dire il est de phénotype activé (75%) , CD23 (70%) et ont une expression variable de Bcl2 (55-80%) et Bcl6 (45-100%) et CD10 (8-32%). Les cellules tumorales sont également positives pour l'antigène MAL, CD45, CD95 [2 48, 49].

Dans notre étude 80% des lymphomes médiastinaux ont bénéficié d'une étude immunohistochimique. Le MUM1a été exprimé par 50% des cas, le CD10 et le Bcl-6 n'ont pas été exprimés par aucun de nos cas. Selon l'algorithme de Hans, le LBDG était de phénotype activé dans 50% des cas, ce qui est proche de la littérature.

d- Biologie moléculaire

Le LBPM se distingue essentiellement par l'absence de réarrangement des gènes de Bcl2, Bcl6 couramment retrouvé dans le LBDG. Les autres anomalies oncogéniques non spécifiques sont observées dans le LBPM à la même fréquence que le LBDG. Des altérations de MYC ont été retrouvées dans 21% des cas, des mutations de P53 dans 17% des cas. Des altérations du gène de CDKN2A sont retrouvées dans 15%, consistant soit à des méthylations du promoteur soit à une délétion homozygote [48].

3- Lymphome B cutané à grandes cellules de type « jambe ».

a- Clinique

Le lymphome cutané B « type jambe » siège essentiellement sur les membres inférieurs, même si d'autres localisations ont été rapportées. Sa cause est inconnue ; il a été décrit sur un ulcère de jambe, suggérant le rôle favorisant d'une insuffisance veineuse chronique ou encore d'une stase lymphatique, déjà évoqué à plusieurs reprises. Le lymphoedème pourrait intervenir en diminuant les réponses immunitaires locales, en altérant les cellules endothéliales ou en entretenant une stimulation antigénique permanente de la région [48, 50, 51].

Dans notre étude, le LBDG de type « jambe » représentait 18.6% des cas étudiés. L'âge moyen des patients était de 36 ans avec sex ratio de 1. L'évolution de la majorité des patients était favorable sauf un patient qui a décédé par un choc septique.

b- Histologie

Le lymphome B cutané diffus à grandes cellules « type jambe » se définit par des critères histologiques, phénotypiques et d'expression génique plutôt que par la localisation anatomique des lésions cutanées. L'examen histologique montre un infiltrat diffus et dense, non épidermotrope, monomorphe fait de grandes cellules lymphoïdes aux noyaux arrondis de types centroblastes et/ou immunoblastes [48, 51].

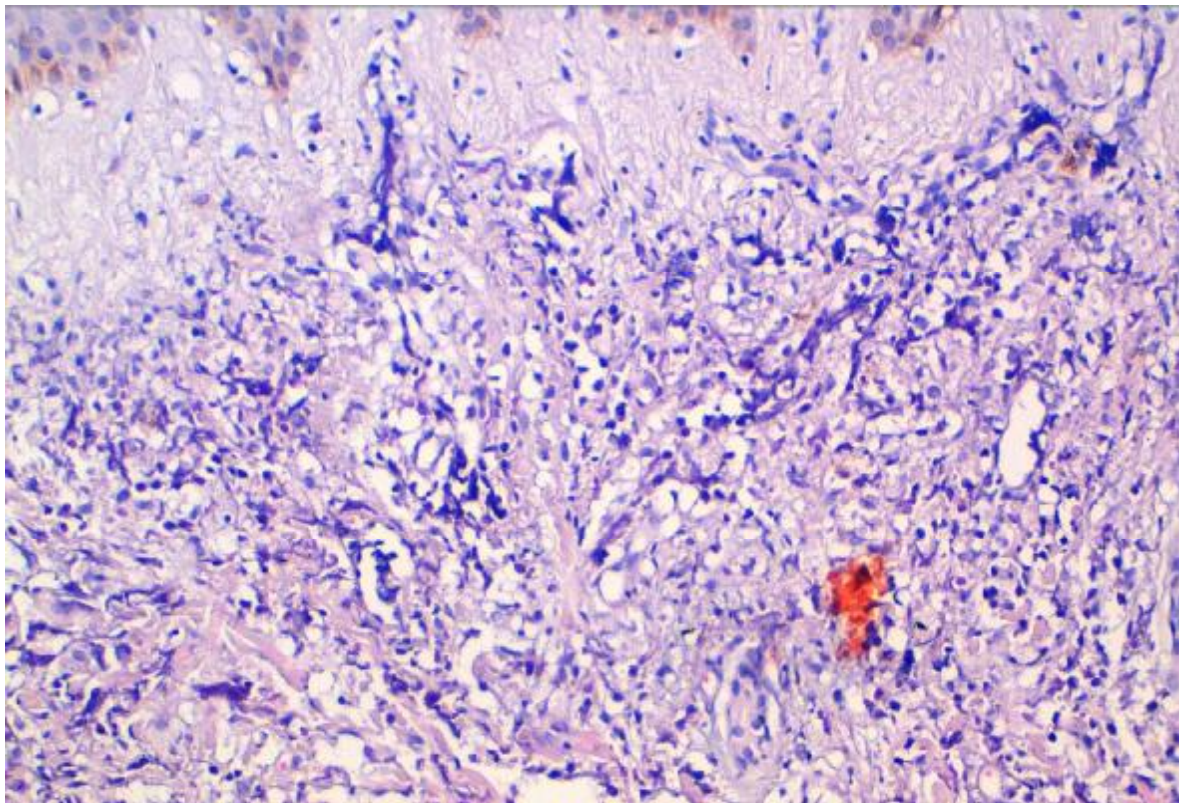


Fig.21 : LBDG de type « jambe ». (HES x 20)
(Service d'anatomie pathologie CHU Hassan II)

c- Immunohistochimie

Les cellules B néoplasiques expriment une Ig monotypique, CD20 et CD79a. Contrairement aux lymphomes cutanés primitifs du centre folliculaire, le lymphome de type jambe exprime presque toujours Bcl2, MUM1 et FOX-P1. Cependant, environ 10% des cas n'expriment pas Bcl2 ou MUM1. Bcl6 est exprimée par la plupart des cas, tandis que CD10 est habituellement négatif. [48, 51].

Dans notre série, deux cas qui ont bénéficié de l'étude immunohistochimique.

Le Bcl-6, MUM1 et le CD10 ont été exprimés par 50% des cas. Donc, un cas était de phénotype activé et un cas était de phénotype centro-germinatif.

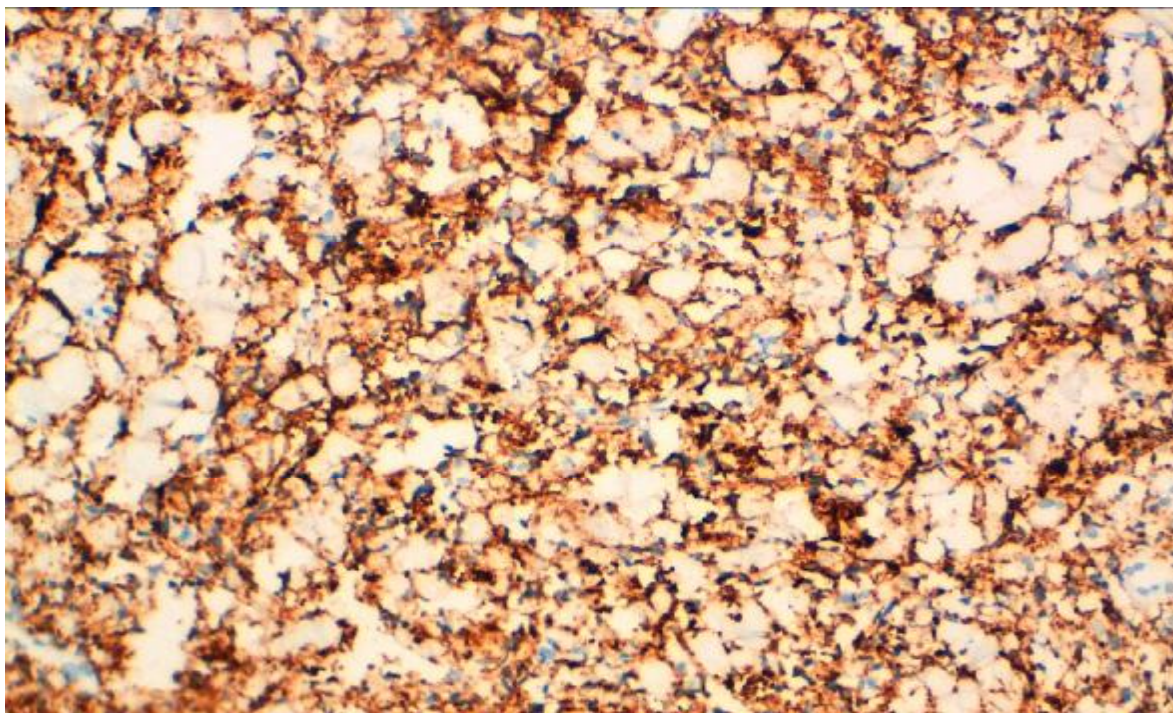


Fig. 22 : LBDG de type « jambe ». immunomarquage par l'Ac CD20
(Service d'anatomie pathologie CHU Hassan II)

d- Biologie moléculaire

Le lymphome B cutané à grande cellules de type jambe a beaucoup de similitudes génétiques avec le LGCB des autres localisations.

L'analyse de FISH interphasique montre fréquemment des translocations impliquant les gènes MYC, Bcl6 et IGH dans le LGCB de type jambe. Des amplifications des gènes de Bcl2 et MALT1 ont été retrouvées dans 67% des cas, ce qui pourrait expliquer la forte expression de Bcl2 dans ces lymphomes.

La délétion des petites régions dans le chromosome 9p21.3 a été rapportée dans 67% des cas ^[48].

4- Lymphome B intravasculaire

a- Clinique

Les LBIV appartiennent au groupe des LGCB. Leur diagnostic est souvent difficile et tardif en raison de leur expression clinique polymorphe et du caractère multifocal des lésions. La prolifération des lymphocytes B entraîne dans un premier temps l'occlusion des vaisseaux de petit calibre du système nerveux (2/3 des cas) et de la peau (1/3 des cas) mais d'autres organes peuvent être secondairement atteints (poumon, cœur, surrénales, rein, foie, rate). La moelle et les ganglions sont rarement atteints.

Les lésions cutanées prédominent sur les jambes et les lombes mais peuvent être localisés sur le tronc et la face. Généralement, il s'agit de plaques infiltrées violines ou de nodules sous cutanés indurés, violacés, asymptomatique ou douloureux fréquemment associés à des télangiectasies, parfois diffuses et extensives. L'augmentation de la taille ou la modification de l'aspect d'hémangiomes peuvent également révéler la colonisation intravasculaire des cellules B néoplasiques. L'apparition d'angiomes séniles peut également constituer un mode de révélation. D'autres manifestations cutanées révélatrices sont

possibles : purpura palpable ou aspect de capillaire purpurique extensive, plaques nécrotiques, livido réticulaire, dyschromie noire maculeuse des membres inférieures, panniculite, œdème non inflammatoire prennent le godet.

Ces différents aspects cliniques expliquent ainsi que dans certaines observations d'autres diagnostics aient pu être initialement évoquées (sarcoïdose, maladie de Kaposi, syndrome de Weber-Chrétian, syndrome de Sweet, vascularite, érythème noueux). Enfin, des lymphomes cutanés primitifs à grandes cellules peuvent secondairement évoluer en LBIV et la présence de cellules B CD20+ dans la lumière endothéliale, au sein de l'infiltrat cutané lymphomateux, ferait craindre cette évolution.

Les manifestations neurologiques sont très fréquentes, précédant ou non les signes cutanés. L'atteinte du système cognitif est rencontrée dans 50% des cas, se manifestant par une démence ou des troubles du comportement. Les lésions du système nerveux central sont volontiers révélées par des troubles sensitivomoteurs (hémiparésie, tétraplégie, myélopathies, infarctus cérébraux progressifs). Le système nerveux périphérique n'est pas épargné et des cas de syndrome de la queue de cheval ont été décrits. [32,48, 50, 52].

b- Histologie

Les cellules lymphoïdes néoplasiques sont principalement déposées dans la lumière des petits et moyens vaisseaux dans de nombreux organes. Dans certains cas des thromboses, des hémorragies et des nécroses peuvent être notées. Les cellules tumorales sont de grande taille avec des nucléoles proéminent et de nombreuses mitoses. Dans des cas rares, les cellules sont anaplasiques ou de petite taille [32,48, 50, 52].

c- Immunohistochimie

Les cellules tumorales expriment les antigènes de cellule B. la coexpression de CD5 et CD10 est vu respectivement dans 38% et 13% des cas.

La plupart des cas CD10- sont IRF4/MUM1 +. Des cas anecdotiques d'un lymphome à cellules T ou cellules NK intravasculaire ont été rapportés, mais ils devraient être considérés comme entité différente [48].

d- Biologie moléculaire

Les gènes des immunoglobulines sont clonalement réarrangés. Des anomalies chromosomiques ont été décrites mais peu de cas ont été étudiés [48].

5- le lymphome B diffus à grandes cellules riche en lymphocytes T/histiocytes :

a- clinique

Dans ce type de lymphome les patients présentent une fièvre, un malaise, une splénomégalie et/ou hépatomégalie.

Les moitié des malades sont dans un stade avancé de Ann Arbor et dans la catégorie risque intermédiaire du score IPI [2, 48, 50]

b- Histologie

Ceci est défini comme une prolifération diffuse de grandes cellules B pléomorphes dispersés isolément ou en petits amas dans une mer de cellules T réactives avec un nombre variables d'histiocytes. Ces dernières se regroupent souvent autour des grandes cellules B anormales, ce qui peut aider au diagnostic.

Ces cellules B lymphomateuses peuvent ressembler à des centroblastes, des immunoblastes ou présenter des noyaux plus irréguliers, plurilobés, avec des volumineux nucléoles, les faisant ressembler à une cellule de Hodgkin ou de Reed-Sternberg [2, 48, 50].

c- Immunohistochimie

Les grandes cellules atypiques expriment les marqueurs B et Bcl6. Le fond est composé d'un nombre variable d'histiocytes CD68+, cellules T CD3 et CD5 + [48].

d- Biologie moléculaire

Les cellules tumorales ont un réarrangement clonal des gènes transportant un nombre élevé de mutations somatiques. Les études n'ont pas montré des anomalies récurrentes de caryotype. L'hybridation génomique comparative sur des cellules tumorales microdisséquées montre plus de déséquilibre dans le lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire que LGCB riche en lymphocytes T/histiocytes avec des anomalies communes impliquant 4q et 19p [48].

6- le lymphome B diffus à grandes cellules primitif de SNC

a- clinique

Les déficits neurologiques focaux sont observés dans 50 à 80% des cas. Les symptômes neuropsychiques sont observés chez 20 à 30% des patients ainsi que les signes d'HTIC.

Dans notre série, deux cas de lymphome b primitif de SNC ont été notés. L'âge moyen des patients était de 47ans avec une prédominance masculine [2, 48, 50].

b- Histologie

Les lymphomes cérébraux primitifs représentent 2% des LNH extra-ganglionnaire et 5% des tumeurs cérébrales. Ces lymphomes ont toujours une architecture diffuse et dans l'immense majorité des cas présentent une infiltration à grandes cellules ou immunoblastiques, angiocentriques [2, 48, 50].

c- Immunohistochimie

Toutes les cellules tumorales sont positives pour les marqueurs B, CD20, CD22 ou CD79a. L'expression de CD10 est présente dans environ 10-20%, Bcl6

dans 60-80% et IRF4/MUM1 dans 90%. L'expression de Bcl2 non liée à t (14,18) (q32, q21) est fréquente.

Dans notre étude, un seul cas qui a bénéficié de l'étude immunohistochimique. Les cellules tumorales n'avaient exprimé aucun des marqueurs utilisés (Bcl-6, MUM1 et le CD10). En se basant sur l'algorithme de Hans c'est un LBDG du SNC de phénotype activé [48].

d- Biologie moléculaire

Environ 30-40% des LGCB de SNC ont une translocation Bcl2 mais t(14,18)(q32,q21) et t(8,14)(q24,q32) sont rares. Des délétions à 6q et des gains à 12q, 22q et 18q21 sont trouvés avec augmentation du nombre de copies ou d'amplification de Bcl2 et MALT1.

Les délétions homozygotes et hémizygotiques au 9p21 affectent fréquemment CDKN2A/p16. Des petites mutations non visibles par l'hybridation génomique comparative conventionnelle affectent 6p21.3 (HLA) et contribuent à la perte de l'expression de l'allèle HLA de classe I et II [48].

7 - le lymphome B diffus à grandes cellules de sujet âgé (sénile) :

a- Clinique

Il s'agit de lymphomes associés à l'EBV, fréquents en Asie, le plus souvent sous forme extraganglionnaire. La moitié des patients sont classés dans la catégorie haut risque ou risque intermédiaire du score IPI [2, 48, 50].

b- Histologie

Dans ce type de lymphome, l'architecture de l'organe atteint s'efface dans le contraste d'une mononucléose infectieuse. Une infiltration par des grandes cellules B associées à des éléments réactionnels tel que des petits lymphocytes, des plasmocytes, des histiocytes et des cellules épithélioïdes sont notées. Parfois des zones de nécrose sont trouvées [2, 48, 50].

c- Immunohistochimie

Les cellules néoplasiques sont habituellement positives pour CD20 et/ou CD79a, la restriction de la chaîne légère peut être difficile à démontrer. CD10 et Bcl6 sont généralement négatifs tandis que MUM1 est communément positif.

Des grandes cellules atypiques sont positives respectivement pour LMP1 et EBNA-2 dans 94% et 28%.

Les cellules sont variablement CD30 positives et CD15 négatives [48].

d- Biologie moléculaire

La clonalité des gènes des immunoglobulines et de l'EBV peut être généralement détectée par des techniques de la biologie moléculaire, ce qui permet de distinguer les formes pléomorphes de la mononucléose infectieuse [48].

8- le lymphome B diffus à grandes cellules associé à l'inflammation chronique :

a- clinique

Les patients atteints de LBDG associé à un pyothorax présentent des douleurs thoraciques, des maux du dos, une fièvre, un œdème de la paroi thoracique et des signes respiratoires tels que la toux productive, la dyspnée ou de l'hémoptysie.

L'examen radiologique révèle une masse tumorale de la plèvre dans 80% des cas, une masse du poumon et de la plèvre dans 10% des cas.

Le lymphome B diffus à grandes cellules de l'os, de l'articulation, de tissu mou péri-articulaire ou de la peau, développé plusieurs années après insertion du matériel, d'ostéomyélite ou d'ulcère veineux chronique, se manifeste habituellement par une douleur ou par une masse osseuse.

Sur la radiologie, l'os présente des images d'ostéolyse [2, 48, 50].

b- Histologie

La morphologie dans ce type de lymphome n'est pas différente de celle de LGCB, NOS. Dans la majorité des cas on trouve les centroblastes/immunoblastes avec un noyau arrondi. Des nécroses massives peuvent être trouvées [2, 48, 50].

c- Immunohistochimie

La plupart des cas expriment CD20 et CD79a. Cependant, dans plusieurs cas on trouve une différenciation plasmocytaire avec perte d'expression de CD20 et/ou CD79a et expression de MUM1 et CD138. Le CD30 peut être exprimé. Quelques cas peuvent exprimer en outre un ou plusieurs marqueurs de cellules T (CD2, CD3, CD4 et/ou CD7) [48].

d- Biologie moléculaire

Les gènes des immunoglobulines ont réarrangement clonale. Des mutations de P53 sont trouvées dans environ 70% des cas, impliquant généralement des sites de dipyrimidine qui sont sensible à la mutagénèse induite par les rayonnements ionisants. Au niveau de caryotype on trouve des anomalies de nombre et de structure [48].

9- Granulomatose lymphomatoïde

a- Clinique

Les patients présentent souvent des signes respiratoires : la toux (58%), la dyspnée (29%), les douleurs thoraciques (13%). D'autres symptômes sont également observés tels que la fièvre, le malaise, la dyspnée, la perte du poids, des signes neurologiques, des arthralgies et des signes gastro-intestinaux.

Les malades ayant un lymphome du SNC peuvent être asymptomatiques ou peuvent présenter des signes cliniques variés en fonction du site neurologique atteint comme la perte de l'audition, la diplopie, la dysarthrie, l'ataxie.

Quelques patients peuvent rester asymptomatiques (<5%) [2, 48, 50].

b- Histologie

Il s'agit d'un lymphome angiocentrique et angiodestructeur composé de cellules B EBV+ dans un environnement de cellules réactionnelles d'aspect granulomateux. Le poumon est le site de prédilection. Trois grades sont proposés :

Grade 1 : les cellules tumorales EBV+ sont difficiles à voir

Grade 2 : les cellules tumorales sont rares mais visibles et repérées par marquage.

Grade 3 : les cellules tumorales sont facilement visible et toujours sur un fond granulomateux (parfois en amas) [2, 48, 50].

c- Immunohistochimie

Les cellules B, EBV positives expriment en général le CD20. Les cellules variablement positives pour CD30 mais négatives pour CD15. LMP1 peut être positif dans les cellules pléomorphes atypiques.

Les immunoglobulines cytoplasmiques sont souvent non informatives, bien que dans de rares cas, l'expression d'une immunoglobuline monoclonale cytoplasmique peut être retrouvée notamment dans les cellules ayant une différenciation plasmacytoïde. Les lymphocytes de fond réactionnels sont les lymphocytes T CD3+, avec des cellules CD4+ plus fréquentes que les cellules CD8+ [48].

d- Biologie moléculaire

Dans la majorité des cas de granulomatose lymphomatoïde grade 2 et 3, la clonalité des immunoglobulines peut être mise en évidence par la biologie moléculaire. Dans certains cas des populations clonales différentes peuvent être identifiées dans des différents sites anatomiques [48].

Le Southern blot peut montrer aussi la clonalité de l'EBV.

Dans le grade 1, la démonstration de la clonalité peut être difficile vu la rareté des cellules EBV+.

10 - le lymphome plasmoblastique

a- Clinique

La plupart des patients sont à un stade avancé (III ou IV) et dans la catégorie risque intermédiaire ou élevé du score IPI. La TDM peut montrer une atteinte osseuse diffuse.

Le lymphome plasmoblastique peut survenir chez les patients ayant déjà eu des néoplasmes des cellules plasmoblastiques tels que le myélome. Dans ce cas ce lymphome est considéré comme une transformation plasmoblastique du myélome et il doit être distingué du lymphome plasmoblastique primitif.

Dans certains cas la granulomatose lymphomatoïde peut être polyclonale. L'analyse du gène de récepteur de cellule T ne montre pas la monoclonalité [1, 2, 48, 50].

b- Histologie

Lymphome rare, il touche habituellement la cavité buccale, mais peut s'observer ailleurs. C'est une prolifération immunoblastique-plasmoblastique fréquente chez les patients infectés par le VIH. C'est une prolifération diffuse et homogène de cellules ressemblant aux immunoblastes avec une différenciation plasmocytaire qui peuvent ressembler aux cellules plasmablastiques de myélome. Les mitoses sont fréquentes. Les macrophages et les cellules apoptotiques peuvent être présents mais généralement moins important que dans le LGCB. Les cellules plasmablastiques monomorphes sont fréquemment trouvées dans l'infection par VIH dans la région buccale et nasale. Or, les cas avec différenciation plasmocytaire ont tendance à se voir dans d'autres sites extra-ganglionnaires ainsi que les ganglions lymphatiques [2, 48, 50].

c- Immunohistochimie

Les cellules néoplasiques expriment un phénotype plasmocytaire. Elles sont positives pour de CD138, CD38, VS38c IRF4/MUM1 et elles sont négatives ou faiblement positives pour le CD45, CD20 et PAX5.

Le CD79a est positif dans presque 50-85% des cas. Les immunoglobulines cytoplasmiques sont exprimés dans 50-70% des cas, le plus souvent de type IgG, kappa ou lambda des chaînes légères.

Le CD56 est souvent négatif dans le lymphome plasmoblastique de la muqueuse buccale mais peut être positif en cas de différenciation plasmocytaire.

L'expression de CD56 doit faire suspecter un myélome sous-jacent. L'EMA et CD30 sont fréquemment exprimés. Le Ki67 est généralement élevé (>90%). La recherche d'EBV par l'hybridation in situ est positive dans 60-75% des cas mais LMP1 est rarement exprimée. Le taux de positivité de l'EBV est de 100% dans le lymphome plasmoblastique de type buccale en cas d'infection par l'HIV [48].

d- Biologie moléculaire

Le réarrangement clonal des gènes des immunoglobulines peut être démontré même lorsque l'expression des immunoglobulines n'est pas détectable. Les gènes des immunoglobulines peuvent montrer des hypermutations somatiques ou être non mutés [48].

11 - le lymphome B diffus à grandes cellules sur lésions de maladie de Castleman HHV8+

a- Clinique

Ces lymphomes sont rares et se développent presque exclusivement chez des patients infectés par le VIH. Des rares cas ont cependant rapport chez des patients VIH-. Ces lymphomes surviennent sur des lésions de maladie de Castelman multicentrique avec virus herpès humain de type 8 (HHV-8) [2, 48, 50].

b- Histologie

La maladie de Castleman correspond à une entité anatomo-clinique rare, aujourd'hui divisée en 2 types histologiques: la forme hyaline vasculaire la plus fréquente et la forme plasmocytaire, celle associée à l'infection à HHV8.

Au faible grossissement, il existe 2 types de lésions

1-prolifération vasculaire sous forme de fentes atteignant la capsule et la médullaire, et de cellules fusiformes dans un stroma fibreux. Les cellules endothéliales proliférant contiennent des globules PAS positifs. Dans ces plages, il existe quelques plasmocytes et du pigment hémossidérinique mieux vu avec le Perl's

2. une zone ganglionnaire globalement conservée avec des follicules lymphoïdes de petite taille dont les lymphocytes se mettent en couronnes concentriques, autour d'un centre hyalinisé, avec parfois présence d'un vaisseau central

3. les zones interfolliculaires montrent une hyperplasie vasculaire et contiennent de nombreux plasmocytes, quelques histiocytes et quelques cellules activées [2, 48, 50].

c- immunohistochimie

Les cellules lymphomateuses sont CD20+/-, CD79a+, CD138-, IgM lambda+ dans le cytoplasme. Il n'y a pas de co-infection des cellules tumorales par l'EBV [48].

d- biologie moléculaire

Malgré l'expression constante des IgM monotypiques par les plasmoblastes dans la maladie de Castleman associée à HHV8, les études moléculaires ont montré qu'ils constituent une population polyclonale.

L'activation de la voie de signalisation du récepteur IL6 joue un rôle majeur dans le développement de lésions lymphoprolifératives B au cours de l'infection par HHV8 [48].

12 - lymphome primitif des séreuses

a- Clinique

Ces lymphomes rares sont observés presque exclusivement chez des patients infectés par le VIH.

Les patients présentent généralement des épanchements des séreuses (pleurésie, ascite), sans ADP ni masse tumorale associée.

Dans notre série, on a noté un seul cas de lymphome B primitif de la plèvre diagnostiqué chez un patient sans terrain particulier au moment de diagnostic [2, 48, 50].

b- Histologie

Ces lymphomes sont rares observés presque exclusivement chez des patients infectés par le VIH. Les cellules lymphomateuses sont de type immunoblastique-plasmoblastique et la prolifération est restreinte aux séreuses [2, 48, 50].

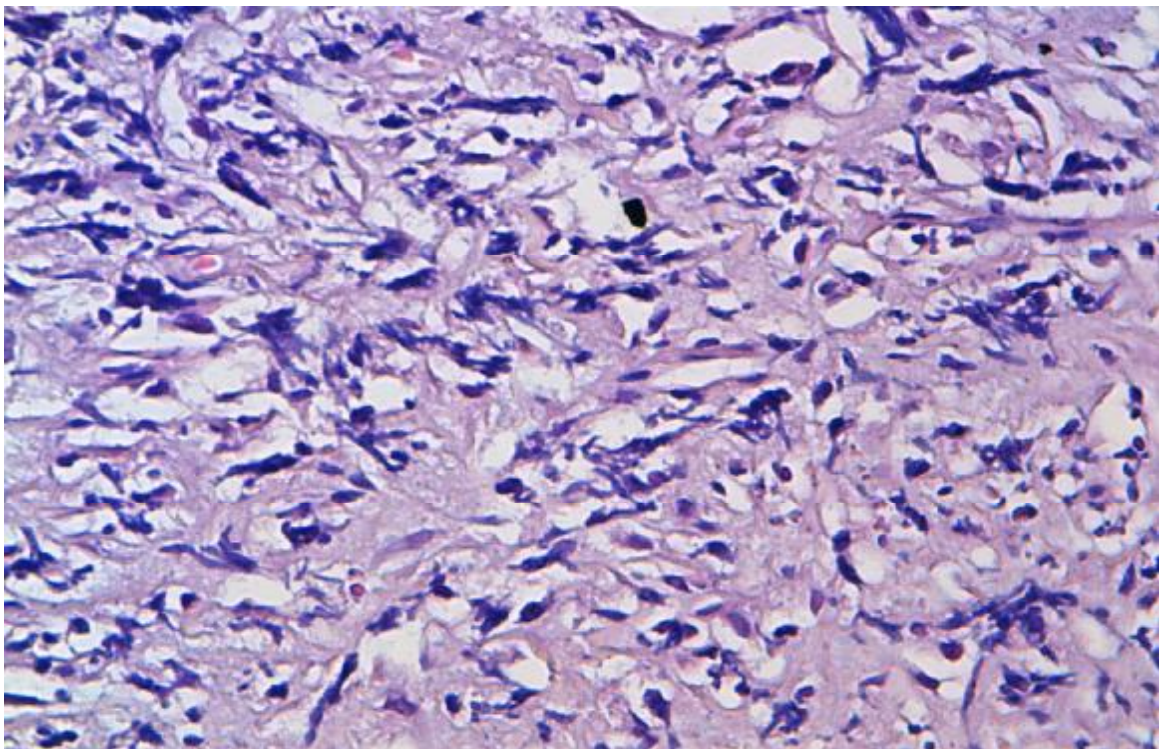


Fig. 23: LBDG pleural. (HES x 20)

(Service d'anatomie pathologie CHU Hassan II)

c- Immunohistochimie

Les cellules lymphomateuses expriment habituellement CD45, mais elles n'expriment pas les marqueurs B tels que CD10, CD20, CD79a. Les immunoglobulines cytoplasmiques et de surface sont absentes. Habituellement le Bcl6 est négatif. Le CD138, CD38, EMA, CD30 sont souvent positifs. HHV-8 est présent, fréquemment associé à EBV (ABER+, LMP1-).

L'étude immunohistochimique de notre cas mis en évidence un lymphome primitif de la plèvre de phénotype activé [48].

d- Biologie moléculaire

Les gènes des immunoglobulines sont réarrangés clonalement et hypermuté. Certains cas ont aussi un réarrangement des gènes du récepteur de cellule T. rares cas ont été diagnostiqués comme lymphome primitif des séreuses de type T. aucune anomalie chromosomique n'a été identifiée. Une analyse génétique comparative a révélés des gains dans les chromosomes 12 et X. les gènes viraux HHV8 sont présents dans tous les cas [48].

13- Lymphome B à grandes cellules ALK-positif

a- Histologie

Ce lymphome a une croissance sinusoidale et fait de grandes cellules monomorphes immunoblastes-like ayant un noyau pâle, arrondi, contenant de grands nucléoles centrales et un cytoplasme abondant. Dans certains cas, il peut avoir une différenciation plasmablastique, des cellules néoplasiques atypiques, multinucléolées peuvent être vus [2, 48, 50].

b- Immunohistochimie

Les cellules tumorales sont fortement positives pour la protéine ALK.

Quelques cas peuvent montrer un marquage cytoplasmique, nucléaire et nucléolaire pour ALK associé à la protéine NPM-ALK. On outre, elles expriment fortement l'EMA.

Le CD45 est négatif mais une coloration focale et faible a été reportée dans certains cas. La plupart des tumeurs expriment des immunoglobulines cytoplasmiques (généralement IgA et rarement IgG) avec la restriction des chaînes légères^[48].

c- Biologie moléculaire

Les gènes des immunoglobulines sont clonalement réarrangés. Cette tumeur peut exprimer ALK en pleine longueur le facteur clé de l'oncogénèse est la protéine de fusion ALK due à l'altération génétique du locus ALK sur le chromosome 2.

L'anomalie la plus fréquente est la translocation t(2,17)(p23,q23) responsable de la protéine de fusion Clathrin-ALK (CLTC-ALK). Quelques cas sont associés à la translocation t(2,5)(p23,35). Des insertions du gène 3'ALK dans le chromosome 4q22-24 ont été rapportées^[48].

14- Lymphome B intermédiaire entre LBDGC et le lymphome de Burkitt

a- Histologie

Ces lymphomes sont généralement composés d'une prolifération diffuse faite de cellules de moyenne à grande taille avec des petits lymphocytes et un stroma fibreux réactionnel. Les macrophages en ciel étoilé sont généralement présents avec de nombreuses figures de mitoses et d'apoptose ce qui donne ressemblance au lymphome de Burkitt mais avec plus de variations dans la taille et le contour nucléaire.

Certains cas sont morphologiquement compatibles avec le lymphome de Burkitt mais ont un profil immunologique et/ou génétique atypique.

D'autres cas ont un immunophénotype compatible avec le lymphome de Burkitt mais ont des noyaux de taille intermédiaire entre le lymphome de Burkitt et LDGCB, souvent avec des contours nucléaires irréguliers ou des nucléoles relativement important.

Parfois les noyaux sont relativement petits, la chromatine est finement granuleuse ressemblant au lymphome lymphoblastique, dans ce cas le marquage par le TdT est nécessaire pour exclure un lymphome lymphoblastique.

Des cas de LDGCB morphologiquement typique avec un indice de prolifération très élevé ne doit pas être inclus dans cette catégorie [2, 48, 50].

b- Immunohistochimie

Ces lymphomes ne ressemblent pas 100% au lymphome de Burkitt (cellules de grande taille, pléomorphe) mais à l'immunohistochimie sont CD10+, Bcl2-, Bcl6+, Ki67 > 95%.

D'autres cas sont inclus dans cette catégorie sont ceux d'une morphologie typiquement lymphome de Burkitt mais à l'immunohistochimie sont Bcl2+ ou TdT+[48].

c- Biologie moléculaire

Les gènes des immunoglobulines sont réarrangés clonalement.

35-50% des cas ont des translocations 8q24MYC. Cependant dans le lymphome de Burkitt le MYC est juxtaposé à l'un des gènes des immunoglobulines (Ig-MYC) et beaucoup d'autres cas ont d'autres translocations (non Ig-MYC).

Environ 15% ont une translocation Bcl2, parfois ont une translocation MYC associée. Les translocations Bcl6 sont moins fréquentes [48].

15- Lymphome B intermédiaire entre LBDGC et lymphome de Hodgkin classique

a- Histologie

Il s'agit de cas rares. La plupart des cas siègent dans le médiastin. Ce lymphome est généralement composé de cellules tumorales pléomorphes au sein d'un stroma fibreux diffus. Des bandes fibreuses focales peuvent être vues dans certains cas. Les cellules sont plus grandes et plus pléomorphes que dans le cas typique de lymphome primitif du médiastin (LPM), bien que certaines cellules centroblastes-like peuvent être présentes.

Les cellules pléomorphes ressemblant aux cellules lacunaires et cellules de Hogkin représentent la majorité de l'infiltrat. Un trait caractéristique est le large spectre d'apparence cytologique. Par exemple, certaines régions ressemblent d'avantage au lymphome Hodgkinien classique et d'autres ressemblent plutôt au LPM. L'infiltrat inflammatoire est rare, des éosinophiles dispersés, des lymphocytes et des histiocytes peuvent être présents.

La nécrose est fréquente mais contrairement au LHC, les zones nécrosées ne contiennent pas d'infiltrat neutrophile [2, 48, 50].

b- Immunohistochimie

Les cellules lymphomateuses présentent un immunophénotype transitionnel entre LHC et LPM.

Les cellules néoplasiques expriment généralement le CD45. Contrairement au LHC, les marqueurs B sont conservés mais il y a une expression aberrante des marqueurs de Hodgkin tel que le CD30, CD15.

Le CD20 et CD79a sont souvent positifs, le CD30 et le CD15 sont également positifs dans la majorité des cas. Les immunoglobulines cytoplasmiques et/ou de surface sont absentes. Bcl6 est variablement positif mais le CD10 est généralement négatif. ALK est constamment négative [48].

c- Biologie moléculaire

Seulement quelques cas de lymphome hodgkinien classique et de lymphome primitif de médiastin ont été étudiés. Une relation clonale a été démontrée entre les 2 composants. Les modifications génétiques spécifiques n'ont pas été associées à la transformation du lymphome ou de ses composants que ce soit pour LHC ou LPM.

Les études génétiques ont montré une relation étroite entre le profile de LHC et LPM [48].

II- PHYSIOPATHOLOGIE DES LYMPHOMES B DIFFUS A GRANDES CELLULES

Les lymphomes diffus à grandes cellules B représentent les lymphomes les plus fréquents de l'adulte. Ces lymphomes sont hétérogènes sur le plan clinique, morphologique, phénotypique et moléculaire. Toutefois, il existe pour une minorité d'entre eux des entités anatomocliniques bien définies par une approche clinique, histologique et biologique rigoureuse.

Les signatures transcriptionnelles ont permis d'identifier, au sein du groupe majoritaire des LBDG, trois grandes variétés : le LBDG de type centrofolliculaire, de type activé B périphérique et de type médiastinal primitif, ce dernier partageant certaines signatures avec les lymphomes hodgkiniens classiques. Des anomalies génomiques très complexes et variées, mais parfois plus spécifiques de chacune des trois variétés, ont été découvertes. Des voies oncogéniques majeures ont été identifiées, impliquant notamment Bcl-6, NF- κ B, IRF4/MUM1 et représentant des cibles thérapeutiques potentielles. Toutefois, la régulation de ces voies semble très complexe, liée aux très nombreuses autres anomalies génomiques intrinsèques à la cellule tumorale, au rôle du microenvironnement et du polymorphisme de l'hôte [105].

1- Le lymphome B diffus à grandes cellules de *novo* et secondaire

Lorsque l'on aborde la physiopathologie des LBDG, il faut d'emblée rappeler que ces lymphomes sont soit secondaires, c'est-à-dire survenant dans l'évolution ou la progression d'un autre type de lymphome, soit de *novo*, c'est-à-dire diagnostiqués sur une biopsie le plus souvent ganglionnaire sans antécédent connu antérieur de lymphome. Dans ce dernier cas, la biopsie peut toutefois, dans une minorité de cas, retrouver dans le même territoire biopsié ou sur un autre territoire

(la biopsie médullaire par exemple) un autre type de lymphome (le plus souvent à « petites cellules B », dit indolent) que le LBDG [60].

L'exemple typique est fourni par le LBDG sur la biopsie ganglionnaire associée sur la biopsie médullaire à un lymphome folliculaire. Les LBDG secondaires ou les composantes indolentes découvertes de façon concomitante à des LBDG apparemment de novo sont habituellement liés à la progression du lymphome indolent, et la physiopathologie de ces lymphomes secondaires doit faire prendre en compte la lymphomagenèse initiale des entités considérées, que nous n'aborderons pas dans cette revue. Les entités plus fréquentes se transformant en LBDG sont les leucémies lymphoïdes chroniques, les lymphomes folliculaires, les lymphomes lymphoplasmocytaires, les lymphomes de la zone marginale et les lymphomes hodgkiniens à prédominance lymphocytaire nodulaire [60].

Dans notre série aucun cas de lymphome B diffus à grandes cellules secondaire n'a été rapporté.

2- Lymphome B diffus à grandes cellules et transcriptome

En 2000, les premières analyses du transcriptome [53,60] ont permis d'isoler parmi les LBDG des LBDG de type centrofolliculaire (germinal center [GC-like]) dont la signature transcriptionnelle est comparable à celle des cellules B du centre germinatif (expression de CD10, Bcl-6), et des DLBCL de type activé B périphérique (activated B-cell [ABClike]) dont la signature est comparable à celle de lymphocytes activés B périphériques sanguins (expression de MUM-1, cycline D2, foxp1, Bcl-2, etc.). Les auteurs ont surtout montré que les patients ayant un profil CG ont un meilleur pronostic que ceux ayant un profil ABC, à stade IPI comparable. Il faut d'emblée souligner qu'autant le concept de cellule centrofolliculaire est aisément compréhensible comme cellule d'origine, autant le lymphocyte B périphérique activé

sanguin comme cellule d'origine est un concept troublant pour des lymphomes à présentation ganglionnaire prédominante sans phase leucémique le plus souvent. Le profil de mutations somatiques des gènes des immunoglobulines sans ongoing mutation des LBDG-ABC suggère que la cellule d'origine dans ce sous-type est postcentre germinatif et qu'elle pourrait être représentée par une cellule lymphoïde B de la zone marginale. Des signatures plus complexes ont été décrites secondairement avec un type dit III différent du premier et du deuxième type, hétérogène, n'exprimant pas de hauts niveaux d'expression des gènes de type GC ou ABC. Cette triple signature transcriptionnelle n'avait pas de valeur pronostique par opposition à la bonne valeur pronostique de la signature transcriptionnelle GC confirmée par plusieurs études dont celle du Groupe d'études des lymphomes de l'adulte (GELA) [54, 55, 60].

Au total, les profils transcriptionnels permettent, au sein du spectre hétérogène de ces LBDG, d'isoler deux groupes principaux, les LBDG-GC et ABC, dont les voies oncogéniques sont au moins, en partie, différentes. Ces voies oncogéniques différentes sont importantes à identifier, car elles représentent des cibles thérapeutiques potentielles et des potentiels biomarqueurs pronostiques.

Ces techniques transcriptomiques sont cependant difficiles à mettre en place pour le diagnostic et sont actuellement réservés pour la recherche. Les résultats ont été déclinés en immunohistochimie et seront détaillés plus loin.

3- Lymphome B diffus à grandes cellules et génomique

Les translocations IgH/bcl-2 sont observées dans environ 10 à 20 % des LBDG « primitifs » et préférentiellement dans les LBDG-GC, alors que les translocations impliquant bcl-6 sont observées préférentiellement dans les LBDG-ABC ou les DLBCL-PMBL. Les études par hybridation génomique comparative classique ou à

haute résolution (de type CGH-array) ont montré de nombreuses régions amplifiées ou délétées dans les LBDG, sans anomalies absolument spécifiques d'un sous-groupe [56, 57, 60]. Toutefois, le phénotype ABC est plus souvent associé à des trisomies 3, à des gains en 3q, à 18q21-22 et à des pertes en 6q21-22. Le phénotype GC est associé à des gains en 12q12, et le PMBL à des gains en 9p21-pter et en 2p14-p16. Ces données suggèrent que si des voies oncogéniques sont partagées dans ces trois groupes, certaines sont plus fréquemment utilisées par certaines de ces entités. Les altérations chromosomiques de type gain ou amplification sont souvent associées à une surexpression des gènes de la région considérée. Toutefois, si certains gènes sont surexprimés dans les LBDG possédant un gain de la région 2p14-p16 quel que soit le type ABC ou GC, d'autres gènes de cette même région tels que REL (un des hétérodimères de NF- κ B) ne sont surexprimés que dans les LBDG-CG et pas dans les DLBCL-ABC ou les DLBCL-PMBL [58, 60]. De la même manière, certains gènes sont surexprimés dans les LBDG de type ABC ou GC présentant un gain en 18q21, mais la surexpression de bcl-2 était plutôt restreinte aux LBDG-ABC. Enfin, certaines des altérations chromosomiques sont associées à des signatures de type prolifération, CMH classe II, signature de type micro-environnement riche en lymphocytes T réactionnels. Des analyses génomiques plus récentes, utilisant des outils de plus haute résolution et corrélant la CGH au transcriptome, ont permis de montrer qu'un amplicon sur le chromosome 19 est présent dans 26 % des LBDG-ABC et qu'il est associé à une surexpression de spi dont l'inactivation in vitro induit la mort cellulaire des lignées de LBDG-ABC mais pas de

LBDG-GC. De même, une surexpression de foxp1 est observée dans les trisomies 3 ou, parfois, dans des amplifications plus focales de la région chromosomique contenant foxp1 dans 38 % des LBDG-ABC.

Des délétions du locus INK4a/ARF sont observées également dans 30 % des LBDG-ABC. Un amplicon du chromosome 13 contenant le locus de l'ARNmi mir17-92 et une délétion de PTEN sont observés dans environ 10 % des LBDG-GC. Toutefois, ces anomalies sont retrouvées dans de rares cas des autres sous-types moléculaires de LBDG. L'analyse des régions switch du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines montre que plus de la moitié des LBDG-ABC présentent des délétions de la région S μ , alors que cet événement est rare dans les LBDG-CG et absent dans les LBDG-PMBL. Par ailleurs, des événements de recombinaison anormale de la région S γ sont observés plus fréquemment dans les LBDG-ABC que dans les LBDG-PMBL ou les LBDG-GC. Une expression constitutive de AID (activation induced- desaminase), normalement exprimée de façon transitoire par les cellules B centrofolliculaires est observée dans les LBDG-ABC et impliquée probablement dans ces événements de recombinaison anormale. La surexpression d'IRF-4 induite par l'activation de NF- κ B dans les LBDG-ABC est un des mécanismes de la surexpression d'AID, alors que tous les autres gènes de la signature GC, en dehors d'AID, sont réprimés. Certaines recombinaisons observées dans les LBDG-ABC sont associées à des translocations impliquant bcl-6, c-myc, spib et dérégulant l'expression de ces gènes. Des amplifications de c-myc, de bcl2, des translocations de c-myc sont rarement observés, mais peuvent contribuer à la lymphomagenèse de même que des processus de mutations somatiques aberrantes d'autres gènes que ceux des immunoglobulines comme c-myc, pim1, pax5, pouvant expliquer une dérégulation d'expression de ces gènes. Enfin, des mutations de p53 sont rapportées dans environ 20 % des LBDG associés à une évolution plus péjorative [59, 60].

4- Le lymphome B diffus à grandes cellules et MUM1

Les gènes exprimés par les lymphomes de type B activés ont une signature qui inclut le gène IRF4 (MUM1) qui est un facteur de transcription qui joue un rôle important dans la régulation de l'expression génique en réponse aux interférons et autres cytokines. Dans les lymphocytes B normaux, IRF4/MUM/MUM1 et BCL6 sont mutuellement exclusifs. Ce gène, qui est fusionné au locus des Ig dans quelques cas de myélomes multiples, fonctionne comme un oncogène in vitro. Il est progressivement surexprimé dans l'activation des lymphocytes normaux. Ainsi, l'expression constitutive d'IRF4/MUM/MUM1 dans les lymphomes B de type B activés pourrait contribuer à l'absence de contrôle de la prolifération des cellules malignes dans ce groupe de tumeurs. Un autre gène majeur dans les lymphomes développés à partir des cellules B activées est FLIP qui inhibe la mort programmée des cellules (FLICE-like inhibitory protein-1) qui peut bloquer l'apoptose médiée par Fas et d'autres récepteurs de mort cellulaire.

5- Le lymphome B diffus à grandes cellules et Bcl-6

La plus fréquente (20 à 40% des cas) est une anomalie de la région 3q27, impliquant l'oncogène Bcl6. L'expression de ce gène peut être consécutive à une translocation dont la nature peut varier. Bcl6 est un gène « multipartenaire » : suite à une erreur survenant lors du processus de recombinaison ou de commutation isotypique, Bcl6 est placé sous le contrôle du promoteur d'un gène d'Ig – IgH en 14q32, Ig Kappa en 2p12 ou Ig Lambda en 22q11 – ou sous le contrôle d'un autre gène [1, 61, 62]. En outre, les microdélétions ou des mutations ponctuelles (mutations somatiques) peuvent également apparaître. La protéine Bcl6 a une fonction de répresseur transcriptionnel et se trouve normalement exprimée dans 10% des lymphomes folliculaires, mais pas dans les lymphomes de la zone marginale ni dans

les lymphomes du manteau. La mise en évidence d'une anomalie de Bcl6 ne revêt pas de signification pronostique défavorable [1].

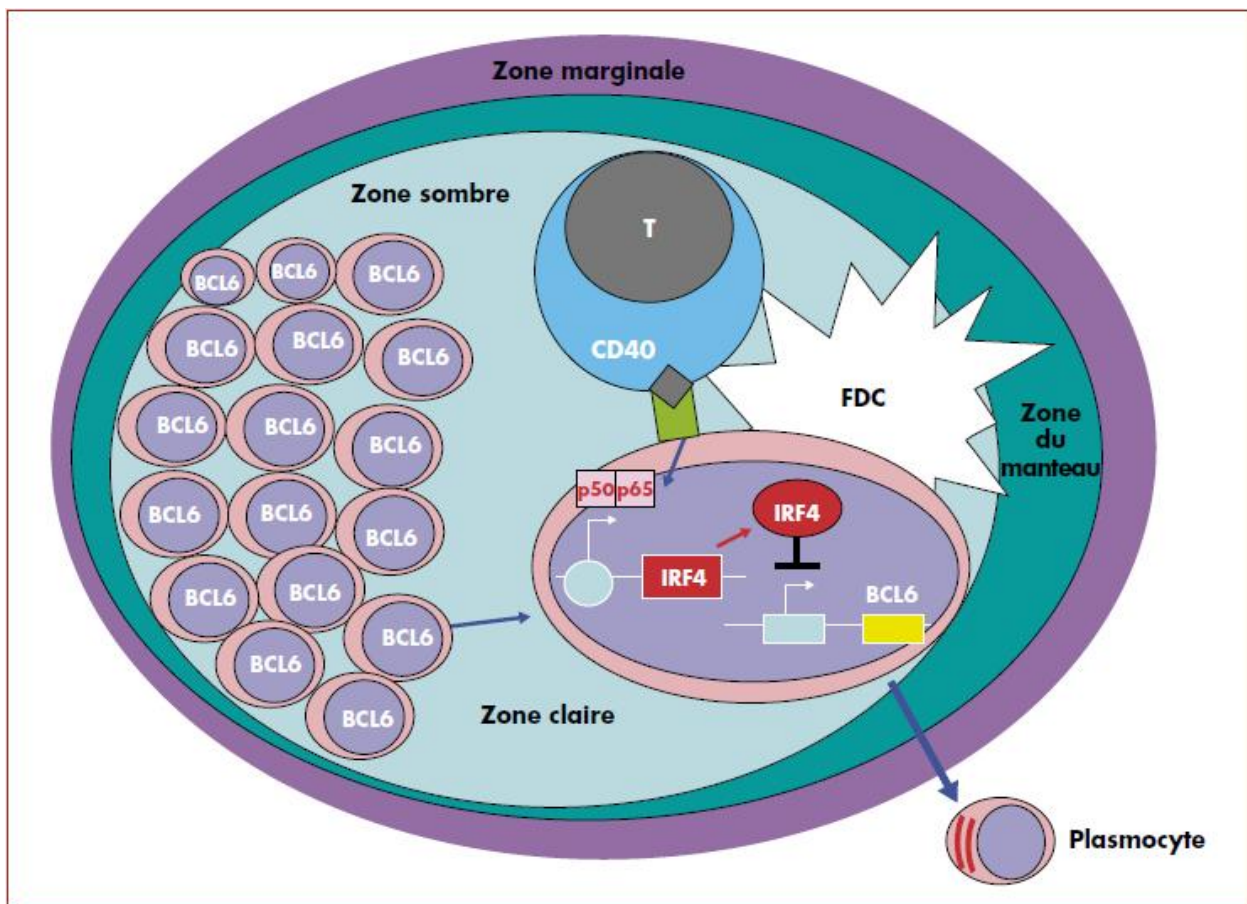


Fig.24 : Boucle de régulation bcl-6/IRF-4/NF-κB dans le centre germinatif du follicule lymphoïde

6- Le lymphome B diffus à grandes cellules et biomarqueurs

La recherche de biomarqueurs à visée pronostique, afin de mieux caractériser l'évolution variable de patients à stade IPI égal, a été développée depuis de nombreuses années. L'expression de bcl-2 a été un des premiers marqueurs immunohistochimiques, histopronostiques défavorables décrits dans les LBDG [60, 63], mais son impact pronostique défavorable n'a plus été confirmé chez des patients recevant de l'anticorps anti-CD20 en plus de la chimiothérapie [60, 64]. La signature transcriptionnelle GC vs ABC a été corrélée sur tissu fixé et inclus en paraffine par

immunohistochimie à un algorithme, dit de Hans, sur des puces tissulaires (tissu-microarrays, TMA) et basé sur l'expression différentielle des protéines CD10,

IRF-4/MUM-1 et BCL-6, différenciant un profil GC vs non GC. Si cet algorithme a été validé sur la série initiale de lymphomes ayant bénéficié du transcriptome, plusieurs autres études sur lames entières de patients n'ont pas confirmé cette valeur pronostique. Surtout, deux études récentes, dont l'une du GELA [60, 65, 66], ont de plus montré que ce facteur pronostique favorable du profil phénotypique « GC » était absent chez des patients recevant une immunothérapie par le rituximab en plus de la chimiothérapie. La définition de facteurs histopronostiques sur tissu fixé et inclus en paraffine, notamment sur TMA est actuellement remise en question, d'une part, en raison de discordances rapportées pour bcl-6 entre le pourcentage de cas positifs sur le TMA par opposition à la lame histologique entière [60, 67] et, d'autre part, en raison des multiples variabilités intercentres des techniques et des interprétations immunohistochimiques et de la faible reproductibilité interobservateur d'un scoring trop complexe, notamment pour certains marquages difficiles comme bcl-6 [60, 68]. En revanche, la combinaison de techniques de type FISH et de type immunohistochimie a permis de définir un index, ImmunoFISH pronostique dans les DLBCL traités par R-CHOP sur tissu fixé et inclus en paraffine, à valider sur de grandes séries. Les signatures transcriptionnelles sur tissu congelé semblent concordantes pour retrouver une valeur pronostique favorable de la signature GC qui persiste chez les patients traités par anti-CD20 en plus de la chimiothérapie [55, 60 69]. Des signatures à six gènes ou à 17 gènes ont été proposées comme facteurs pronostiques pour mieux stratifier les patients dans les essais thérapeutiques, mais ces signatures nécessitent encore des cross validations entre des séries prospectives avant de trouver leur place dans la prise en charge des patients atteints de DLBCL. Des signatures génomiques ciblées

sur des gènes d'intérêt par des techniques de PCR quantitative fluorescente (QMPSF) permettent également d'évaluer des signatures de gains ou de pertes géniques ayant une valeur pronostique. L'intérêt grandissant de ces techniques moléculaires transcriptionnelles ou génomiques ciblées par RT-PCR ou PCR est lié au fait qu'elles semblent pouvoir s'appliquer sur tissu fixé et inclus en paraffine.

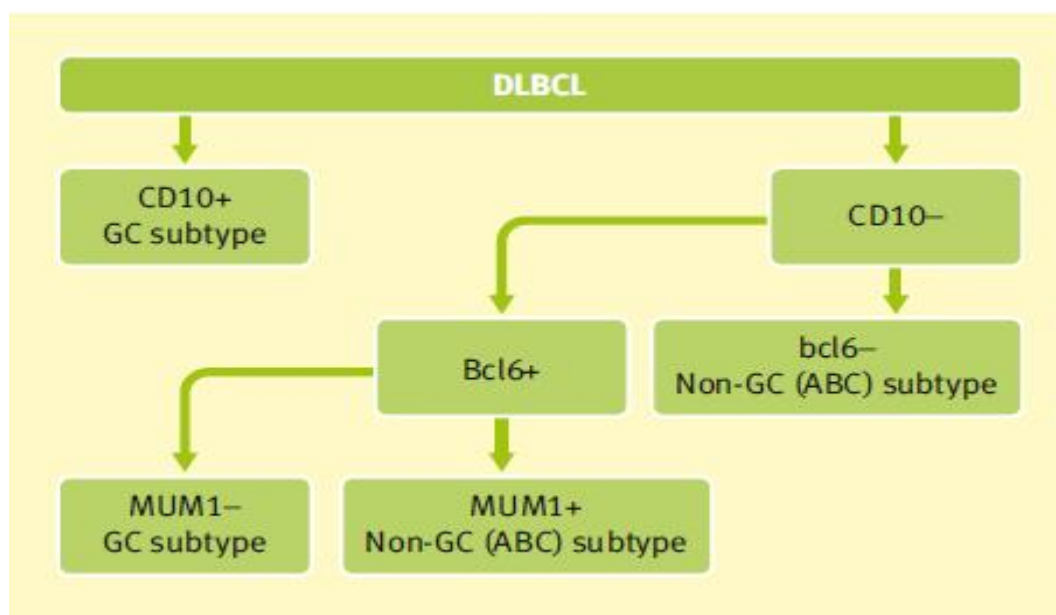


Fig. 25 : La classification de Hans du LBDG, CG : centre germinatif, ABC : cellule B activée

7- Le lymphome B diffus à grandes cellules dans notre étude

En dehors des facteurs pronostiques classiques, de nouveaux facteurs pronostiques ont été élaborés. Le profil d'expression des gènes permet de catégoriser deux types de lymphomes : centrofolliculaire et lymphocytaire activé, dont le pronostic diffère [1].

Le premier groupe a une « signature » de type centro-germinatif (CG) et s'associe à un pronostic favorable. Le second groupe a une « signature » de type lymphocyte activé (ABC), proche des lymphocytes B périphériques activés et son pronostic est plus défavorable [1, 53].

La différence d'évolution entre ces deux groupes est imputée à une expression différente de gènes impliqués dans l'origine cellulaire, dans la prolifération et dans la réponse immune de l'hôte [1].

Plus récemment, l'étude du protéome par immunohistochimie sur puces tissulaires [1, 47] a permis de reproduire une classification des cas (catégorie CG ou ABC). En outre, cette technique a mis en évidence que l'expression de Bcl6 ou de CD10 est associée à pronostic favorable tandis que l'expression du MUM1 ou de la cycline D2 sont défavorables [1].

Dans l'étude BICORAL la survie à 3ans était de 74% pour le phénotype centro-germinatif et de 40% pour le phénotype activé [69].

Notre travail est fait sur une série de 58 malades et vise à comparer le pronostic et la réponse au traitement de ces lymphomes en fonction de l'immunohistochimie qui répond à la signature transcriptionnelle de la cellule d'origine. L'étude immunohistochimique est faite sur 31 cas. Le sous type activé était prédominant avec un pourcentage de 90.3% et le sous type centro-germinatif était minoritaire (9.3%). Les patients ayant un phénotype centro-germinatif avaient une bonne évolution par rapport au phénotype activé, mais statistiquement, ce n'était pas significatif. Ceci peut s'expliquer par la petite taille de notre échantillon nécessitant un test statistique plus puissant.

D'après le test exact de Fisher, on n'a pas trouvé une association significative entre le phénotype moléculaire et le score IPI en raison de l'effectif réduit de notre série. Mais, on a constaté que les patients porteur d'un phénotype centro-germinatif avaient un score IPI plus bas (100%) que les patients ayant un phénotype activé (42.9%).

III- BILAN D'EXTENSION ET TRAITEMENT

A -BILAN D'EXTENSION

1 - L'interrogatoire

L'interrogatoire recherche des signes cliniques d'évolutivité ou symptômes généraux suivants (symptômes B) : [22, 70]

- Fièvre sans foyer infectieux > 38C° pendant plus de 7 jours.
- Sueurs nocturne abondantes mouillant le linge et sueurs parfois diurnes
- Amaigrissement > 10% du poids du corps en moins de 6mois.
- Il faudra rechercher un retentissement de la maladie sur l'état général du malade par la quantification des indices d'activité de l'OMS (0à4) ou de Karnowsky (de 100% à 0%).

LE SCORE OMS

0 : Absence de symptôme

1 : Sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale.

2: Sujet alité moins de 50 % de la journée

3: Sujet alité plus de 50 % de la journée

4: Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens.

Dans notre série, le score OMS n'a été précisé chez aucun malade.

2 - L'EXAMEN CLINIQUE

L'exploration clinique des aires ganglionnaires superficielles, de la rate, du foie et des aires lymphoïdes ORL de l'anneau de Waldeyer (amygdales et cavum). Au besoin et en fonction de l'examen clinique et tomodensitométrie ORL, il faudra réaliser une biopsie ORL localisée amygdalienne ou du cavum. Il faut réaliser un schéma daté de l'extension clinique ganglionnaire et hépatosplénique. Le siège de

chaque ADP sera noté et le nombre total de sites ganglionnaires sera déterminé [21, 71].

3 – Le bilan d’extension

a – l’imagerie

- Radiographie du thorax : pour explorer les chaînes ganglionnaires du médiastin et le parenchyme pulmonaire [32, 72].
 - TDM thoracique : cherche des lésions de contiguïté pleurale, sternales ou costales, péricardiques, parenchymateuses pulmonaires ou des localisations non contiguës : pulmonaires uni-ou bilatérales (chaque poumon est considéré comme un viscère), pleurales. Un épanchement pleural sans cellules tumorales à la ponction ne constitue ni une atteinte extra-nodale de contiguïté ni une atteinte viscérale. En présence de cellules tumorales pleurales, on considère qu’un viscère non contigu est atteint.
 - TDM abdominale et pelvienne : la TDM permet de détecter les ganglions de taille > 5mm. Les ADP se trouvent dans l’espace cellulo-graisseux du rétropéritoine. Elle permet aussi l’analyse de l’homogénéité des parenchymes hépatospléniques [32,73]
 - Echographie abdominale : augmente la sensibilité de détection des lésions nodulaires parenchymateuses spléniques et hépatiques, elle permet d’explorer de leurs pédicules vasculaires.
- L’IRM n’est habituellement pas utilisée en première intention dans le bilan d’extension des LNH. Elle peut être utile pour confirmer l’extension d’une masse médiastinale vers la paroi du thorax [32, 74]. Il s’agit d’un examen de référence pour l’exploration des atteintes rachidiennes et cérébro-méningées des lymphomes. Enfin, l’IRM est très sensible pour détecter une

infiltration de la moelle osseuse. En cas de négativité de la BOM, l'IRM du bassin permet de guider une deuxième biopsie chez les patients à risque [32, 75].

- PET-Scan :
 - Le principe du PET-scan : comme la scintigraphie, le PET-scan repose sur l'injection d'un traceur dont la distribution dans l'organisme sera détectée grâce à un scanner particulier qui est le PET-scan.
 - Les indications du PET-scan : [32, 76, 77]
 - § Caractérisation d'une masse : lorsque la masse est de situation profonde, il permet de faire la différence entre une tumeur maligne et une tumeur bénigne.
 - § Identification des sites primitifs : lorsqu'il ya une néoplasie d'origine inconnue, notamment après un ganglion métastatique isolé.
 - § Diagnostic d'extension loco-régional : il permet la détection des ganglions métastatiques non soupçonnées lors de l'imagerie traditionnelle.
 - § Diagnostic de métastase à distance.
 - § Diagnostic des rechutes : il permet de mettre en évidence les tissus tumoraux au sein d'une cicatrice, de les distinguer des tissus nécrotiques.
 - Les pièges du PET-scan :
 - § Les faux positifs : les faux positifs correspondent à des hyperfixations d'autre origine qu'une origine tumorale. Il ne s'agit pas d'une erreur de la méthode mais d'une mauvaise interprétation du clinicien. Quelques erreurs peuvent être dues à des problèmes techniques :

- Artéfacts de « bords », effet de « volume partiel », artéfacts d'atténuation.

- Site d'injection et ganglions lymphatiques régionaux au site d'injection.

§ Les faux négatifs : correspondent à des examens où le processus malin n'a pu être individualisé par l'examen isotopique ; le plus souvent, il s'agit de raisons techniques.

- soit que la taille de lésion soit en-dessous du seuil de détection (en général, on considère la taille minimale pour détecter la tumeur de l'ordre 7 à 12 mm, sauf si l'hyperfixation est très importante),
- soit que la tumeur soit peu avide pour le sucre : tumeur nécrotique, peu vascularisée, à croissance lente ou sidérée par un traitement récent,
- soit que la tumeur ait un métabolisme glucidique particulier (hépatocarcinome),
- soit que la tumeur soit 'noyée' dans des zones hyperfixiantes spontanément (tumeur de vessie),
- soit qu'un déséquilibre majeur de la glycémie du patient vienne perturber la captation du glucose par la tumeur : on laisse le malade à jeun pour qu'il capte mieux le marqueur (le glucose) ; à l'inverse, une hyperglycémie diminue l'absorption de sucre par la tumeur.
- soit que le patient ne soit pas resté au repos (prise du glucose par les muscles) faussant le contraste entre la tumeur et le reste du corps.

b-L'hémogramme :

L'atteinte sanguine sera recherchée par la réalisation d'un hémogramme (analyse du frottis sanguin) et éventuellement une analyse immunophénotypique (cytométrie de flux), à la recherche de lymphocytes pathologiques clonaux. Anémie inflammatoire, lymphopénie et polynucléose neutrophile.

c- Biopsie ostéo-médullaire

Une biopsie ostéomédullaire au niveau d'une crête iliaque est indispensable, quel que soit le type histologique du lymphome. Si une première biopsie est négative, une biopsie de l'aile iliaque controlatérale augmente de 5 à 20% la fréquence de positivité [32, 78].

Une biopsie des deux crêtes iliaques peut être nécessaire :

- chez les malades qui ont une extension ganglionnaire limitée et que l'on envisage de traiter par radiothérapie exclusive.
- Lorsqu'une intensification thérapeutique avec autogreffe de moelle doit être pratiquée.

La biopsie ostéo-médullaire sera complétée par une analyse immunophénotypique, à la recherche de lymphocytes pathologiques B CD20+.

d-Le bilan hépatique :

Une ponction biopsie hépatique s'il existe une hépatomégalie et/ou une choléstase hépatique (taux de phosphatases alcalines > 2) et/ou des lésions nodulaires hépatospléniques. Mais elle est rarement pratiquée car les localisations hépatiques sont presque toujours associées à d'autres localisations extra-ganglionnaires (notamment ostéo-médullaire) et le résultat de la biopsie hépatique ne modifie que rarement le schéma thérapeutique [32].

e-Une ponction lombaire :

Sera systématiquement réalisé à la recherche des cellules néoplasiques.

4 - Le bilan d'évolutivité

- LDH : c'est un marqueur pronostique corrélés à la masse tumorale et à l'évolutivité du lymphome [32, 79,80].
- VS
- CRP

- Fibrinogène
- Electrophorèse des protides.

5 -le bilan du terrain et le bilan préthérapeutique

- Créatinine, glycémie, ionogramme.
- Anticorps antinucléaires, facteurs rhumatoïde.
- Test de coombs direct
- Bilan pré-transfusionnel
- Sérologies virales : EBV, HIV, hépatite B, hépatite C.
- Echographie cardiaque.

Dans notre série, tous ces bilans sont pratiqués chez tous les patients sauf le PET-scan qui n'était pas fait chez aucun de nos patients vu sa difficile disponibilité.

B- Traitement

1- Chimiothérapie

a- Les protocoles de chimiothérapie adoptés par le service de médecine interne au centre hospitalier Hassan II de Fès

R-CHOP

	Mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
cyclophosphamide	750	•					PIV 1h
Doxorubicine	50	•					PIV30'
Vincristine (max2mg)	1,4	•					IV 2'
Anti 5 HT3		•					IVD
Solumedrol	60	•					IVD
Solupred	50		•	•	•	•	PO
rituximab	375	•					PIV 6h

Rythme : toutes les 3 semaines nombre de cycles : 4, 6, le max 8.

R-ICE

	Mg/m ²	J1	J2	J3	Voie
rituximab	375	•			IV
etoposide	100	•	•	•	IV
carboplatine	AUC5		•		IV
ifosfamide	5000		•		IV
mesna	100%dose ifosfamide		•		IV

Rythme : J1 = J21

R-ESHAP

	dose	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
mabthera	375mg/m ²	•					IV
etoposide	40mg/m ²	•	•	•	•		IV
solumedrol	400mg	•	•	•	•	•	IV
aracytine	1g/m ²					•	IV
cisplatine	25mg/m ²	•	•	•	•		IV

b- Les indications thérapeutiques

Le traitement se base sur :

- L'âge du malade (>ou <65ans)
- La dissémination du lymphome
- L'index IPI

Le traitement doit inclure une prophylaxie méningée systématique. Ce traitement préventif devient indispensable lorsqu'il existe des facteurs de risque supplémentaires de rechute cérébro-méningée :

- Infiltration médullaire [32, 81, 82, 83,84].
- Localisations testiculaires [23, 85,86].
- Localisations de la sphère ORL [32, 84,87].
- Age jeune < 30-40ans [32,87].
- Association de localisations nodales et extranodales [32,88].

∅ Le traitement des LBDG de sujet jeune (≤ 60 ans) [105]

○ Les formes localisées :

§ Les formes localisées se définissent par des stades I et II d'Ann Arbor et souvent un score IPI < 2.

§ La chimiothérapie à base de R-CHOP reste pour la plupart des équipes le traitement de référence pour ce type de lymphome avec évaluation de traitement après 4cure, 6cure et 8cures (le max 8cures). en cas de non réponse ou réponse incomplète on passe à la chimiothérapie de 2^{ème} ligne à type de R-ICE ou R-ESHAP. Parfois suivie par une radiothérapie locorégionale.

○ Les formes disséminées :

§ La radiothérapie n'a aucune place dans les formes disséminées.

§ La chimiothérapie à base de R-CHOP est le traitement de référence (1cure/14Jours)

- 6cures si rémission complète après la 4^{ème} cure et un score IPI faible (0 ou 1).
- 8 cures si score IPI ≥ 2 .

Ø Le traitement des sujets ≥ 60 ans

o Les formes localisées :

§ La chimiothérapie à base de R-CHOP, 1 cure/14jours (6cycles).

o Les formes disséminées

§ La chimiothérapie à base de R-CHOP, 1 cure/14 ou 21 jours (6 à 8cycles).

Les rechutes survenant plus d'un an après la fin de traitement restent de meilleur pronostique que les formes réfractaires ou rechutant <1an après la thérapeutique.

Les rechutes disséminées du sujet jeune seront traités par des protocoles de rattrapage à type R-ICE et R-ESHAP, consolidé par un traitement intensif avec support de greffes de cellules souches hématopoïétiques autologues (greffon B-cl2 négatif) précédé ou suivi par un traitement par l'anti-CD20. L'allogreffe peut être aussi efficace chez le sujet jeune.

Dans notre travail, tous les malades ont été mis sous le protocole R-CHOP. Le nombre de cure était variable en fonction de la réponse au traitement, allant de 4 cures pour les bon répondeurs jusqu'à 8 cures en cas de progression.

Les patients ayant rechuté ou progressé, ont été mis sous R-ICE (50%), R-SHAP (16.6%), R-CHOP (16.6%) et radiothérapie (16.6%).

2- Radiothérapie

Elle est utilisée en complément de la chimiothérapie dans les formes localisées à dose de 20 à 30 Gy. La radiothérapie est administrée après trois cures de chimiothérapie.

L'avènement de ritixumab a tellement amélioré le pronostic des stades localisés que la radiothérapie n'a sa place en première ligne que dans des situations particulières (compression menaçante ne répondant pas rapidement à la chimiothérapie, amélioration des symptômes tels que la douleur).

Dans notre travail, la radiothérapie a été faite chez un seul cas de LBDG orbitaire, en association avec la chimiothérapie (R-CHOP).

3- Chirurgie

La chirurgie d'exérèse ne permet pas de guérir les patients atteints de lymphome, les récurrences locales ou à distance étant fréquentes. Si la chirurgie à visée diagnostique est indispensable, il n'est pas souhaitable devant une suspicion ou la constatation d'un lymphome d'envisager une exérèse large, ou radicale, de l'aire ganglionnaire où s'est développée la maladie, ou de l'organe qui est envahi, quel que soit son site.

4- Allogreffe

Chez le sujet jeune l'allogreffe est aussi une thérapie efficace via la mise en place d'un effet « graf-versus-lymphoma » mais la mortalité de la procédure peut aller jusqu'à 20-30%.

5- Evaluation de traitement

Après avoir terminé le traitement le patient doit bénéficier d'un examen clinique et d'un bilan biologique afin d'évaluer la réponse au traitement. Un scanner TAP est recommandé 6 à 8 semaines après la fin de la chimiothérapie ou 12 semaines après la radiothérapie.

Une réponse complète est atteinte si toutes ces conditions se réunissent :

- Le patient se porte bien.
- Absence de symptômes à l'interrogatoire ou à l'examen clinique.
- A l'examen clinique absence de signes hépatiques ou spléniques.
- Toute anomalie visible sur le scanner s'allume sur le TAP.
- Si une BOM était positive avant le traitement, elle doit être négative à la fin de traitement.

IV- EVOLUTION ET PRONOSTIC

A- Evolution

L'évolution des LBDG se fait vers l'extension la rémission ou bien vers la rechute.

1- L'extension

La persistance d'une lésion évolutive à la fin du traitement est un facteur de mauvais pronostic, orientera le patient vers un traitement de rattrapage.

En revanche, la persistance d'une masse résiduelle non évolutive après chimiothérapie n'est pas un facteur de mauvais pronostic et n'augmente pas le risque de rechute [32, 89].

2- La rémission complète

L'obtention d'une rémission complète dès le traitement initial est une des conditions les plus importantes pour une survie prolongée [32, 89], justifiant son utilisation comme objectif dans les essais thérapeutiques. Tous les protocoles thérapeutiques visent à obtenir cette RC permettant ainsi d'améliorer la survie des patients à long terme. Il est parfois difficile d'affirmer la RC après une cure, mais la constatation d'une réponse supérieure à 75 % est de très bon indice. La régression histologique peut s'obtenir entre le sixième et dix-huitième mois après le traitement.

3- La rémission partielle

Le pronostic des malades en réponse partielle (c'est-à-dire avec une diminution des volumes tumoraux comprise entre 50 et 75%) après traitement d'induction est mauvais avec 0 à 30% de malades vivant sans maladie à 2ans après chimiothérapie conventionnelle [32, 91]. Un nombre important de ces malades peut être mis en rémission complète par intensification du traitement. Le diagnostic de réponse partielle est d'autant plus important à établir qu'il est probable que les

possibilités de compléter la rémission sont d'autant plus grandes que la chimiothérapie de rattrapage est instituée précocement, avant la reprise évolutive [32, 92,93]. Cependant, le diagnostic de réponse partielle est rendu très difficile par la possible persistance de masses résiduelles non évolutives après chimiothérapie. Le diagnostic de réponse partielle repose sur :

- Une réponse tumorale comprise entre 50 et 75%.
- La persistance éventuelle, bien qu'atténuée, de signes cliniques ou biologiques d'évolutivité (augmentation des LDH sériques, syndrome inflammatoire).
- Une fixation pathologique anormalement persistante du gallium, notamment au niveau du médiastin, en raison de la fibrose.

4- Les échecs et les rechutes

L'échec du traitement peut être constaté durant la procédure de traitement de première ligne ou à la fin de celui-ci. Il s'agit, soit de lymphomes réfractaires d'emblée, soit de lymphomes en réponse partielle pour lesquels on documente la persistance d'une maladie évolutive.

L'échec thérapeutique peut aussi être caractérisé par le développement d'une rechute après réponse complète au traitement initial. On distingue les rechutes précoces, survenant moins de 1 an après la première réponse complète, et les rechutes tardives, survenant après ce délai.

Le pronostic diffère en fonction de ces trois situations. Toutefois, le pronostic global après échec est extrêmement mauvais.

Les facteurs qui conditionnent le pronostic au moment de la rechute sont l'IPI au moment de la rechute mais également et surtout la chimiosensibilité au traitement de rattrapage [32].

En comparant la réponse au traitement de nos patients à celle des autres études, on constate que le taux de rémission complète chez nos malades est inférieur (38.8%) au taux de rémission complète des autres série (64% au CHU Tizi Ouzou et 69.4% dans l'étude BICORAL).

Tableau 3 : tableau comparatif des modes évolutifs de LBDG.

Evolution	CHU Tizi Ouzou	Etude BICORAL	Notre série
Rémission complète	64%	69.4%	38.8%
Rémission partielle	23%	15.2%	-
Echec – progression	10%	14.4%	6.1%
Décès	4%	-	26.5%
Evolution en cours	-	13.6%	26.5%
Perte de vue	-	-	2%

5- La surveillance

Une fois la rémission obtenue, la surveillance aura pour but de dépister précocement les rechutes et de surveiller les complications tardives du traitement. La surveillance se fait tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, puis une fois par an.

Les examens à pratiquer sont:

- A chaque consultation : Examen clinique, NFS, plaquettes, CRP, LDH.
- En fin de traitement : TEP-TDM sur masses résiduelles et en fin de traitement dans les lymphomes agressifs. Tous les 6 mois la première année, puis une fois par an durant 3 ans : scanner thoracique et abdominal.

- En cas d'envahissement médullaire initial, une BOM sera réalisée dans le bilan de réévaluation.

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficiés d'une surveillance clinique/biologique chaque 3mois et d'un contrôle scanographique tous les 6mois pendant la 1^{ère} année, puis une surveillance clinico-biologique chaque 6mois et un contrôle scanographique 1 fois/an en absence des signes de progression ou de rechute.

En cas de rechute ou de progression, les patients avaient bénéficié d'une surveillance plus rapprochée (tous les 3mois).

B - le pronostic

Tous les lymphomes B à grandes cellules n'ont pas le même pronostic et la recherche de facteurs pronostiques est rapidement apparue comme indispensable :

- Pour proposer des stratégies thérapeutiques individualisées, certaines d'entre elles, en raison de leur toxicité devant être réservées aux les plus graves.
- Pour permettre la comparaison des résultats de différents essais thérapeutiques dont les apparentes divergences sont liées à des différences de pronostic des malades.

Un très grand nombre d'études pronostiques ont été publiées dans les années 1980-1990, certaines utilisant les tests uniparamétriques uniquement, d'autres comportant également une analyse multiparamétrique (modèle de COX) qui étudie l'interdépendance de ces facteurs pronostiques, d'autres encore portant sur des séries importantes de malades [32, 94, 95], et ayant conduit à l'élaboration de l'Index Pronostique International.

Les facteurs pronostiques des lymphomes B à grandes cellules peuvent être séparés en :

- Facteurs anatomopathologiques,
- Facteurs liés à la tumeur.
- Facteurs liés à l'hôte.

1- Les facteurs anatomo-pathologiques

Parmi les lymphomes à grandes cellules, les lymphomes anaplasiques à grandes cellules B CD30+, méritent d'être individualisés, même s'ils sont rares, car leur pronostic est meilleur que celui des lymphomes non anaplasiques [32, 96]. En outre, le profil d'expression des gènes a permis de catégoriser deux types de lymphomes : centrofolliculaire et lymphocytaire activé, dont le pronostic diffère [1].

Le premier groupe a une « signature » de type centro-germinatif (CG) et s'associe à un pronostic favorable. Le second groupe a une « signature » de type lymphocyte activé (ABC), proche des lymphocytes B périphériques activés et son pronostic est plus défavorable [1, 53].

Dans l'étude BICORAL la survie à 3ans était de 74% pour le phénotype centro-germinatif et de 40% pour le phénotype activé [69].

Dans notre travail, le sous type activé était prédominant avec un pourcentage de 90.3% et le sous type centro-germinatif était minoritaire (9.3%). Les patients ayant un phénotype centro-germinatif avaient une bonne évolution par rapport au phénotype activé, mais statistiquement, ce n'était pas significatif. Ceci peut s'expliquer par la petite taille de notre échantillon nécessitant un test statistique plus puissant.

2- Les facteurs liés à la tumeur

Les facteurs liés à la tumeur sont : [32]

- Le stade Ann Arbor, les formes localisées (stades I et II) et les formes disséminées (stades III et IV).
- La taille de la plus volumineuse masse tumorale mesurée par scanographie, avec une plus grande limite de 7cm.
- Le nombre de localisations extra-ganglionnaires, en particulier savoir s'il existe deux localisations extraganglionnaires ou plus, ainsi que la présence de certaines d'entre elles qui influencent spécifiquement le pronostic : moelle osseuse, SNC.
- Les taux sériques des LDH et de la β_2 microglobuline qui sont des paramètres fiables de l'importance des masses tumorales et probablement de leur vitesse de croissance.

Tableau 3 : La classification d'Ann. Arbor modifiée

Stade	Extension de la maladie
Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'une seule localisation lymphoïde extraganglionnaire (rate, thymus, Waldeyer) (IE).
Stade II	atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme (II) ou atteinte extraganglionnaire contiguë à une ou plusieurs localisations ganglionnaires d'un même côté du diaphragme (IIE).
Stade III	Atteinte de plusieurs aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme (III) qui peut être associée à une localisation splénique (IIIS), à une localisation extra-ganglionnaire contiguë (IIIE) ou aux deux (IIIE+S)
Stade IV	Atteinte d'un ou plusieurs viscères, non contiguë à l'atteinte ganglionnaire ;
Sigle	Classification clinico-biologique
A	Absence de signes cliniques d'évolutivité
B	Présence d'au moins un des signes cliniques d'évolutivité
a	Absence de syndrome inflammatoire
b	Présence d'un syndrome inflammatoire
X	Présence d'une masse bulky
E	Présence d'une atteinte viscérale de contiguïté
s	Si atteinte splénique

Dans notre série, la stadification Ann Arbor a été réalisée chez tous les patients dont 19% des cas ont présenté des stades localisés (I, II) et 81% des cas ont présenté des stades disséminés (III, IV). Donc au moment de diagnostic, la majorité de nos patients ont un stade avancé avec un pourcentage un peu plus élevé par rapport à la littérature. Ceci s'explique probablement par le retard de consultation de nos patients.

Pour les signes d'évolutivité cliniques, tous nos patients ont présenté au moins un signe d'évolutivité clinique.

Ces données expliquent probablement le pourcentage moins important de rémissions complètes observées dans notre série, en plus, ceci peut s'expliquer également par la prédominance de type activé. Toutes ces données restent à évaluer sur une série plus large.

Tableau 4 : tableau comparatif du stade Ann Arbor.

Le stade d'Ann Arbor	CHU Tizi Ouzou	A. Bosly et al.	Etude BICORAL	Notre série
I	22%	3%	44.5%	13%
II	18%	36%		6%
III	37%	13%	53.4%	4%
IV	22%	47%		77%

3- Les facteurs liés à l'hôte

Les facteurs liés au malade sont :

- L'âge du malade > 60ans, qui a une valeur pronostique péjorative [32, 97,98]
- L'absence ou la présence de symptôme B : fièvre, sueurs profuses, amaigrissement.

- L'indice d'activité générale selon l'échelle OMS.
- Un syndrome inflammatoire sévère surtout hypoalbuminémie.
- Co-morbidité associée.

LE SCORE OMS

0 : Absence de symptôme

1 : Sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale.

2: Sujet alité moins de 50 % de la journée

3: Sujet alité plus de 50 % de la journée

4: Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens.

Parmi les cinq facteurs qui ont été retenus comme facteurs de mauvais pronostic c'est l'âge ≥ 60 ans [1,99]. L'âge est considéré comme un facteur lié à la capacité du patient à supporter le traitement [1], et vu son poids important (risque relatif=1.96) un IPI adapté à l'âge a été établi [1,99]. Dans notre série, les patients âgés > 60ans représentait 32.7% des cas, ils avaient une évolution défavorable par rapport aux jeunes patients. Cette constatation a été confirmée par le test exact de Fisher, qui a montré l'existence d'une association significative entre l'âge et l'évolution ($p=0.03$), notre étude rejoint les résultats de la littérature.

Les signes d'évolutivité clinique étaient présents chez tous nos malades. Mais, le score OMS n'a été précisé chez aucun des malades.

4- L'index pronostique international

L'étude d'un nombre considérable de patients atteints de LBDG et traités de façon homogène a permis d'établir un certain nombre de facteurs pronostiques cliniques et biologiques simples qui conditionnent aussi bien la réponse au traitement et la survie globale[1]. Ces facteurs sont liés à la tumeur (le taux de LDH,

stade, taille de la tumeur, nombre de localisation ganglionnaires et extra-ganglionnaires, atteinte de la moelle), à la réponse de l'hôte vis-à-vis de la tumeur et à la capacité du patient à supporter le traitement [1]. Divers modèles pronostiques ont été proposés mais celui qui a été retenu est l'IPI (Index Pronostique International) publié par Shipp et al. en 1993^[1, 99]. Le taux de rémission complète et la survie à 5ans sont clairement différents en fonction de ce score. Vu l'importance de l'âge, un IPI adapté à l'âge a été établi et qui est fréquemment utilisé.

IPI (Index Pronostic International) : il est établi à partir de 5 facteurs : [1]

- Ø L'âge supérieur à 60ans.
- Ø Le stade clinique (III ou IV).
- Ø Un index de performance (égal ou supérieur à 2).
- Ø Un taux de LDH élevé.
- Ø L'atteinte d'au moins de deux sites extra-nodaux.

L'IPI a été construit à partir de ces 5paramètres. Il distingue 4 groupes pronostiques selon le nombre de facteurs péjoratifs présents au diagnostic.

Tableau 5 : le score IPI usuel utilisé dans le score pronostique des lymphomes agressifs

IPI Nombre de facteurs	Risque	Survie à 5 ans
0-1	Faible	73%
2	Intermédiaire faible	51%
3	Intermédiaire haut	43%
4-5	Haut	26%

Tableau 6 : IPI ajusté à l'âge.

IPI		Survie	Survie à
Nombre de	Risque	à 5 ans	5 ans
facteurs		≤ 60 ans	> 60 ans
0	Faible	83%	56%
1	Intermédiaire faible	69%	44%
2	Intermédiaire haut	46%	37%
3	Haut	32%	21%

Dans notre série, 49% des patients avaient un score IPI élevé (3, 4,5). Le score IPI adapté à l'âge n'était pas précisé.

De nombreuses études ont montré que le taux de rémission complète et de survie diffèrent en fonction du score IPI [1,99]. Ces résultats ont été confirmés par l'étude de CHU Tizi Ouzou où parmi les rémissions complètes, 54% des patients avaient un IPI bas et 46% des patients avait un score IPI élevé. Toutes les progressions et les échecs thérapeutiques avaient un score IPI élevé. Dans notre travail, le score IPI élevé était associé une évolution défavorable. Ce résultat est confirmé par le test exact de Fisher avec un p significatif (p=0.02)

D'après le test exact de Fisher, on n'a pas trouvé une association significative entre le phénotype moléculaire et le score IPI. Mais, on a constaté que les patients porteur d'un phénotype centro-germinatif avaient un score IPI plus bas (100%) que les patients ayant un phénotype activé (42.9%).

5- Autres facteurs pronostiques

- Un index de prolifération tumorale élevé, mesuré par cytométrie de flux ou par expression de Ki-67, est associé à un pronostic extrêmement grave (survie à 1an est de 18%) [32, 100].
- Un taux sérique de β_2 microglobuline > 2.5-3mg/l a une valeur pronostique péjorative [32, 95].
- La surexpression de Bcl-2 est associée à un mauvais pronostic [32,101].
- La surexpression de Bcl-6 est un facteur de bon pronostic [32,102].
- Une augmentation des taux sériques de l'interleukine IL-6 et IL-10, s'accompagne d'une survie sans maladie et d'une survie globale plus brèves.
- Un marquage positif des cellules lymphomateuses par l'anticorps anti-P53, a une valeur pronostique péjorative, en raison d'une moindre sensibilité aux traitements [32, 103,104].

CONCLUSION

Les avancées récentes dans la connaissance, la prise en charge des lymphomes B diffus à grandes cellules et l'arrivée de rituximab, exigent d'établir une meilleure stratégie diagnostique et de définir les éléments du pronostic et de prédiction de réponse thérapeutique. Le pathologiste y joue un rôle primordial par la confirmation du diagnostic en se basant sur la morphologie et l'immunohistochimie. Notre étude constitue un premier phénotypage des lymphomes B diffus à grandes cellules au sein de notre Centre Hospitalier Universitaire avec confrontation anatomo-clinique et évolutive.

Au terme de cette étude, les données préliminaires suggèrent que :

- Les localisations extraganglionnaires étaient plus fréquentes que les localisations ganglionnaires.
- Prédominance des stades avancés et des scores IPI élevés expliquant la mauvaise réponse aux traitements et les taux de rémission bas par rapport aux données de la littérature.
- Prédominance du phénotype « activé » essentiellement en extraganglionnaire, à confirmer sur des séries plus larges pour vérifier cette discordance par à la littérature.
- En prospectif, évaluer et vérifier l'association observée entre les sous-types moléculaires et le pronostic.
- Evaluer l'impact de ces phénotypes sur la prise en charge des malades et sur le pronostic des malades.
- Vérifier ces résultats dans les lymphomes B diffus à grandes cellules de l'enfant.
- Développer un programme de recherche dans ce sens.

RESUME

RESUME

I- INTRODUCTION

Le lymphome B diffus à grandes cellules est la variété la plus fréquente des LNH. Il constitue un groupe hétérogène sur le plan clinique, biologique et cytologique. L'âge moyen de survenue se situe dans la 6^{ème} décennie mais il peut se voir aussi chez l'enfant. Les patients présentent souvent des masses tumorales uniques ou multiples, de croissance rapide.

Bien que toutes ces tumeurs soient positives pour les marqueurs B : CD20, CD79a, il existe des sous groupes moléculaires constitués par des tumeurs positives pour le Bcl-6 et CD10 dit « LBDG du centre germinatif » et des tumeurs de phénotype dit « activé », exprimant le MUM1 et le CD138.

Le but principal de ce travail est d'établir une étude descriptive du profil épidémiologique des LBDG, leurs caractéristiques morphologiques, immunohistochimiques, puis faire une comparaison pronostique entre les différents groupes des LBDG à la base des données immunohistochimique.

II- MATERIELS ET METHODES

Ce travail est une étude rétrospective de 58 cas de LBDG de toutes localisations confondues, diagnostiqués au service d'anatomie pathologique de Centre Hospitalier Universitaire Hassan II de Fès, durant une période de 4ans, allant de l'année 2009 à l'année 2012.

Le diagnostic a été établi après un examen morphologique des prélèvements biopsiques adressés au laboratoire. Cet examen est complété par une étude immunohistochimique à l'aide des anticorps suivants : CD20, CD79a, CD3, CD5,

CD138, EMA, ALK1, Bcl-2, Ki67, CK AE1/AE3, PS100 et Mélan A, pour poser le diagnostic positif et faire le diagnostic différentiel.

31 cas ont bénéficié d'une étude immunohistochimique par les anticorps CD10, Bcl-6 et MUM1, afin de classer ces lymphomes en LBDG [CG] et LBDG [ABC], et comparer le pronostic de chaque sous type moléculaire.

Nous avons précisé, pour chaque malade, l'âge, le sexe, la localisation de la maladie, le score IPI, le stade Ann Arbor, le profil immunohistochimique, le traitement et l'évolution.

III- Résultats

L'âge moyen était de 47.1 ans (16-96ans), avec une légère prédominance masculine (sex ratio=1.07).

La localisation ganglionnaire a été noté dans 25.9% des cas, 74.1% étaient de localisation extra-ganglionnaire répartis de la manière suivante : 20.7% au niveau de tube digestif, 17.2% au niveau du thorax, suivi par la peau 13.8%, 8.6% des cas de localisation médullaire, 6.9% au niveau de la sphère ORL, 3.4% au niveau du SNC, 1.7% au niveau de l'orbite et 1.7% au niveau du rein.

81.2% de nos patients étaient dans les stades disséminés de la classification d'Ann Arbor et 18.9% étaient dans des stades localisés.

Dans notre série, on a trouvé une association significative entre l'âge et l'évolution ($p=0.03$) : les sujets âgés > 60ans ont une évolution défavorable par rapport aux patients de moins de 60ans.

Nous avons également démontré qu'il y a une association significative entre le score IPI et l'évolution : les patients ayant un score IPI bas (0, 1, 2) avaient une évolution favorable par rapport aux patients ayant un score IPI élevé (3, 4, 5).

De nombreuses études ont montré que les LBDG de type centro-germinatif ont une bonne évolution par rapport aux LBDG de type activé. Dans notre étude on n'a pas trouvé une association significative entre le phénotype moléculaire et l'évolution ni entre le phénotype moléculaire et le score IPI du fait de la taille réduite de notre échantillon. Mais, on a constaté que les LBDG de phénotype centro-germinatif ont tendance à une évolution favorable et un score IPI bas, par rapport aux LBDG de phénotype activé qui ont une évolution défavorable et un score IPI élevé.

ABSTRACT

I- INTRODUCTION

Diffuse Large B-Cell Lymphoma is the most common variety of NHL. It is a heterogeneous group of clinical, biological and cytological examination. The average age of onset is in the sixth decade, but it can also be seen in children. Patients often present with single or multiple tumor masses, which have a rapid growth.

Although these tumors are positive for the markers B: CD20; CD79a, there are molecular subgroups consisting of tumors positive for CD10 and Bcl-6 says "LBDG germinal center" and tumor phenotype called "active" expressing the MUM1 and CD138.

The main goal of this work is to develop a descriptive study of the epidemiological profile of LBDG, their morphological, immunohistochemical, and then make a comparison between different prognostic groups of LBDG.

II- Materials and methods

This work is a retrospective study of 58 cases of LBDG of all localizations, diagnosed at pathological anatomy department of the University Hospital Hassan II of Fez, for a period of 4 years, from 2009 to 2012.

The diagnosis was established after morphological examination of biopsy samples sent to the laboratory. This review is completed by immunohistochemistry using the following antibodies: CD20, CD79a, CD3, CD5, CD138, EMA, ALK1, Bcl-2, Ki67, CkAE1/AE3, Melan A and PS100, to make the diagnosis positive and differential diagnosis.

31 cases underwent immunohistochemistry with antibodies CD10, Bcl-6 and MUM1 to classify these lymphomas LBDG [CG] and LBDG [ABC], and compare the

prognosis of each molecular subtype. We said to each patient, age, sex, localization of disease, IPI score, The Ann Arbor stage, the immunohistochemical profile, treatment and evolution.

III- Results

The average age was 47.1 years old (16-96 years old), with a slight male predominance (sex ratio = 1.07). The nodal was noted in 25.9% of cases, 74.1% were extranodal localization distributed as follows: 20.7% at the digestive tract, 17.2% in the chest, followed by skin 13.8%, 8.6% cases of spinal localization, 6.9% at the SNC, 1.7% in the orbit and 1.7% in the Kidney.

81.2% of our patients were in stages spread the Ann Arbor Classification and 18.9% were in localized stages.

In our series, we found a significant association between age and evolution ($p=0.03$): subject aged >60 years old, were unfavorable compared with patients less than 60 years old.

We also demonstrated that there is a significant association between IPI score and evolution: patients with a low IPI score (0, 1, 2) had a favorable when compared to patients with a high IPI score (3, 4, 5).

Numerous studies have shown that LBDG centro-type germ have a good evolution from LBDG activated type. In our study we did not find a significant association between the phenotype and molecular evolution nor between the molecular phenotype of the IPI score and made the small size of our sample. But we found that the phenotypes LBDG centro-germinal tend to favorable IPI score and a low, compared to the activated phenotype LBDG have an unfavorable IPI score and high.

ملخص

مقدمة

سرطان الغدد اللمفاوية المنتشر كبير الخلايا "ب" هو النوع الأكثر شيوعا ضمن السرطانات اللمفاوية غير الهودجكينية. هو عبارة عن مجموعة غير متجانسة على مستوى الفحص السريري، البيولوجي والخلوي. متوسط عمر الإصابة هو العقد السادس ولكن يمكنه ان يصيب الاطفال أيضا. في كثير من الاحيان يظهر على المرضى ورم واحد أو عدة أورام سريعة النمو.

على الرغم من أن هذه الأورام تاخذ علامات "ب": CD20 , CD79a هناك مجموعات فرعية تتكون من اورام إيجابية ل CD10,Bcl-6 تسمى " سرطان الغدد اللمفاوية المنتشر كبير الخلايا "ب" مركز جرثومي" واورام أخرى إيجابية ل MUM1, CD138 تسمى "سرطان الغدد اللمفاوية المنتشر كبير الخلايا "ب" النشيط".

الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تحديد الوضع الوبائي لهذا الورم وصف خصائصه النسيجية والمناعية ثم إجراء مقارنة بين مجموعات مختلفة من هذا الورم.

مواد وطرق

هذا العمل هو دراسة مرجعية ل 58 حالة تم تشخيصها في قسم التشريح الدقيق بالمستشفى

الجامعي الحسن الثاني بفاس خلال فترة زمنية مدتها 4 سنوات من 2009 إلى 2012.

النتائج

متوسط العمر هو 47.1 سنة (16-96 سنة). هذا الورم يصيب كلا الجنسين ولكن في غالب

الأحيان نجد ان الجنس الذكر هو الأكثر إصابة بحيث ان نسبة الإصابة ذكر/أنثى = 1.07 .

تستيقن هذه الأورام العقد اللمفاوية في 25.9% من الحالات، الجهاز الهضمي في 20.7% من الحا

لات، 17.2% من الحالات نجدها في الصدر يليها الجلد ب 13.8% ثم النخاع العظمي في 8.6%، الأنف

والحنجرة في 6.9% ثم 3.4% من الحالات نجدها على مستوى الجهاز العصبي الرئيسي، 1.7% نجدها على مستوى العين وعلى مستوى الكلية.

في هذه الدراسة نستنتج وجود علاقة وثيقة بين العمر والتطور ($p=0.03$) حيث ان الحالات العمرية اكثر من 60 سنة لديها تطور سلبي مقارنة مع الحالات العمرية أقل من 60 سنة. اثبتنا أيضا ان هناك علاقة وثيقة بين الدرجة IPI والتطور: المرضى الذين لديهم درجة IPI منخفضة كانت لديهم تطور إيجابي مقارنة مع المرضى الذين لديهم درجة IPI عالية.

وقد اظهرت عدة دراسات ان الأورام اللمفاوية من النوع مركز جرثومي لديها تطور جيد مقارنة مع الأورام اللمفاوية من النوع النشيط. في دراستنا لم نجد علاقة وثيقة بين التطور ومختلف المجموعات الفرعية لكننا لاحظنا ان النوع المركزي الجرثومي يتميز بتطور جيد مقارنة مع النوع النشيط وكذلك النوع المركزي الجرثومي لديه درجة IPI منخفضة مقارنة مع النوع النشيط.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]- A. Bosly, M. Delos, L. Michaux. Lymphomes diffus à grandes cellules B. EMC 2007 (Elsevier Masson SAS) 13-016-A-60.
- [2]- G. Russano de Paiva, C. Laurent, L. Lamant, G. Delsol, P. Brousset. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. EMC. 2009 (Elsevier Masson SAS). 13-013-A-20.
- [3]- Georges Delsol. Classification OMS 2008 des lymphomes. Annales de pathologie (2008) 28S, S20-S24.
- [4]- Yunis JJ, Mayer MG, Arnesen MA, Aeppli DP, Oken MM, Frizzera G. Bcl-2 and other genomic alterations in the prognosis of large-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1989;320 : 1047-54.
- [5]- thèse facteurs pharmacocinétiques et variabilité de réponse aux médicaments utilisés dans le traitement des lymphomes. Université de Toulouse III.
- [6]- Bastard C, Tilly H, Lenormand B, Bigorgne C, Boulet D, Kunlin A, et al. Translocations involving band 3q27 and Ig gene regions in non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1992; 79(10):2527-31.
- [7]- Monni O., Joensuu H., Franssila K., Knuutila S. DNA copy number changes in diffuse large B-cell lymphoma: comparative genomic hybridization study *Blood* 1996; 87 : 5269-5278
- [8]- Bea S., Zettl A., Wright G., Salaverra I., Jehn P., Moreno V. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene expression-based survival prediction *Blood* 2005 ; 106 : 3183-3190

- [9]- Pascale Felman. Présentation hématologique des lymphomes à cellules B matures (ganglionnaires et extra-ganglionnaires). Hémopathies lymphoïdes d'origine B. Dossier scientifique. Revue Francophone des Laboratoires, février 2006, N° 379.
- [10]- Bosly A., Coiffier B. Données récentes concernant l'épidémiologie des lymphomes non hodgkiniens *Pathol. Biol.* 1997 ; 45 : 449-452
- [11]- Remontet L., Estève J., Bouvier A.M., Grosclaude P., Launoy G., Menegoz F., et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000 *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 2003 ; 51 : 3-30
- [12]- Morton L.M., Wang S.S., Devesa S.S., Hartge P., Weisenburger D.D., Linet M.S. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001 *Blood* 2006 ; 107 : 265-276
- [13]- Cartwright R., Brincker H., Carli P.M., Clayden D., Coebergh J.W., Jack A., et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992 *Eur. J. Cancer* 1999 ; 35 : 627-633
- [14]- thèse les aspects anatomo-pathologiques des lymphomes non hodgkiniens. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès. N°134/11.
- [15]- Diebold J. La classification des lymphomes malins. Propositions internationales par l'OMS. *Annales de pathologies* 1998 ; 18 :361-8.
- [16]- Lennert K. conceptual basis of the classification of malignant lymphomas. *Med J Kagoshima Univ* 1995; 47 (suppl2); 7-31.
- [17]- Zuckerberg LR. Medeiros LJ. Ferry JA. Harris NL. Diffuse low grade B-cell lymphomas : four clinically distinct subtypes defined by a combination of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Clin Pathol* 1993 : 100 : 373-85.

- [18]- Stansfeld AG, Diebold J, Kapancy Y, Kekeley G, Lennert K, Mioduszezewska O. Updated Kiel classification for lymphoma. *Lancet* 1988; I; 292-3 and 603.
- [19]- Swerdlow S.H, Campo E, Harris N.L, Jaffe E.S, Pileri S.A, Stein H, et al. *Tumours of haematopoietic and lymphoid Tissues* Lyon : IARC Press (2008).
- [20]- F. Drouet, X. Cahub, Y. Pointreuc, F. Denis, M.A. Mahéa et All. Lymphomes malin non Hodgkiniens. EMC (Elsevier Masson). *Cancer/radiothérapie* 14 suppl.1 (2010) S210-S229.
- [21]- P. Colombat, S. Lissandre, C. Foussard et all. Modes de révélation et présentation clinique des entités les plus fréquentes des lymphomes. EMC (Elsevier Masson) *Médecine nucléaire* 33 (2009) 476-477.
- [22]- B. Coiffier. Ed. Roche Les lymphomes non hodgkiniens. Présentation clinique, traitement et évolution. Pharma. 1999.
- [23]- Gustavsson A, Osterman B, Cavallin-Stahl E. a systematic overview of radiation therapy effects in non-Hodgkin's lymphoma. *Acta Oncol* 2003;42:605-19.
- [24]- Lee Ck. Evolving role of radiation therapy for hematologic malignancies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2006;20:471-503.
- [25]- Quero L, Hennequi C, Brice P. Place de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens. *Cancer Radiother* 2009 ;13 :471-8.
- [26]- Maloum K, Settegrana C. Cytoponction ganglionnaire. Technique, analyse des frottis, valeur diagnostique EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), *hématologie*, 13000-B-10, 2009.
- [27]- conduite à tenir devant une adénopathie (291). Docteur Rémy Gressin. Avril 2005 Corpus Médical – Faculté de Médecine de Grenoble.
- [28]- J Pessey, X rose, S Vergez. Adénopathies cervicales. ORL. EMC (Elsevier Masson SAS) 2008. 20-870-A-10.

- [29]- Kumarasinghe P. An analysis of 5194 fine needle aspiration biopsy samples. *Ceylon MED J* 1996;41:57-60.
- [30]- Tychyj-Pinel, F. Ricard, F. Giammarile. TEP/TDM au FDG et bilan initial des lymphomes : du diagnostic au pronostic. *Médecine nucléaire*. Volume 35, N°1, page 8-20 (janvier 2011).
- [31]- De Kerviler E., De Bazelaire C., Mounier N., et al. Image-guided core-needle biopsy of peripheral lymph nodes allows the diagnosis of lymphomas *Eur Radiol* 2007 ; 17 : 843-849
- [32]- Ph. Solal-Céligny, N. Brousse, Ch. Ferme, Ch. Gisselbrecht, F. Reyes, B. Coiffier. Lymphomes. Troisième édition. Edition Frison-Roche.
- [33]- Wittigh GR, Nowels KW, Korn RL et col, Coaxial transthoracic fine needle biopsy in patients with a history of malignant lymphoma. *Radiology* 183 : 175-178, 1992.
- [34]- Stansfeld A, Dieblod J, Kapanci Y et col. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet A* : 292, 1988.
- [35]- O'Hara C, Saidd J, Pinkus G, Non-hodgkin's lymphoma, multilobated B cell type. *Hum Pathol* 17 : 593-600, 1986.
- [36]- Weiss RL, Ashwood ER, Kjedsberg CR, Multilobated B-Cell lymphoma. *Arch Pathol Lab Med* 114 : 28-33, 1990.
- [37]- Lennert K, Feller AC, *Histopathologie des lymphomes malins non hodgkiniens*, Paris, Doins, 2è ed. 1991.
- [38]- Navarro-Romain L, MedeirosLJ, Kingma DW et col. Malignant lymphomas of B-cell lineage with marked tissue eosinophila. *Am J Surg Pathol* 18 : 347-356, 1994.
- [39]- Pileri Sa, PaccaLuga A, Poggi E et ceoll. Anaplastic large cell lymphoma : update of findings. *Leukemia and lymphoma* 18 : 17-25, 1995.

- [40]- Chott A, Kasrer K, Augustin I et coll. Infrequent association of Epstein-Barr virus with CD30-Positive anaplastic large cell lymphoma from American and Asian patients. *Am J Surg Pathol* 19 : 42-49, 1995.
- [41]- Lukes RJ, Collins RD, Tumours of the hematopoietic system, Washington DC, Armed forces institute of pathology, 1992.
- [42]- Ramsy A, Smith W, Isaacson P, T-cell- rich B-cell lymphoma. *Am j Surg Pathol* 12 : 433-441, 1988.
- [43]- Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas : summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 49 : 2112-2135, 1982.
- [44]- Schmidt U, Metz KA, Leder LD, T-cell-rich B-cell lymphoma and lymphocyte-predominant Hodgkin's disease: two closely related entities. *Br J Heamatol* 90 : 398-403, 1995.
- [45]- Delabie J, Vendenberghe E, Kennes C et coll. Histiocyte-rich B-cell lymphoma : a distinct clinicopathologic entity possibly related to lymphocyte predominant Hodgkin's disease, paragranuloma subtype. *Am J Surg Pathol* 16 : 37-48, 1992.
- [46]- De Kerviler E., De Bazelaire C., Mounier N., et al. Image-guided core-needle biopsy of peripheral lymph nodes allows the diagnosis of lymphomas *Eur Radiol* 2007 ; 17 : 843-849
- [47]- Hans CP, Weinsenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-Cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. *Blood* 2004, 103 : 275-82.

- [48]- Swerdlow.SH, Campo.E, Harris.NL, Jaffe.ES, Pileri.SA, Stein.H, Tiele.J, Vardiman.JW. OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes. 2008 (4ème édition).
- [49]- J. Andriamparany, J. Margery, B. Grand, P. Saint-Blancard. Le lymphoma B à grandes cellules primitive du médiastin, une tumeur particulière. Aspects anatomopathologiques. Revue de pneumologie clinique (2010) 66, 191-196.
- [50]- Kevin Gatter, Francesco Pezzella. Diffuse large B-cell lymphoma. Mini-symposium : haematopathology update .
- [51]- M. Meziane, S. Hasse, B. Chetaille, A. Bien-Aimmée, J.-J. Grob, M.-A. Richard. Lymphome B cutané à grandes cellules « de type jambe » sur cicatrice de brûlure ». Annales de dermatologie et de vénéréologie (2009) 136, 791-794.
- [52]- V. Pallure, M. Dandurand, P.E. Stoeber, F. Habib, G. Colonna, L. Meunier. Lymphome B intravasculaire à type de lymphoedème inflammatoire fébrile des membres inférieurs et des lombes. Annales de dermatologie et de vénéréologie (2008) 135, 299-303.
- [53]- Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000 ; 403 : 503-11.
- [54]- Jais JP, Haioun C, Molina TJ, et al., for the Groupe d'étude de lymphomes de l'adulte. The expression of 16 genes related to the cell of origin and immune response predicts survival in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with CHOP and rituximab. Leukemia 2008 ; 22 : 1917-24.
- [55]- Lenz G, Wright G, Dave SS, et al. Stromal gene signatures in large-B-cell lymphomas. N Engl J Med 2008; 359(22): 2313-23.

- [56]- Bea S, Zettl A, Wright G, et al. Lymphoma/Leukemia Molecular Profiling Project. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene-expression-based survival prediction. *Blood* 2005 ; 106 : 3183-90.
- [57]- Chen W, Houldsworth J, Olshen AB, et al. Array comparative genomic hybridization reveals genomic copy number changes associated with outcome in diffuse large B-cell lymphomas. *Blood* 2006 ; 107 : 2477-85.
- [58]- Feuerhake F, Kutok JL, Monti S, et al. NF-kappaB activity, function, and target-gene signatures in primary mediastinal large B-cell lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma subtypes. *Blood* 2005 ; 106 : 1392-9.
- [59]- Cattoretti G, Pasqualucci L, Ballon G, et al. Deregulated bcl6 expression recapitulates the pathogenesis of human diffuse large B cell lymphomas in mice. *Cancer Cell* 2005 ; 7 : 445-55.
- [60]- Thierry Jo Molina, Agnès Le Tourneau, Diane Damotte, Jacques Diebold, Josée Audouin. Pathologie moléculaire des lymphomes diffus à grandes cellules et pronostique pour l'histopathologiste. Anatomie et cytologie pathologiques, 2010 (Elsevier Masson SAS).
- [61]- Kerckaert JP, Deweindt C, Tilly H, Quief S, Lecocq G, Bastard C, LAZ3, A novel zinc-finger encoding gene, is disrupted by recurring chromosome 3q27 translocations in human lymphomas, *Nat Genet* 1993 ;5 :66-70.
- [62]- Ye BH, Rao PH, Chaganti RS, Dalla-Favera R? Cloning of bcl-6, the locus involved in chromosome translocations affecting band 3q27 in B-cell lymphoma. *Cancer Res* 1993;53 :2732-5.
- [63]- Jost PJ, Ruland J. Aberrant NF-kappaB signalling in lymphoma: mechanisms, consequences, and therapeutic implications. *Blood* 2007 ; 109 : 2700-7.

- [64]- Compagno M, Lim WK, Grunn A, et al. Mutations of multiple genes cause deregulation of NF-kappaB in diffuse large B-cell lymphoma. *Nature* 2009 ; 459 : 717-21.
- [65]- Schmitz R, Hansmann ML, Bohle V, et al. TNFAIP3 (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma. *J Exp Med* 2009 ; 206 : 981-9.
- [66]- Jardin F, Ruminy P, Bastard C, Tilly H. The BCL6 protooncogene: a leading role during germinal center development and lymphomagenesis. *Pathol Biol (Paris)* 2007 ; 55 : 73-83.
- [67]- Iqbal J, Greiner TC, Patel K, et al. Leukemia/Lymphoma Molecular Profiling Project. Distinctive patterns of BCL6 molecular alterations and their functional consequences in different subgroups of diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia* 2007 ; 21 : 2332-43.
- [68]- De Jong D, Rosenwald A, Chhanabhai M, et al., Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. Immunohistochemical prognostic markers in diffuse large B-cell lymphoma: validation of tissue microarray as a prerequisite for broad clinical applications: a study from the Lunenburg Lymphoma Biomarker Consortium. *J Clin Oncol* 2007 ; 25 : 805-12.

- [69]- Catherine Thieblemont, Josette Briere, Nicolas Mounier, Hans-Ullrich Voelker, Wendy Cuccuini, Edouard Hirchaud, Andreas Rosenwald, Andrew Jack, Christer Sundstrom, Sergio Cogliatti, Philippe Trougouboff, Ludmila Boudova, Loic Ysebaert, Jean Soulier, Catherine Chevalier, Dominique Bron, Norbert Schmitz, Philippe Gaulard, Remi Houlgatte, and Christian Gisselbrecht. The Germinal Center/Activated B-Cell Subclassification Has a Prognostic Impact for Response to Salvage Therapy in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: A Bio-CORAL Study. *Journal of clinical oncology*. Volume 29, number 31.
- [70]- Richard Delarue. Lymphomes malins. *La revue du praticien*, vol. 58, 31 Mai 2008.
- [71]- Freedman, A.S.Nadler, L.M.(2000) Non-Hodgkin's Lymphoma. In Bast, R.C., Kufe, D.W. Pollock, Inc. Hamilton, London.PP 2034-2058.
- [72]- Filly R, Blank N, Castellino Ra et col. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-hodgkin's lymphoma. *Radiology* 137 : 277-281, 1976.
- [73]- Pond CD, Castellino RA, Horning S et coll. Non-Hodgkin's Lymphoma : influence of lymphography, CT, and bone marrow biopsy on staging and management. *Radiology* 170 : 159-164, 1989.
- [74]- Carlsen SE, Bergin CJ, and Hoppe RT, MR amaging to detect chest wall and pleural involvement in patients with lymphoma : effect on radiation therapy planning. *AJR* 160 : 1191-1195, 1993.
- [75]- Linden A, Zankovich R, Theissen P et coll. Malignant lymphoma : bone marrow imaging versus biopsy. *Radiology* 173 : 335-339, 1989.
- [76]- Front D, Ga-67 SPECT before and after treatement of lymphoma. *Radiology* 175 : 515-519, 1990.

- [77]- Israel O, Jerushman J, Front D et coll. Normal and abnormal Ga-67 SPECT anatomy in patients with lymphoma. Clin Nucl Med 15 : 334-345, 1990.
- [78]- Coller BS, Chabner BA, Gralnick HR, Frequencies and patterns of bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma : observations on the value of bilateral biopsies. Am Hematol 3 : 105-119, 1977.
- [79]- Ferraris AM, Guintini P, Gaetini GF, serum lactic dehydrogenase as a prognostic tool for non-Hodgkin's lymphoma. Blood 54 : 928-932, 1979.
- [80]- Constatinides IP, Pathouli C, Karvountzis G, Serum β_2 -microglobulin level in malignant lymphoproliferative disorders. Cancer 55 : 2384-2389, 1985.
- [81]- Herman TS, Hammond J, Jones SE, Butler JJ, byrne GE, Mc Kelvey EM. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma. The Southwest Oncology Group Experience. Cancer 43 : 390-397, 1979.
- [82]- Ersboll J, Schultz HB, Thosen BLR, Keinding N, Nissen NI, Meningeal involvement in non-Hodgkin's lymphoma : symptoms, incidence, risk factors and treatment. Scand J Heamatol 35 : 487-496, 1985.
- [83]- Youg RC, Howser DM, Anderson T, Fisher RI, Jaffe ES, De Vita VT. Central nervous system complications of non-Hodgkin's lymphoma. The potential role for prophylactic therapy. Am J Med66 : 435-443, 1979.
- [84]- Litam JP, Cabanillas F, Smith LT, GJ, Freireich EJ. Central nervous system relapse in malignant lymphomas : risk factors and implications for prophylaxis. Blood 54 : 1249-1257, 1979.
- [85]- Ann Oncol 7 : 566A, 1996.
- [86]- Martenson JA, Buskirk SJ, Ilstrup DM et coll. Patterns of failure in primary testicular non-Hodgkin's lymphoma. J Clin Oncol6 : 279-302, 1988.

- [87]- Recht L, Straus DJ, Cirrincione C et coll. Central nervous system metastases from non-Hodgkin's lymphoma. Treatment and prophylaxie. Am J Med 84 : 425-435, 1988.
- [88]- Kluin-Nelemans JC, Bollen E, Brouwer RE et coll. Central nervous system replase in NHL : incidence, risk factors and value of prophylaxis. Ann Oncol 7 (suppl.3) : 566A, 1996.
- [89]- Coiffier B, Gisselbrecht C, Herbrecht R, Tilly H, Bosly A, Brousse N. LNH-84 regimen : a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma. J Clin Oncol 7 : 1018-1026, 1989.
- [90]- Armitage JO, Cheson BD et coll. Interpretation of clinical trials in diffuse large-cell lymphoma. J Clin Oncol 6 : 1335-1347, 1988.
- [91]- Haq R, Sawka CA, Franssen E, Berinstein NL. Significance of partial or slow response to front-line chemotherapy in the management of intermediate-grade or high-grade non-Hodgkin's lymphoma. A literature review. Clin Oncol 12 : 1074-1084, 1994.
- [92]- Cabanillas F, Hagemester FB, Bodey GP et coll., IMVP-16 : an effective regimen for patients with lymphoma who have relapsed after initial combination chemotherapy. Blood 60 : 693-697, 1982.
- [93]- Herbrecht R, Ortiz S, Damonte JC et coll. Etoposide, ifosfamide and methotrexate combination chemotherapy for aggressive non-Hodglin's lymphoma after failure of the LNH-84 regimen. Semin Oncol 19 : 7-10, 1992.
- [94]- Cowan RA, Jones M, Harris M et coll. Prognostic factors in high-and-intermediate grade non-Hodgkin's lymphoma. Br.J. Cancer 59 : 276-282, 1989.

- [95]- Swan E, Velasquez WS, Tucker S et coll. A newserologic staging system for large cell lymphomas based on initial β_2 microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 7 : 1518-1527, 1989.
- [96]- Tilly H. Communication personnelle.
- [97]- Dixon DO, Neilan B, Jones SE et coll. Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histocytic lymphoma : the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 4 : 295-305, 1986.
- [98]- Solal- Céligny P, Chastang C, Herrera A et coll. Age is the main prognostic factor in adult aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 83 : 1075-1080, 1987.
- [99]- The International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329 : 987-94.
- [100]- Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S et coll. Prognostic significance of Ki-67 associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas : a prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood* 83 : 1460-1466; 1994.
- [101]- Blay JY, Burdin N, Rousset F et col. Serum interleukin-10 in non-Hodgkin's Lymphoma : a prognodtic factor. *Blood* 82 : 2169-2174, 1993.
- [102]- Bastard C, Deweindt C, Kerckaert JP et coll. LAZ3 rearrangements in non-Hodgkin's lymphoma : correlation with histology, immunophenotypage, karyotype and outcome in 217 patients. *Blood* 83 : 2423-2427, 1994.
- [103]- Kramer MHH, Hermans J, Krol ADG et coll. Clinical significance of Bcl-2 and P53 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study. *J Clin Oncol* 14 : 2131-2138, 1996.

- [104]- Piris MA, Pezella F, Maetinez-Montero JC et coll. P53 and Bcl-2 expression in high grade B-cell lymphoma : correlation with survival time. Br J Cancer 69: 337-341, 1994.
- [105]- K. Boubdallah, N.Milpied. les lymphomes B diffuse à grandes cellules : traitements de première ligne. Dossier d'hématologie. Correspondance en Onco-hématologie -Vol. III. N°2- avril- mai- juin 2008.