

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

FES



Année 2010

Thèse N° 018/10

# **PRÉVALENCE DE L'HÉPATITE B ET C AU COURS DES LYMPHOMES (ÉTUDE PROSPECTIVE AU SERVICE DE MÉDECINE INTERNE)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 10/03/2010

PAR

Mlle. LAMQUAMI SAFAE

Née le 14 Août 1984 à TAZA

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Prévalence - HVB - HVC - Maladie de Hodgkin  
Lymphomes non Hodgkiniens

JURY

M. NEJJARI CHAKIB.....	PRESIDENT
Professeur d'Epidémiologie clinique	
Mme. BONO WAFAA.....	RAPPORTEUR
Professeur agrégé de Médecine interne	
M. HADRY LARBI.....	} JUGES
Professeur de Médecine interne	
M. BAAJ MOHAMMED.....	
Professeur agrégé de Médecine interne	

# PLAN

INTRODUCTION .....	4
GENERALITES.....	6
I-Généralités virologiques .....	7
A-Virus de l'hépatite B .....	7
1- Epidémiologie:.....	7
2- Virologie:.....	7
3-Histoire naturelle: .....	9
4- Evolution des marqueurs sérologiques: .....	12
5- Diagnostic: .....	14
6-Traitement:.....	14
7- Prophylaxie:.....	14
B-Virus de l'hépatite C: .....	15
1- Epidémiologie :.....	15
2- Virologie:.....	15
3-Histoire naturelle: .....	17
4-Diagnostic: .....	19
5-Traitement:.....	19
II-Généralités sur les lymphomes: .....	20
A-Lymphomes non Hodgkiniens:.....	20
1-Définition-Epidémiologie: .....	20
2-Etiopathogénie des LNH : .....	21
B- Lymphomes Hodgkiniens :.....	22
1- Définition-Epidémiologie: .....	22
2-Etiopathogénie de la maladie de Hodgkin :.....	22
MATERIEL ET METHODES :.....	24
RESULTATS :.....	26
I-Etude descriptive de la population étudiée :.....	25
II-Profil épidémiologique de l'hépatite virale B et C dans les lymphomes .....	31
A-Répartition selon l'âge et le sexe: .....	32
B-Caractéristiques des LNH au cours des hépatites virales: .....	32
C-Caractéristiques des hépatites B et C au cours des LNH:.....	35

D- Traitement: .....	37
E-Evolution: .....	38
ANALYSE DES DONNEES: .....	44
DISCUSSION : .....	47
I-Introduction : .....	48
II- Données épidémiologiques : .....	49
A-Prévalence générale.....	49
B-Prévalence selon l'HVB .....	58
C- Prévalence selon l'HVC .....	63
D-Critiques et interprétation des études de prévalence.....	73
E-Prévalence de l'HVB et l'HVC selon le type histologique des lymphomes: .	78
III- Hypothèses de la lymphomagenèse .....	81
A- Le virus de l'hépatite B .....	81
B- Le virus de l'hépatite C .....	82
IV- Implications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques : .....	88
A-Diagnostic :.....	88
B-Pronostic : .....	88
C- Implications thérapeutiques :.....	89
CONCLUSION ET PERSPECTIVES :.....	94
RESUMES : .....	97
ANNEXES :.....	103
BIBLIOGRAPHIE : .....	115

## Abréviations

Ac :	Anticorps
Ag HBc:	Antigène HBc
Ag HBe:	Antigène HBe
Ag HBs:	Antigène HBs
ADP :	Adénopathie
EBV:	Epstein Barr Virus
HTLV-1 :	Human T cell leukemia/lymphoma virus type 1
HLA :	Human Leukocyte antigen.
Ig:	Immunoglobuline.
IM :	Intramusculaire.
IV:	Intraveineux
LDCB :	Lymphome Diffus à Cellules B
LLC:	Leucémie Lymphoïde Chronique
LNH :	Lymphome non Hodgkinien
MH/ LH:	Maladie de Hodgkin /Lymphome Hodgkinien
MALT:	LNH du tissu lymphoïde associé aux muqueuses
NS:	Non Significatif
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
OR:	Odds Ratio
PBF :	ponction biopsie du foie.
PCR:	Polymerase Chain Reaction
SLP :	Syndrome lymphoprolifératif
VHB:	Virus de l'hépatite B
VHC:	Virus de l'hépatite C
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine



# **INTRODUCTION**

L'étiopathogénie des lymphomes est mal connue. Plusieurs hypothèses sont retenues, notamment l'hypothèse infectieuse.

Dans ce cadre, il existe des cas où l'implication d'un agent infectieux dans la genèse d'un lymphome est bien établie : Le lymphome Hodgkinien (LH) et le virus d'Epstein Barr (EBV), le lymphome du MALT et l'Helicobacter pylori.

Les progrès réalisés dans la compréhension de la physiopathologie permettent de proposer de nouvelles approches thérapeutiques, ainsi, l'antibiothérapie éradiquant l'H. pylori permet d'obtenir une rémission complète de la pathologie lymphoïde associée.

Les virus de l'hépatite B et de l'hépatite C sont intéressants à plusieurs titres : Leur séroprévalence est importante, ils sont impliqués dans la genèse des carcinomes hépatocellulaires(CHC) venant compliquer l'évolution d'une cirrhose chez les patients infectés chroniques par le VHB et le VHC.

Plusieurs études ont évalué le rôle du VHB et du VHC dans les lymphomes, et spécialement dans les LNH. La plupart de ces études sont rétrospectives et leurs résultats sont contradictoires.

Au Maroc, il n'existe pas d'étude Epidémiologique évaluant la prévalence de cette infection dans les lymphomes. Le but de ce travail est d'évaluer cette prévalence et de constater l'évolution sous traitement.



# **GENERALITES**

# I-GENERALITES VIROLOGIQUES:

## A-Virus de l'hépatite B (VHB):

### 1-Epidémiologie:

Le réservoir du virus de l'hépatite B semble être strictement humain. L'hépatite B chronique est une des affections les plus répandues dans le monde, elle touche environ 360 millions de personnes soit 5% de la population mondiale. Le Maroc se situe dans une zone de prévalence moyenne avec une fréquence de 2.40 % en 2002. [1] (annexe 1).

La transmission s'effectue après une exposition percutanée (IV, IM, sous-cutanée, intradermique) ou une exposition de la muqueuse.

Les groupes à risque sont représentés par le personnel de santé, les hétérosexuels (partenaires multiples surtout), homosexuels et les toxicomanes.

### 2-Virologie: [2 ; 3 ; 4]

Le virus de l'hépatite B humaine ou VHB est un virus à ADN circulaire identifié en 1967

(Blumberg et coll) et est considéré comme le prototype de la famille des hepadnavirus telle que définie par le comité international de taxonomie des virus.

La microscopie électronique permet d'identifier trois types de particules dans le sérum humain infectieux: le virion, les sphères et les filaments(ou bâtonnets). (Figure n°1)

- Le virion, ou particule de Dane représente la particule infectieuse, il a un diamètre de 42 nm et comprend une enveloppe composée des antigènes de surface (Ag HBs) et une nucléocapside portant les antigènes de capsid (Ag HBc) et contenant l'ADN viral et l'ADN polymérase virale.



- Les sphères et les filaments sont constitués par les protéines d'enveloppe et en large excès par rapport aux virions. Ces enveloppes vides, dépourvues d'ADN ne sont pas infectieuses et entraînent une immunisation anti-HBs.

La réplication des hepadnavirus est complexe. Elle passe par une phase de transcription inverse ARN  $\longrightarrow$  ADN. L'ADN viral partiellement double brin est transformé en ADN double brin super enroulé (CCC DNA pour « covalently closed circular DNA ») qui est retrouvé dans le noyau des cellules infectées. Différents résultats expérimentaux suggèrent que la persistance de l'ADN super enroulé dans la cellule infectée pourrait jouer un rôle majeur dans la chronicité des infections à hepadnavirus. Il y a ensuite synthèse et encapsidation de l'ARN pré-génomique, puis synthèse des brins (-) et (+) de l'ADN viral.

Il existe différents sous-types du VHB correspondant à une variabilité du génome dans les épitopes de l'antigène de surface, ce qui a permis de les regrouper en Sept (A-G) types génomiques ou génotypes.

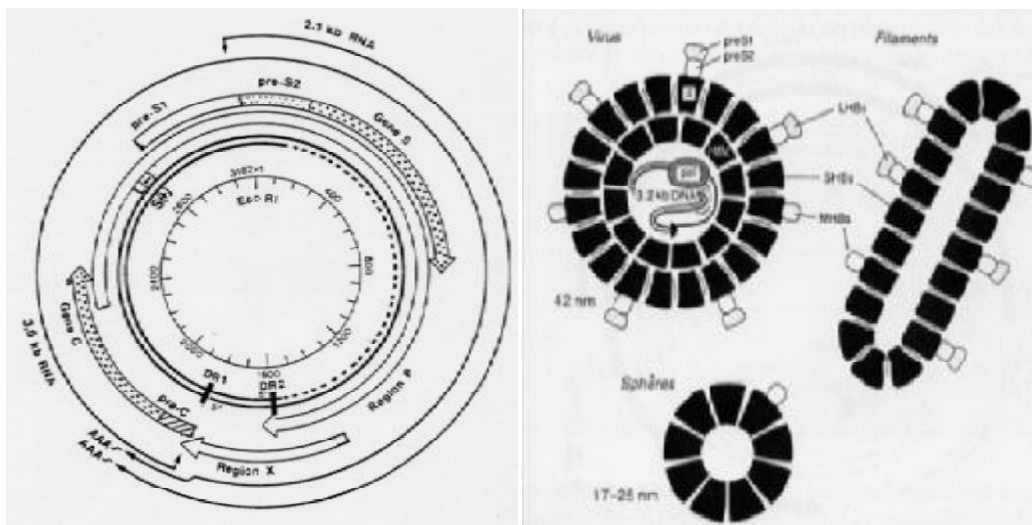


Figure n°1 : Virus de l'hépatite B

Tropisme cellulaire du virus de l'hépatite B:

- Hépatotropisme : on retrouve des antigènes viraux et de l'ADN viral de façon prédominante dans les cellules hépatiques.
- Autres organes : présence de séquences d'ADN viral et d'ARN dans les cellules extra-hépatiques (cellules mononuclées, sang, moelle osseuse). Les lymphocytes sont peut-être un réservoir viral extra-hépatique.

3 - Histoire naturelle [1 ; 7]:

a-Incubation:

Six semaines à 6 mois

b-Hépatites aiguës:

L'hépatite virale B aiguë n'en étant que la forme clinique la plus repérable. En fait, des études prospectives ont montré que la majorité (60-70 %) des sujets infectés par le VHB présente une infection infraclinique: Pour chaque cas d'hépatite B aiguë décelée, on recense 2 ou 3 cas d'infection infraclinique. L'insuffisance hépatocellulaire fulminante ou sub-fulminante est une complication rare intervenant dans environ 1 % des cas d'hépatite aiguë avec ictère.

c-Evolution vers la chronicité:

5 à 10 % des sujets adultes exposés au VHB développeront une infection persistante à potentiel cirrhogène et oncogène. Les mécanismes impliqués dans l'évolution vers la chronicité de ces cas infectés sont encore mal élucidés. Récemment, le lymphotropisme du VHB a été évoqué. D'autre part, au cours des hépatites B chroniques, il existe un défaut de production de l'interféron alpha par des cellules mononuclées, ainsi qu'un défaut d'activation du système interféron qui pourrait être lié à un effet inhibiteur du VHB lui-même.

Plus fréquente chez les sujets infectés tôt dans leur vie

- 90% si infection à la naissance
- 30% si infection avant l'âge de 5 ans
- 5 à 10% par la suite

Le VHB n'est pas directement cytopathogène pour les cellules hépatiques. La réponse immune contre les antigènes viraux a donc été impliquée dans la pathogénie des lésions hépatiques et l'élimination virale. Au cours des hépatites B aiguës ou des hépatites chroniques avec réplication virale, la nécrose hépatocytaire fait intervenir des processus immunitaires à médiation cellulaire, impliquant la reconnaissance d'antigènes viraux sur la membrane hépatocytaire. Les hépatocytes infectés par le VHB seraient lysés par les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+), dont la cible est vraisemblablement l'Ag HBc membranaire associé aux antigènes HLA de classe I. Cependant, probablement du fait de la faible expression des antigènes HLA de classe I, l'élimination des cellules infectées est partielle, conduisant à un rejet incomplet et chronique des hépatocytes infectés. Lors de la phase de séroconversion anti-HBe, la réplication virale diminue, les antigènes HLA sont exprimés et les cellules infectées sont lysées par les cellules T cytotoxiques. Lorsque la réplication virale s'annule, l'Ag HBc n'est plus exprimé et les cellules infectées ne sont plus reconnues comme cible du système immunitaire.

Des études immunologiques récentes ont permis de préciser le rôle des différentes réponses immunitaires cellulaires. Au cours des hépatites B aiguës, la réponse cellulaire T restreinte par les molécules HLA de classe II est vigoureuse contre les antigènes de capsid et le pic de cette réponse est associé chez la plupart des patients à la clairance de l'Ag HBs sérique. Au cours des hépatites B chroniques, la réponse cellulaire T restreinte par les molécules HLA de classe II est faible ou indétectable mais une réponse cellulaire T contre l'Ag HBc peut être détectée

pendant les phases d'exacerbation de l'hépatopathie. Récemment, des études immunologiques réalisées chez des souris transgéniques pour le VHB ont montré que des mécanismes indépendants de la lyse cellulaire pourraient être impliqués dans l'élimination virale par le biais de la sécrétion de cytokines. La réponse cellulaire T restreinte par les molécules HLA de classe I est vigoureuse, polyclonale et multispécifique dans l'hépatite B aiguë, mais déficiente dans l'hépatite chronique. L'apparition de mutants d'échappement à la réponse cellulaire T cytotoxique est peu probable pendant la phase aiguë de l'infection à raison du caractère multispécifique de la réponse T cytotoxique, mais devient possible en cas d'hépatite chronique du fait de l'élimination d'épitopes T cytotoxiques ou de l'inhibition de la réponse T cytotoxique par antagonisme sur les récepteurs T cellulaires. Les infections chroniques sont caractérisées par la production de particules virales d'antigène HBs que l'on détecte dans le sérum pendant plus de 6 mois.

Au cours des infections chroniques à VHB, on distingue deux formes cliniques: le portage chronique Symptomatique de l'antigène HBs et l'hépatite B chronique.

Au cours des hépatites B chroniques, on distingue habituellement trois phases successives. La première phase est caractérisée par une réplication virale active. L'Ag HBe est présent dans le sérum et les concentrations sériques d'ADN viral, ainsi que l'activité de l'ADN polymérase, sont élevées. Histologiquement, cette phase est caractérisée par la présence de lésions inflammatoires, parfois minimales en cas de tolérance immunitaire, mais habituellement d'une hépatite chronique active. Cette première phase dure de 1 à 15 ans. Lorsque la réaction immunitaire du patient devient suffisante pour éliminer les hépatocytes infectés, les lésions de nécrose hépatocytaire s'accroissent, la concentration de l'ADN viral sérique diminue et la séroconversion anti-HBe survient. Cette deuxième phase dite de séroconversion dure de quelques semaines à quelques mois. Des études prospectives ont montré

que l'interruption spontanée de la réplication virale avec séroconversion anti HBe survient dans 5 à 10 % des cas par an. Pendant ces deux premières phases, des lésions hépatiques graves se développent et aboutissent à la constitution d'une cirrhose. Pendant la troisième phase, la multiplication virale diminue de façon significative pour ne devenir détectable que par des techniques ultrasensibles de type PCR. Cette phase est caractérisée par la disparition des marqueurs de réplication virale, l'apparition de l'anti-HBe et l'intégration du VHB dans le génome hépatocytaire. Sur le plan lésionnel, on assiste à la disparition des signes d'agressivité histologique. Pendant cette phase, principalement lorsqu'une cirrhose s'est déjà constituée, un carcinome hépatocellulaire peut se développer. Des études prospectives ont montré que, chez les patients atteints d'hépatite B chronique, l'incidence annuelle de survenue d'une cirrhose était d'au moins 2,1%. De plus, chez ces patients atteints de cirrhose virale B, le carcinome hépatocellulaire survient avec une incidence annuelle de 2,8 %. Plusieurs études, basées en particulier sur l'utilisation de la PCR, ont permis de montrer la persistance prolongée de séquences d'ADN VHB dans le foie, les cellules mononuclées et le sérum en dépit de la négativité de l'AgHBs.

#### 4- Evolution des marqueurs sérologiques:

L'apparition de l'Ag HBs est la première expression d'une hépatite aigue. Cet antigène devient détectable 1 à 3 mois après le contagé, précède toujours l'apparition des manifestations cliniques et biologiques et persiste en moyenne 1 à 2 mois.

L'anticorps anti HBs apparait immédiatement ou peu après la disparition de l'AgHBs. L'apparition de l'Ac anti HBc est précoce (1 à 2 semaines après celle de l'Ag HBs) et constante. Ainsi l'Ac anti HBs de type Ig M peut parfois être le marqueur d'une hépatite aigue B.

La recherche de l'Ag HBe (détectable peu après l'apparition de l'Ag HBs et disparaissant rapidement après le pic des transaminases), et de l'anticorps anti HBe qui lui succède, n'a pas d'intérêt diagnostique au stade aigu d'une infection par VHB. Toutefois la persistance de l'Ag HBe 3 semaines après le début des manifestations cliniques serait un indice précoce de passage à la chronicité [5,6].

L'évolution des différents marqueurs sérologiques au cours de l'hépatite B aiguë et chronique (HCB) est illustrée dans les figures n°2 et 3.

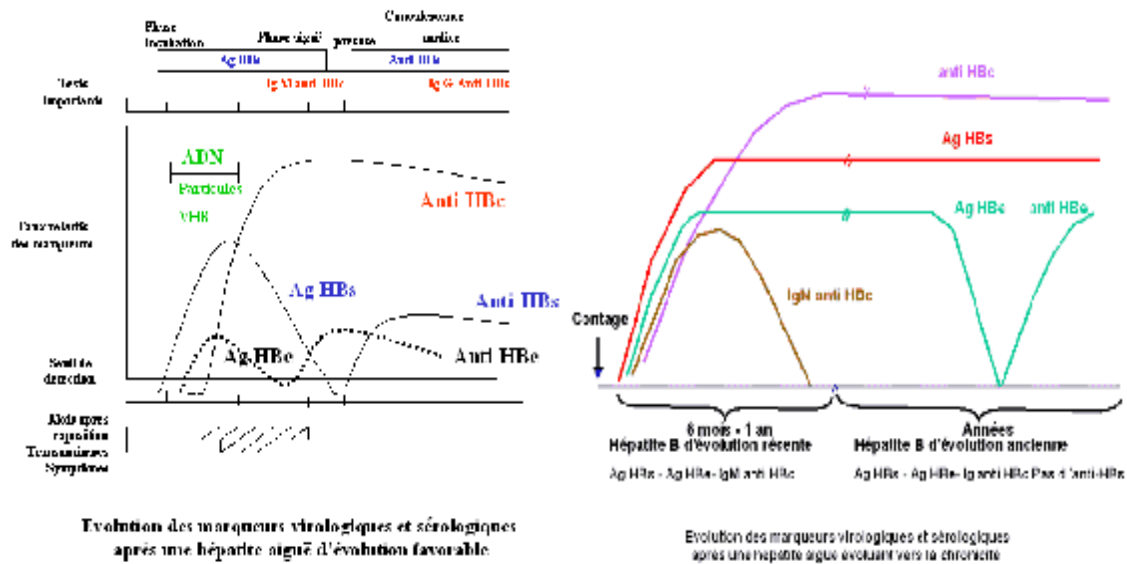


Figure n°2 : Evolution des marqueurs du virus de l'hépatite B

INTERPRETATION	Ag HBs	Ag HBe	ANTI			
			HBc	HBc.IgM	HBc.IgG	HBs
INCUBATION	+	+	-	-	-	-
HEPATITE : Début	+	+	-	+	-	-
HEPATITE AIGUE	+	+	-	+	+	-
ETAT PORTEUR	+	+	-	+/-	+	-
HEPATITE CHRONIQUE	+	+	-	-	+	-
PORTEUR SAIN	+	-	+	-	+	-
CONVALESCENCE	-	-	+	-	+	+
GUÉRISON	-	-	-	-	+	+
VACCINÉ	-	-	-	-	-	+

Figure n°3: Interprétation des marqueurs sérologique de l'hépatite B

## 5-Diagnostic:

Le diagnostic d'hépatite repose sur le bilan de la fonction hépatique.

Le bilan initial doit inclure : transaminases (ASAT, ALAT), gamma GT, phosphatases alcalines, bilirubine totale, libre et conjuguée, taux de prothrombine.

Pas de culture virale.

Le diagnostic de l'hépatite virale B est confirmé par la recherche sérique d'antigènes (HBs ;HBe), d'anticorps (anti HBs ;anti HBc ;anti HBe),et de l'ADN du VHB.

En cas de positivité, il est nécessaire de rechercher une surinfection par VHD (Ag delta ; génome delta).

## 6- Traitement:

Le but du traitement est d'empêcher la constitution d'une cirrhose puis sa décompensation, et d'éviter la survenue d'un carcinome hépatocellulaire. Le but virologique est d'arrêter la réplication virale et de détruire les hépatocytes infectés.

- Conditions :

Charge virale (ADN-VHB > 2.000 UI/ml)

ALAT > normale

Biopsie hépatique (score METAVIR)

- Médicaments [7 ; 8]:

Les médicaments actuellement disponibles sont principalement l'interféron alpha classique et les analogues nucléotidiques (la Lamivudine et l'Adéfovir) d'efficacité moindre et d'effets indésirables importants.

## 7-Prophylaxie: [8; 9]

- Vaccin:

Antigène HBs.

Forme adulte et enfant

Primo vaccination: 0, 1, 2 et 12 mois ou 0, 1 et 6 mois

Rappels tous les 5 ans

- Gammaglobulines

## B-Virus de l'hépatite C (VHC):

### 1-Epidémiologie:

Le réservoir du VHC est exclusivement humain. Environ 3% de la population mondiale serait infectée par le virus de l'hépatite C et environ 90% d'entre eux auraient une maladie hépatique chronique. [10] (annexe 2).

Au Maroc, faute d'études épidémiologiques, on ne dispose que de certaines fréquences qui varient selon les groupes ; 3 % chez les donneurs de sang et chez les consultants pour des maladies sexuellement transmissibles, 35 % chez les hémodialysés et 42 % chez les hémophiles, 7.7 % selon une étude prospective réalisée en 1995 par l'Hôpital militaire Mohammed V et 1.93% selon une étude réalisée en 2007 à l'hôpital universitaire Cheikh Zaid. [11 ; 12]

Le VHC peut se répliquer dans les cellules hépatiques mais aussi dans des cellules lymphoïdes telles les lymphocytes circulants B et T et les monocytes .Cette localisation du virus dans les cellules mononuclées du sang montre que cette population peut constituer le réservoir du virus dans les cas où la virémie est basse et même indétectable. Elle pourrait également être impliquée dans les différentes pathologies secondaires liées à l'infection chronique par le VHC.

La principale voie de contamination est parentérale. La plupart des personnes infectées par le VHC ont reçu des produits sanguins non testés ou ont été des toxicomanes intraveineux.

### 2-Virologie et phylogénétique:

Le virus de l'hépatite C dit « non A- non B » a été découvert en 1989. Pour la première fois dans l'histoire de la virologie, un virus a été identifié par son génome,



grâce à la biologie moléculaire, sans isolement de la particule virale elle-même. C'est un virus apparenté au genre des Flavivirus, particule de 55 à 65 nm de diamètre, comportant une enveloppe très résistante à la chaleur. Son matériel génétique est constitué d'un ARN simple brin de 9600 nucléotides .Le VHC n'a pas de transcriptase inverse et ne peut donc pas s'intégrer dans le génome de la cellule hôte. [13, 14](Figure n°4).

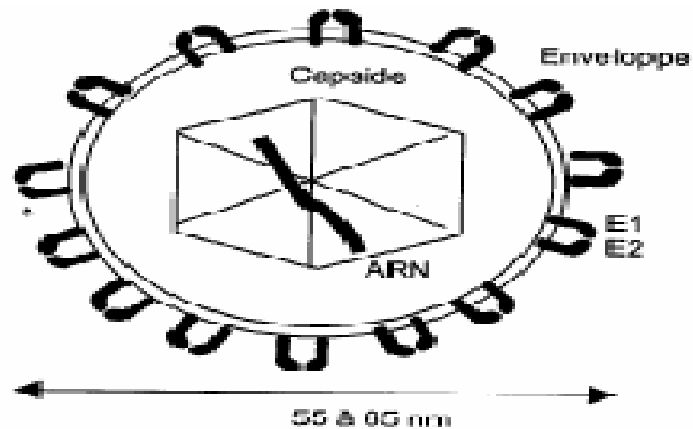


Figure n°4 : virus de l'hépatite C

Il existe un fort taux de mutations lors de la réplication virale ,aboutissant à des mutants capables d'échapper à la réponse immunitaire .Les variabilités de séquences des différentes souches virales ont permis une classification phylogénique en 6 types (de 1 à 6) et en 3sous -types(a,b,c) selon Simmonds et en 5 types de I à V selon Okamoto(tableau n°1) .La prévalence des différents types et sous-types diffère selon l'origine géographique .

Tableau n°1 : Correspondance des classifications Simmonds et d'Okamoto

	SIMMONDS	OKAMOTO
génotype	1a	I
génotype	1b	II
génotype	2a	III
génotype	2b	IV
génotype	3a	V

L'existence de différences géographiques de prévalence d'un génotype est en faveur d'une extension de l'infection à partir de foyers distincts. En Europe, les types 1, 2 et 3 prédominent chez les donneurs de sang infectés. En France, Italie, Allemagne, Hongrie et la Russie c'est le type 1b qui est le plus souvent retrouvé alors que dans les pays du Nord et aux Etats-Unis d'Amérique ce sont les génotypes 1a et 3a. Le génotype 4 est principalement retrouvé en Egypte, le 6 en Chine. Au Maroc, le génotype 1b est prédominant (47 %). [11]

Le type n'est pas corrélé au mode de contamination à l'exception du type 1b qui l'est avec la contamination par transfusion sanguine et les types 1a et 3a, avec une population d'usagers de drogues intraveineuses. Le génotype 3a semble être associé à la toxicomanie intraveineuse aussi bien en Europe, qu'aux USA, en Afrique du Sud, en Thaïlande et en Australie. Le génotype 1b est détecté dans une population plus âgée ayant des antécédents de transfusion de produits dérivés du sang non testés.

3-Histoire naturelle: [10,15]

4 à 12 semaines d'incubation.

Il est vraisemblable que le VHC n'induit des infections aiguës que chez 20 % des sujets contaminés. Dans ce cas, il s'agit d'une hépatite classique ne pouvant être différenciée que par la sérologie spécifique. L'hépatite fulminante n'a été décrite que très rarement. En revanche, on assiste à une évolution quasi constante vers la chronicité (de 60 à 80 %). Seuls 20 % des sujets infectés éliminent le virus, 20 à 30 % restent virémiques avec des transaminases longtemps normales. Enfin, plus de 50 % développent une hépatite chronique totalement asymptomatique. Le retard moyen au diagnostic est de 15 ans, le délai moyen de l'apparition de la cirrhose varie de 2 à 30 ans et plus, avec une médiane autour de 18 ans. Le risque de cirrhose est de l'ordre de 20 % au cours des infections chroniques. En cas de cirrhose, le risque de

dégénérescence vers l'hépatocarcinome est de l'ordre de 5 % par an. L'évolution vers la cancérisation peut être liée à la cirrhose associée à d'autres facteurs aggravants ou au virus lui-même. Bien que certaines études aient suggéré une élévation du taux de réplication de l'ARN VHC au stade de cirrhose et HCC, la valeur pronostique d'une charge virale VHC élevée reste très discutée, contrairement au VIH. La caractéristique majeure du VHC reste la persistance de la multiplication virale, au moins à un niveau constant, tout au long de l'histoire naturelle de l'infection et l'absence d'intégration du génome viral. Ce point est important pour la conception de l'efficacité du traitement qui, d'une part peut prétendre dans certains cas à l'élimination du virus et d'autre part peut être administré à tous les stades de l'infection.

Le mécanisme responsable de l'attaque hépatique par le VHC est mal connu. Il peut s'agir d'un effet cytopathique direct ou d'une réaction immunitaire à médiation cellulaire.

Il faut noter que l'hépatite C est souvent associée à diverses maladies auto-immunes telles que le syndrome de Sjogren, la cryoglobulinémie, à des vascularites auto-immunes et à des affections dermatologiques comme l'érythème noueux et l'urticaire. Les sérums des malades anti-VHC positifs contiennent également divers types d'auto-anticorps (anticorps antinucléaires, anti muscle lisse, anti-microsome de foie et de rein de type 1, anti-cytosol hépatique de type 1).

D'autres observations supportent l'existence d'une implication auto-immune, en effet chez plus de la moitié des sujets atteints d'hépatite chronique, on retrouve à l'examen histopathologique des agrégats importants de cellules lymphoïdes dans les espaces portes associés à des canaux biliaires endommagés. Certains de ces agrégats renferment des cellules dendritiques et des cellules B entourées de cellules T. Cet ensemble pourrait être responsable d'une réponse immune contre les hépatocytes infectés par le virus. [16]

#### 4-Diagnostic:

L'élévation des transaminases est habituellement modérée, des fluctuations importantes des transaminases sont fréquemment observées avec des périodes plus ou moins prolongées pendant lesquelles elles sont normales.

Le diagnostic est sérologique et repose sur des tests de dépistage immuno-enzymatiques de type ELISA, la séroconversion anti- VHC est tardive (12 à 15 semaines). L'absence de mesure distincte des IgM et IgG ne permet pas de distinguer les porteurs chroniques de VHC des patients immunisés et guéris d'une hépatite C. [5 ; 10, 17,]

Le diagnostic direct est basé sur la mise en évidence d'une partie du génome viral par RT -PCR. Il permet d'affirmer la réplication virale par la mise en évidence de la virémie. La virémie est positive entre 2 et 5 jours après le début de l'infection. Le diagnostic direct est indispensable lorsque les données sérologiques ne permettent pas de conclure (résultats discordants ou indéterminés) et dans les populations pouvant rester séronégatives malgré une infection réelle (Immunodéprimés, Hémodialysés).

#### 5-Traitement: [18]

Un traitement associant l'interféron standard ou pégylé (Peg INF $\alpha$ ) et la ribavirine est proposé en première intention s'il n'y a pas de contre-indication. En cas de contre-indication à la ribavirine, une monothérapie avec l'interféron pégylé peut être proposée. Les indications du traitement doivent aussi tenir compte de l'âge, d'éventuelles pathologies associées, de la charge virale, du génotype et du risque d'effets secondaires. Les contre-indications à l'interféron et à la ribavirine doivent être respectées.

### III-GENERALITES SUR LES LYMPHOMES :

#### A-Lymphomes non Hodgkinien (LNH):

1-Définition - Epidémiologie: [19 ; 22]

Les LNH sont un regroupement hétérogène de plusieurs types de tumeurs malignes se développant à partir des cellules lymphoïdes (B ou T). Ils sont représentés par une très grande diversité de tumeurs de pronostic très différent.

(Annexe 3)

Ce sont les plus fréquentes des hémopathies. Ils occupent le neuvième rang des cancers chez l'homme et le septième chez la femme, avec un sex-ratio (homme /femme) aux alentours de 1,2 à 1,3.

Les taux d'incidence, standardisés sur la population mondiale, varient de 1,4 à 17,4 cas pour 100000 habitants par an chez l'homme, et entre 0,4 et 10,6 cas pour 100000 habitants par an chez la femme .Mais les taux varient selon les pays.

Dans les pays occidentaux, 80% des LNH sont de phénotype B. En revanche, dans le Sud du Japon, les LNH de phénotype T sont prédominants.

Au Maroc, les lymphomes non Hodgkiniens représentent 35% de l'ensemble des hémopathies malignes. Leur incidence selon une étude effectuée au service de médecine interne du CHU Hassan II est de 25 nouveau cas/an (soit 177 cas en 7ans d'étude).

La diminution de la mortalité depuis la fin des années 90 est vraisemblablement la conséquence des progrès thérapeutiques, notamment avec l'apparition des traitements faisant appel à des anticorps monoclonaux humanisés et notamment l'anti CD 20 (Hennessy 2004).

## 2-Etiopathogénie : [23,24]

L'étiopathogénie des LNH reste mal connue. La carcinogenèse se déroule en plusieurs étapes nécessitant divers facteurs de l'hôte et de l'environnement, agents initiateurs et promoteurs.

Les déficits immunitaires et les maladies auto-immunes sont associés à une plus forte prévalence des LNH. L'immunosuppression préventive du rejet après greffe de moelle ou d'organe augmente le risque de développer un LNH de 40 à 100 fois.

Les patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, un lupus érythémateux disséminé ont un risque de développer un LNH d'au moins 3 fois supérieur à celui de la population générale.

La thérapeutique utilisée dans ces pathologies peut également participer à la majoration du risque d'émergence d'un LNH.

La stimulation chronique du système immunitaire augmente l'incidence des LNH. La maladie cœliaque est également associée à une augmentation de l'incidence des LNH.

Il est décrit des syndromes lymphoprolifératifs secondaires à des agents infectieux. Ainsi, des virus ont été impliqués dans la pathogénie de plusieurs hémopathies malignes. Il existe une association entre le virus d'Epstein Barr et le lymphome de Burkitt, entre l'HTLV1 et le lymphome de l'adulte à cellule T et entre le VIH et plusieurs types de LNH agressifs. Des bactéries ont également été mises en cause dans la genèse de certains LNH comme l'*Helicobacter pylori* et le LMNH du MALT.

## B- Maladie de Hodgkin :

### 1- Définition - Epidémiologie:

Maladie de Hodgkin ou Lymphome Hodgkinien se distingue des autres lymphomes appelés non hodgkiniens (LNH) par la présence de grandes cellules à noyaux polylobés et multinucléolés (cellules de Reed-Sternberg) ou de ses variantes cytologiques.

Description clinique en 1832 par Thomas Hodgkin qui l'a reconnu comme étant une atteinte

Primitivement ganglionnaire par opposition aux atteintes ganglionnaires secondaires aux infections ou aux cancers. Les descriptions anatomopathologiques datent de 40 ans plus tard (Langhans puis Sternberg et Reed). [25]

Elle survient chez environ 3 personnes par an et par 100000 habitants et représente environ 0,6 % des cancers et seulement 0,17 % de mortalité.

Elle se situe par sa fréquence au 18<sup>e</sup> rang chez l'homme et au 20<sup>e</sup> rang chez la femme. Elle touche l'adulte avec deux pics de fréquence, l'un autour de 30 ans, l'autre après 60 ans.

Une prédominance masculine a été rapportée avec un sex-ratio autour de 3.

Au Maroc, la maladie de Hodgkin représente 14.8% de l'ensemble des hémopathies malignes.

### 2- Etiopathogénie : [23,24]

L'étiologie de la maladie de Hodgkin est inconnue mais le caractère de son incidence fait évoquer la possibilité de processus étiologiques différents chez les jeunes et les sujets plus âgés, infectieux chez les premiers et liés à l'environnement chez les autres. La constatation d'agrégats géographiques et familiaux amène à suspecter les mêmes facteurs et à y ajouter l'éventualité d'une prédisposition génétique.

Quand le mécanisme infectieux est invoqué, le virus d'Epstein-Barr est l'agent principalement incriminé, notamment du fait de sa mise en évidence dans les cellules tumorales de la moitié des malades. Le *VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)* : Le risque de MH est majoré de 5 à 8 fois chez les sujets positifs pour le VIH, mais l'incidence des LNH est supérieure à celle des MH.





**MATERIEL ET  
METHODES**

Notre travail est une étude prospective de type descriptive et analytique portant sur des patients pris en charge pour lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens, conduite au sein du service de médecine interne du CHU HASSAN II de FES, sur une période de 5 ans allant de Janvier 2004 au mois de Décembre 2009, soit un total de 115 patients obéissant au suivi de la fiche d'exploitation.

Nos critères d'inclusion intéressent: Tout patient âgé de plus de 15 ans, et qui présente un lymphome Hodgkinien ou non Hodgkinien confirmé par biopsie ganglionnaire ou d'organe avec étude histologique et une analyse immunohistochimique complémentaire. Les critères diagnostiques histologiques étaient en accord avec ceux définis par la classification OMS 2001, puis 2008.

Tous les malades inclus dans cette étude ont bénéficié systématiquement de sérologies virales B, C et VIH. La recherche des Ag HBs et des anticorps anti -VHC a été réalisée par un test ELISA de troisième génération, dont la sensibilité et la spécificité excèdent 99 %. En cas de positivité, un complément de dosage de la charge virale est pratiqué.

A partir des dossiers médicaux des patients, nous avons précisé les caractéristiques suivantes selon la fiche d'exploitation (Annexe 4) :

- L'identité
- Les antécédents
- Diagnostic positif du lymphome
- La recherche de l'hépatite virale
- Le traitement administré
- L'évolution

Pour l'analyse statistique, les données ont été saisies sur le logiciel EXCEL et analysées par le logiciel EPIINFO 06.

# **RESULTATS**

## I- Caractéristiques générales de la population étudiée :

Nous avons colligé 115 patients diagnostiqués pour lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens durant une période de cinq ans, entre Janvier 2004 et Décembre 2009.

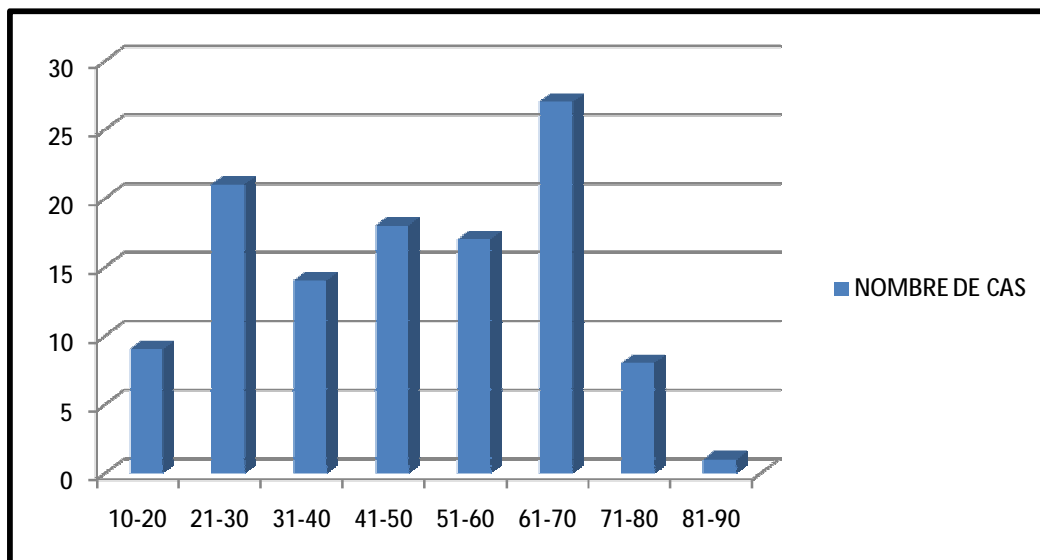
### A- Données épidémiologiques :

#### 1- Répartition selon l'âge :

L'âge de nos patients varie entre 15 ans et 81 ans avec une médiane de 48 ans.

30 de nos patients sont âgés de moins de 30 ans (26.10%), la tranche d'âge entre 31 ans et 50 ans représente 27.82% (32 cas), 44 patients sont âgés entre 51ans et 70 ans, soit 38.26% et seuls 9 patients sont âgés au-delà de 70 ans (7.82%).

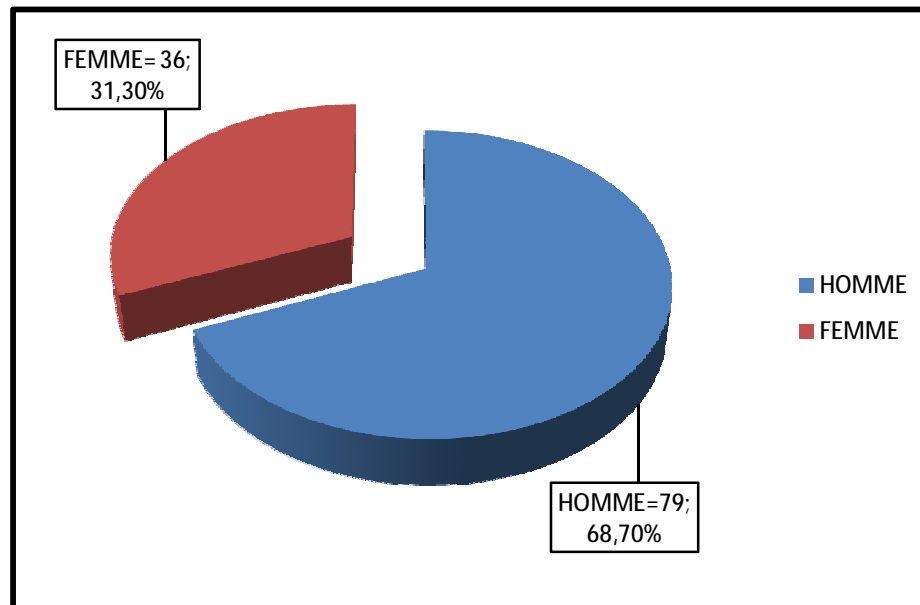
L'histogramme n°1 représente les pourcentages des différentes tranches d'âge.



Histogramme n°1: Répartition selon l'âge

## 2- Répartition selon le sexe :

Notre population est caractérisée par une prédominance masculine avec 79 hommes, soit 68.70 % de la population étudiée. Le sex-ratio M/F est de 2,2. (Histogramme n°2).



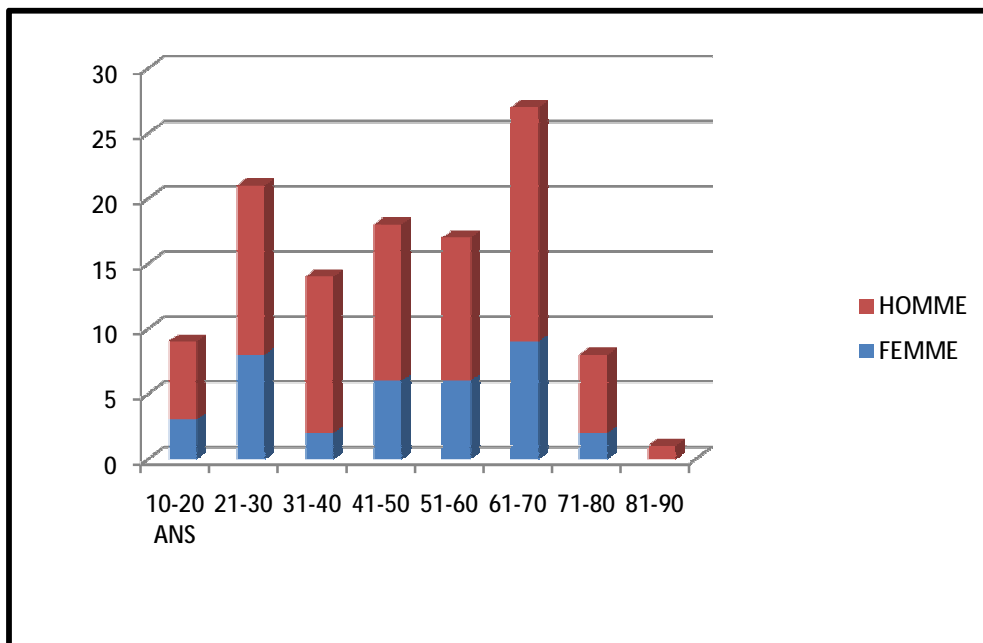
Histogramme n°2: Répartition selon le sexe.

## 3-Répartition selon l'âge et le sexe: (Histogramme n°3)

L'étude de la répartition selon l'âge et le sexe montre que :

- Dans la tranche d'âge de moins de 30 ans: le nombre de patients est de 30 avec une nette prédominance masculine, 19 garçons (63.3 %) et 11 filles (36.6 %), soit un sex-ratio de 1,7.
- Dans la tranche d'âge de 31 à 50 ans: le nombre de malades est de 32 avec une nette prédominance masculine, 24 hommes (75.0 %) et 8 femmes (25.0%), soit un sex-ratio de 3.

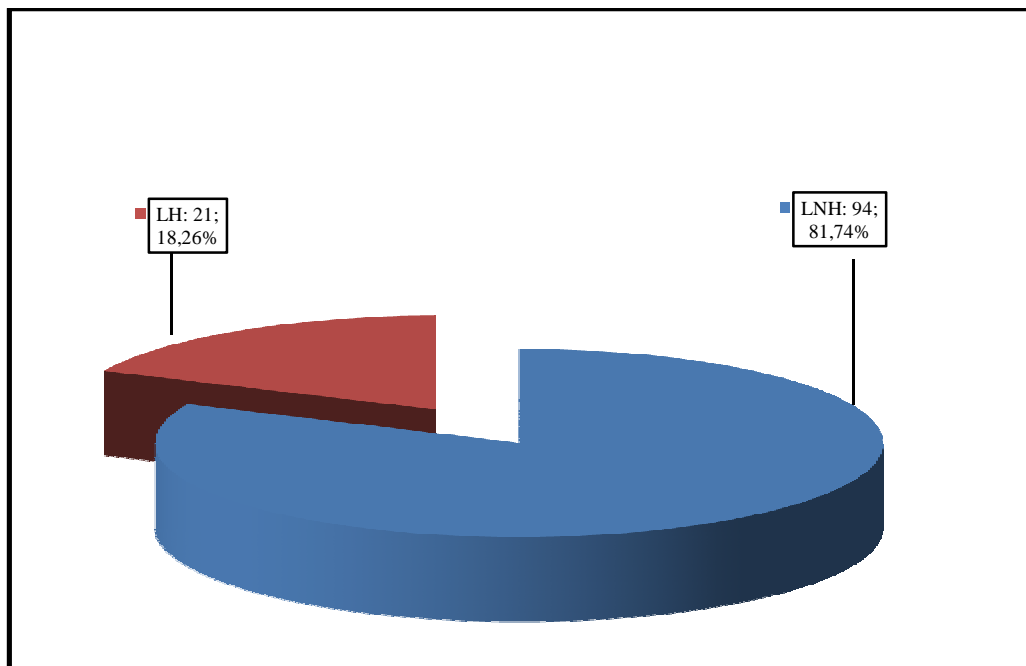
- Dans la tranche d'âge de 51 à 70 ans : le nombre de malades est de 44 avec, toujours une prédominance masculine, 29 (65.9%) hommes et 15 femmes (34.1%) soit un sex-ratio de 1.9.
- Dans la tranche d'âge de plus de 70 ans: le nombre de malades est de 9 avec une nette prédominance masculine, 7 hommes (77.7 %) et 2 femmes (22.3 %) soit un sex-ratio de 2,3.



Histogramme n°3: Répartition selon l'âge et le sexe

## B- Données anatomopathologiques : (Histogramme n°4)

Les lymphomes non Hodgkiniens sont prédominants avec 94 cas (81.74%), et seulement 21 cas de maladie de Hodgkin (18.26%).



Histogramme n°4 : Répartition des Lymphomes malins

## II- le profil épidémiologique de l'hépatite B et C dans les lymphomes:

Tous nos patients ont bénéficié systématiquement de sérologies virales B et C. Nous avons objectivé 12 cas d'hépatites virales B et C soit 10.43% de l'ensemble des lymphomes: 9 cas sont des hépatites virales B (75% des cas et 7.82% des lymphomes) et 3 cas sont hépatites virales C (25% des cas et 2.6% des lymphomes).

La répartition selon les années est représentée dans le tableau n°2:

Tableau n°2: La répartition des patients recrutés selon les années

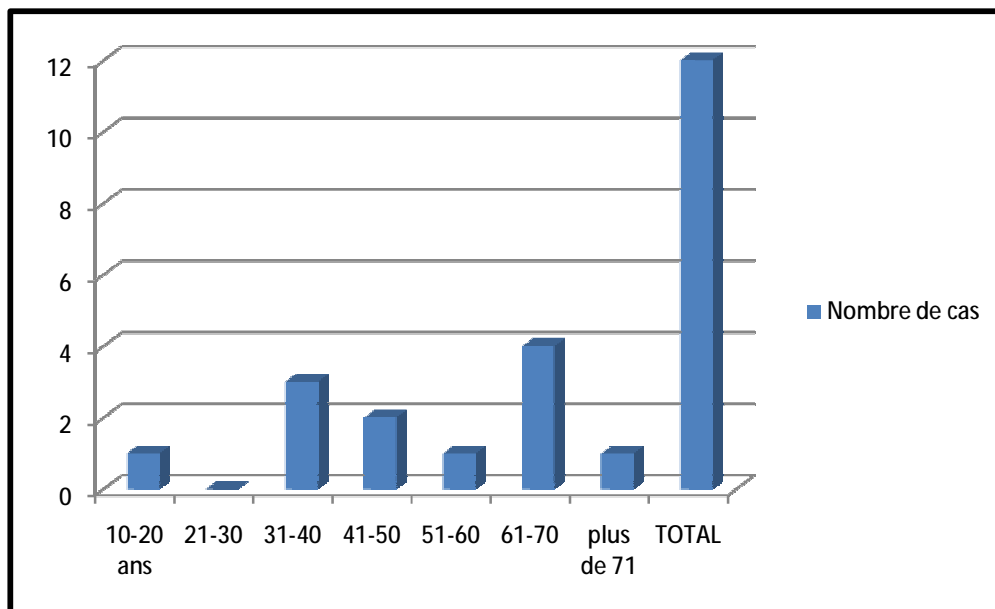
Année	Nombre de cas		Nombre total des lymphomes /an
	HVB	HVC	
2004	0	0	19
2005	1	0	11
2006	1	2	18
2007	1	0	20
2008	3	1	30
2009	3	0	17
Le total	9	3	115



## A- La répartition des patients selon l'âge et le sexe :

La médiane des patients lymphomateux infectés est de 50,5 ans avec des extrémités de 18 à 72 ans. 25% de nos patients sont âgés entre 30 ans et 40 ans, la tranche d'âge entre 41ans et 70 ans représente 58,3%, un patient est âgé de 18 ans et un autre est âgé de 73 ans. (Histogramme n°5).

Tous nos patients étaient de sexe masculin.



Histogramme n°5 : Répartition des patients selon les tranches d'âge

## B- Caractéristiques des lymphomes au cours des hépatites virales :

### 1- Circonstances de découverte :

Les motifs de consultation sont une altération de l'état général (100%), des polyadénopathies (66,60%), une hémorragie digestive haute sous forme d'hématémèses chez 2 patients (16,60%), des proctalgies avec un syndrome rectal chez un patient, des céphalées chez un patient et une tuméfaction de la hanche est retrouvée dans un cas. (Tableau n°3).

Tableau n°3 : Symptômes révélateurs des lymphomes

Circonstances de découverte	Nombre de Patients	Pourcentage
ADENOPATHIES	8	66,60%
SIGNES GENERAUX	12	100%
SIGNES EXTRA-GANGLONNAIRES	5	41,66%

2-Anatomopathologie des lymphomes :(Tableau n° 4)

Tous les lymphomes diagnostiqués dans notre série sont des lymphomes non Hodgkiniens (12/94), aucun cas de maladie de Hodgkin n'avait de sérologie virale positive (0/21).

Tableau n°4 : La prévalence de l'HVB et de l'HVC selon le type de lymphomes malins

	Total	Nombre HVB +	HVB+ %	Nombre HVC +	HVC + %
LNH	94	9	9.6 %	3	3.2%
LH	21	0	0%	0	0%
Tous les Lymphomes	115	9	8.7 %	3	2.6 %

Sept LNH étaient de localisation ganglionnaire (58.40%) et 5 LNH étaient de localisation extra-ganglionnaire (41.60%).

Dix patients sont de haut grade de malignité (83,33%), dont 2 cas sont de type LNH T et 8 de type LNH B (3 cas sont HVC positive). Seuls 2 patients avaient un LNH de bas grade de type MALT (=18,2%). (Tableau n° 5)

Tableau n° 5 : caractéristiques des LNH au cours des hépatites virales

Patient n°	âge	LNH			
		LOCALISATION	STADE	GRADE	TYPE
1	62	Ganglionnaire	IVB	Haut	PHENOTYPE B
2	63	Ganglionnaire	IVB	Haut	PHENOTYPE T
3	47	Ganglionnaire	IV	Haut	PHENOTYPE B
4	38	Ganglionnaire	IV	Haut	PHENOTYPE B
5	34	CAVUM	IV	Bas	MALT
6	18	Ganglionnaire	IV	Haut	PHENOTYPE B
7	54	CAVUM	IV	Haut	PHENOTYPE B
8	38	Ganglionnaire	IV	Haut	PHENOTYPE T
9	65	GASTRIQUE	NP	Bas	MALT
10	45	RECTALE	IV	Haut	PHENOTYPE B
11	72	Ganglionnaire	IV	Haut	PHENOTYPE B
12	65	Grand fessier gauche	I	Haut	PHENOTYPE B

NP : Non Précisé

### 3-Evolutivité des lymphomes :

Au terme du bilan d'extension, nos malades sont classés selon la classification d'Ann-Arbor en 4 stades (Annexe 5). Ainsi un patient appartient au stade localisé I et 10 malades appartiennent au stade disséminé IV.

Parmi ces 12 malades, 9 ont bénéficié d'un dosage du taux du LDH avant le début du traitement, qui était augmenté chez 5 malades avec des valeurs qui varient entre 550 UI/L et 5274UI/L [Pour une valeur normale entre 190 UI/L et 430 UI/L chez l'adulte].

## C-Caractéristiques des hépatites B et C au cours des LNH:

### 1-Mode de contamination :

Aucune notion sur le mode de contamination n'a pu être relevée pour la plupart des patients. Un seul patient a été opéré pour gastrectomie 40 ans avant la découverte du LNH.

### 2-Etude clinico-biologique de l'hépatite virale :

Nous avons trouvé la notion d'antécédent d'un ictère d'allure cholestatique chez un patient (anti HVC + et charge virale élevée), 2 ans avant la découverte du lymphome. En revanche aucun des autres patients n'a présenté d'ictère, ni de signe d'hypertension portale ou de cirrhose.

La recherche de manifestations extra-hépatiques était négative chez tous les cas de notre série.

Les transaminases étaient normales chez tous les patients avant la chimiothérapie.

2 cas à HVC positive avaient une cryoglobulinémie négative, elle n'a pas pu être recherchée chez le troisième cas.

### 3-Etude sérologique :

Au cours du bilan de pré -chimiothérapie neuf cas avaient une sérologie virale B positive et 3 patients avaient une sérologie virale C positive (Tableau n°6).

Chez les patients à Ag HBs positif, 2 malades ont présenté un Ag HBe positif et 3 autres avaient des Ac anti HBe positifs. La charge virale était positive chez 4 malades.

La sérologie de l'hépatite delta était positive chez un seul cas.

La charge virale Chez les patients à Anti HVC positive était faible (<1.5UI /l) dans 2 cas et élevée dans un cas (12.10<sup>5</sup>UI/L).

Aucun cas d'association de l'hépatite virale B et C n'a été retrouvé dans notre série.

Tableau n°6 : Sérologie des HVB et HVC

n°	HVB				HVC		HVD
	Ag HBs	Ag HBe	Anti HBe	ADN HVB	Anti HVC	ARN HVC	
1	POSITIF	Non fait	Non fait	Non fait	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
2	POSITIF	POSITIF	Non fait	Non fait	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
3	POSITIF	Non fait	Non fait	Non fait	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
4	POSITIF	Non fait	Non fait	5 log	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
5	POSITIF	Non fait	POSITIF	Non fait	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
6	POSITIF	NEGATIF	POSITIF	6 log	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
7	POSITIF	Non fait	Non fait	Non fait	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
8	POSITIF	Non fait	POSITIF	4,55 log	NEGATIF	NEGATIF	POSITIF
9	POSITIF	POSITIF	Non fait	1,4 log	NEGATIF	NEGATIF	NEGATIF
10	NEGATIF	Non fait	Non fait	NEGATIF	POSITIF	ELEVE (12.10 <sup>5</sup> LI/L)	NEGATIF
11	NEGATIF	Non fait	Non fait	NEGATIF	POSITIF	FAIBLE (<1.5UI /l)	NEGATIF
12	NEGATIF	Non fait	Non fait	NEGATIF	POSITIF	FAIBLE (<1.5UI /l)	NEGATIF

#### 4-Etude histologique :(Tableau n°7)

La ponction biopsie du foie (PBF) a montré une hépatite A3F2 chez un patient selon le score de METAVIR (Annexe 6), A2F2 chez 2 malades, A1F1 chez 2 malades, A1F0 chez un malade et non faite chez le reste des malades.

Un FIBRO-SCAN à été réalisé chez un patient et qui été en faveur d'une hépatite F2.

Tableau n° 7: Résultats de la PBF

n°	TRANSAMINASES	PBF
1	Normales	Non fait
2	Normales	Non fait
3	Normales	Non fait
4	Normales	A2F2
5	Normales	A2F2
6	Normales	A3F2
7	Normales	Non fait
8	Normales	A1F0
9	Normales	F2/fibroscan
10	Normales	Non fait
11	Normales	A1F1
12	Normales	A1F1

#### D- Traitement :

##### 1-Traitement du lymphome :

Une chimiothérapie type CHOP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et Prednisone) était décidée chez 9 de nos patients, 2 cas ont été mis sous R-CHOP (Rituximab) et radiothérapie et un dernier sous R-ICE (Ifosfamide, Carboplatine, Etoposide).

##### 2-Traitement antiviral :

Seulement 4 patients à sérologie virale B positive ont bénéficié d'un traitement par Lamivudine 2 semaines avant le démarrage de la chimiothérapie. Aucun patient à sérologie virale C n'a bénéficié d'un traitement à base d'Interféron.

## E- Evolution :(tableau n°8)

Dans notre série, il faut signaler la difficulté d'apprécier l'évolution des malades à cause du nombre de malades perdus de vue, soit parce qu'ils « allaient bien » et ne répondent à nos convocations par téléphone, soit parce que 'au contraire ils « allaient très mal » et nous n'avions plus de nouvelles par la suite.

Par conséquent, 8 patients ont été perdus de vue, dont 2 avant de démarrer la chimiothérapie et 6 après démarrage de la chimiothérapie: un patient après une cure, un patient après 2 cures, 2 patients après 4 cures et 2 autres cas après 6 cures.

Cependant, aucun cas de réactivation virale n'a été signalé durant les cures reçues, le taux des transaminases était normal au cours des contrôles hebdomadaires.

3 cas d'évolution favorable avec fonction hépatique normale: le premier avec sérologie VHB positive n'ayant pas reçu de traitement antiviral, actuellement sous Rituximab seul en maintenance. Le deuxième est un patient avec sérologie VHC positive ayant reçu une chimiothérapie type R-CHOP et une radiothérapie et qui est actuellement en rémission complète, le troisième cas est en cours de sa chimiothérapie.

Un seul cas de notre série est signalé décédé avant sa chimiothérapie suite à un choc hypovolémique.

Tableau n°8: traitement et évolution des cas de lymphomes associés à une hépatite virale

n°	âge	TRAITEMENT			SUIVI
		CHIMIOThERAPIE	RADIOTHERAPIE	ANTIVIRAL	
1	62	CHOP	NON	NON	Perdu de vue après 2 <sup>e</sup> cure
2	63	CHOP	NON	NON	Perdu de vue après 4 <sup>e</sup> cure
3	47	CHOP	NON	NON	Perdu de vue après 4 <sup>e</sup> cure
4	38	CHOP	NON	Lamivudine	Perdu de vue après 6 <sup>e</sup> cure
5	34	CHOP	NON	Lamivudine	Perdu de vue après 6 <sup>e</sup> cure
6	18	NON	NON	Lamivudine	Perdu de vue avant chimiothérapie
7	54	8CHOP/4ICE	NON	NON	Evolution favorable/sous Rituximab
8	38	CHOP	NON	Lamivudine	Chimiothérapie en cours
9	65	NON	NON	NON	Décès
10	45	R-CHOP	NON	NON	Perdu de vue après une cure de chimiothérapie
11	72	CHOP	NON	NON	Perdu de vue avant chimiothérapie
12	65	R-CHOP	OUI	NON	rémission



## Observation particulière

Il s'agit du patient G.H âgé de 65ans; sans ATCD pathologique notable.

Il a été admis, au service de médecine interne du CHU Hassan II, le 03/11/06 pour une tuméfaction au niveau de la région fessière gauche qui remonte à 4 mois, associée à des douleurs en coups de poignard irradiant vers le membre inférieur gauche; limitant ainsi la marche. Le tout évolue dans un contexte d'amaigrissement (chiffré à 10kg), d'altération de l'état général et d'apyrexie.

Une TDM du bassin a objectivé un abcès du grand fessier gauche de 7,5cm avec une lyse osseuse de l'os iliaque gauche dans sa partie inférieure.

Une résection de la masse chirurgicale avec étude histologique a été réalisée dans le secteur libéral, elle était en faveur d'un LNH diffus à grandes cellules de phénotype B avec tissu osseux infiltré par cette formation.

Devant ces résultats, le patient était adressé dans notre formation pour prise en charge thérapeutique.

L'examen clinique le jour de son admission avait trouvé un patient cachectique avec des conjonctifs décolorés, l'examen ostéo-articulaire a objectivé la tuméfaction au niveau de la région fessière gauche avec présence de signes inflammatoires en regard et limitation de la mobilité de la hanche gauche.

Le reste de l'examen somatique était sans particularité.

Un bilan d'extension a été réalisé pour stadifier le lymphome notamment: une radiographie pulmonaire qui était sans anomalie, l'examen tomodensitométrique thoraco-abdomino pelvienne était sans particularité (notamment pas d'adénopathie profonde) en dehors de la lyse osseuse de l'os iliaque gauche et de la masse du muscle grand fessier homolatéral. Une IRM lombosacrée avait objectivé la présence de lésions osseuses multiples du bassin, plus importante à gauche avec extension aux parties molles et épидурite sacrée latérale gauche (Figure n°5). Une biopsie

ostéo-médullaire a été effectuée et qui n'a pas objectivé d'anomalie. Une scintigraphie osseuse a noté une hyperfixation diffuse au niveau de la crête iliaque gauche antérieure, la cavité cotyloïde et l'articulation coxo-fémorale gauche.

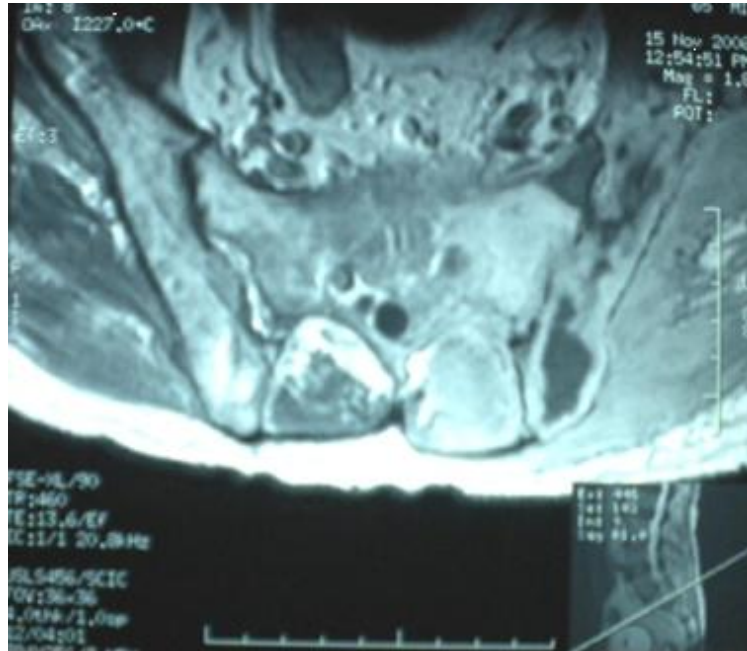


Figure n°5 : Imagerie par résonance magnétique lombosacrée T1: Multiples lésions en hyposignal de l'os iliaque gauche.

L'hémogramme était normal et il n'existait pas de syndrome inflammatoire ; le taux des LDH était élevé à 671U/L. Les transaminases étaient normales avant la chimiothérapie.

Un bilan en pré-thérapeutique a été réalisé, il avait objectivé une sérologie de l'hépatite virale C positive, avec un bilan hépatique normal. Les autres sérologies de l'HVB et du VIH étaient négatives.

La charge virale a été réalisée, elle était positive avec un taux faible (<1.5UI /l), la PBF était en faveur d'une hépatite virale chronique légèrement active avec fibrose légère A1F1, qui ne contre indiquait pas la chimiothérapie

Pour le traitement le patient était mis sous chimiothérapie: R-CHOP avec 6 cures ,suivie d'une radiothérapie.

Pour l'évolution, le patient est perdu de vue pendant une année, réadmis au service le 04/01/08 pour: fracture pathologique du col fémoral gauche traitée chirurgicalement, avec une cytolyse hépatique dont les chiffres des transaminases sont représentés dans la courbe ci- dessous :(Figure n°6)

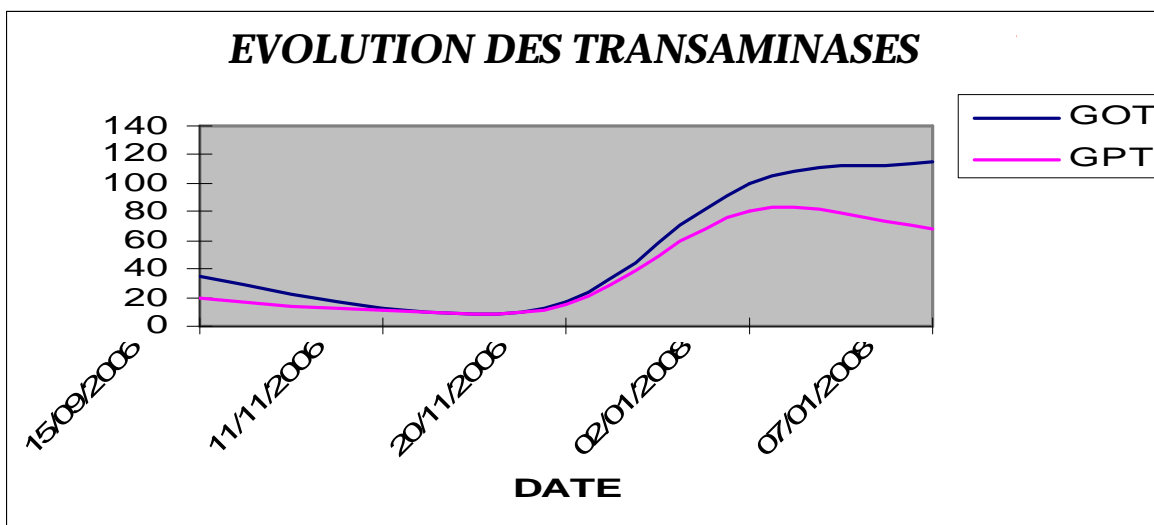


Figure n°6 : Evolution des transaminases

Actuellement le patient est en rémission complète depuis 4 ans, une IRM Abdomino pelvienne a été réalisée le 26 /02/09 et qui n'a pas montré d'anomalie en dehors d'un remaniement osseux séquellaire de l'aile iliaque gauche et de la branche ischio-pubienne, sans aucune lésion évolutive décelable (Figure n°7). Les transaminases se sont normalisées .Un Fibro Scan réalisé récemment a montré que le patient est toujours en F1.

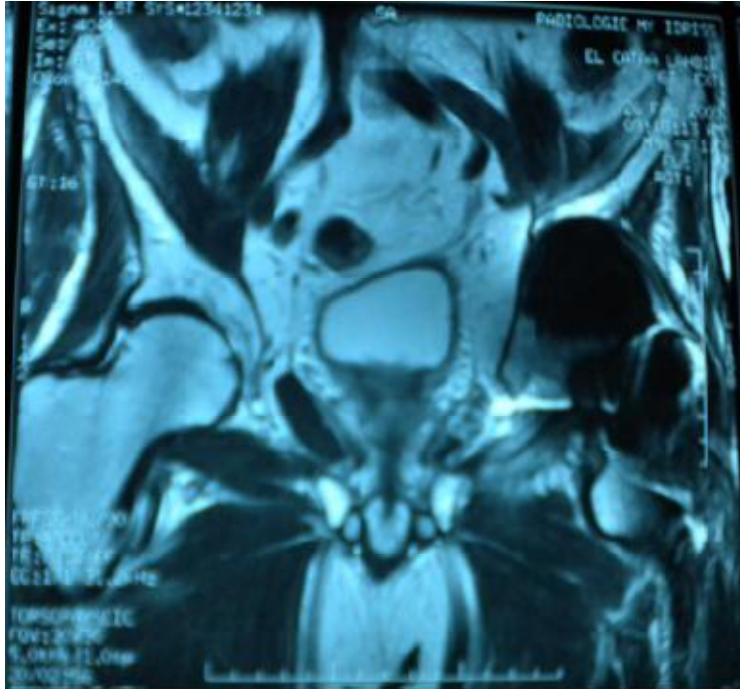


Figure n°7 : Imagerie par résonance magnétique lombosacrée T2: remaniement osseux séquellaire de l'aile iliaque gauche et de la branche ischio-pubienne (présence d'une prothèse de la hanche)



**ANNALYSE  
DES DONNEES**

Il n'existe pas au Maroc, une étude qui a évalué la prévalence de l'hépatite virale B et C dans les lymphomes malins.

Le protocole de l'étude ainsi que les méthodes d'échantillonnage nous semblent adéquats pour cette étude prospective transversale ouverte à visée descriptive et analytique pour dresser une image de la prévalence de l'hépatite B et C dans les lymphomes malins, la représentativité de l'échantillon est assurée par une inclusion de tous les patients admis au service de médecine interne pour lymphome malin.

Dans cette étude par souci économique et de disponibilité, concernant la sérologie de l'hépatite virale B nous nous sommes contenté de rechercher en première intention uniquement l'Ag HBs, toutefois l'Ac anti HBc et l'Ac anti HBc n'ont pas été recherchés chez aucun de nos malades. La virémie n'a été recherchée qu'en cas de positivité de l'Ag HBs (l'ADN viral du VHB) ou de l'Ac anti VHC (l'ARN viral du VHC). Le génotypage du VHC n'a pas été recherché chez les 3 patients séropositifs.

Dans notre série, la prévalence générale des hépatites virales est de 10.43%, avec une prévalence de 7.82% pour le VHB et de 2.6 % pour le VHC chez les patients suivis pour lymphome malin.

Il s'est avéré difficile de préciser le délai entre l'infection par le virus de l'hépatite et l'apparition du lymphome, vu que la sérologie virale a été réalisée pour la première fois au cours du bilan pré-chimiothérapique du lymphome chez tous nos malades et qu'aucun d'entre eux n'avait présenté de symptomatologie clinique antérieure (un cas a présenté un ictère 2 ans avant le diagnostic du LNH mais sans aucun bilan).

Les lymphomes retrouvés dans notre étude sont en totalité des lymphomes non Hodgkiniens, ils sont majoritairement de phénotype B (66 .6%), de haut grade

(83.33%) et de localisation ganglionnaire (58.40%). En revanche, il n'y a aucun cas de maladie de Hodgkin infecté, nous n'avons pas d'hypothèse à cette exclusion.

Les données de la ponction biopsie du foie sont en faveur du rôle du VHB et du VHC dans la survenue du lymphome non Hodgkinien puisque l'histologie a mis en évidence l'existence d'une hépatopathie chronique dans 58.3% des cas.



# **DISCUSSION**



## I-Introduction :

La discussion développera les données de la littérature, et certains articles particulièrement intéressants seront détaillés, d'autres ne seront repris que dans les tableaux récapitulatifs. Les études seront classées par pays et par date de parution. La revue de la littérature a été effectuée par recherche dans les banques de données disponibles (Med-line, Pub- Med), seules les séries de plus de 20 patients ont été retenues. Ensuite seront discutées les bases théoriques selon lesquelles, le VHB et le VHC pourraient être impliqués dans la lymphomagenèse et les implications thérapeutiques que peuvent induire cette association.

Il a été très difficile de faire la comparaison de nos résultats avec ceux de la littérature point par point, car pas toutes les études ont détaillé ces éléments et n'avaient pas non plus les mêmes objectifs. Pour cela, nous allons comparer nos résultats selon chacune des études les plus représentatives effectuées dans différentes régions du monde.

## II-Données épidémiologiques :

### A- Prévalence générale :

- Notre étude porte sur 12 cas d'hépatite virale B et C parmi 115 patients suivis pour lymphomes malins, ce qui fait une prévalence de 10,43% de tous les lymphomes et de 12,76% pour les LNH.
- Une seule étude roumaine réalisée par Andrei Cucuianu et al [26], qui a évoqué la prévalence générale de l'hépatite B et C. Dans cette étude la présence de l'Ag HBs ou de l'Ac anti HCV dans le sérum des patients ayant un LNH était de 51,4% (35/68 patients). Le reste des études donne des résultats par type d'infection, ce qui nous fait analyser nos données selon le type d'hépatite.

Cette même étude a montré que 27 cas ont été diagnostiqués comme de bas grade, 33 comme grade intermédiaire, et huit comme LNH de haut grade. Le diagnostic de l'infection par le VHB et le VHC était réalisé par une technique ELISA de deuxième génération. Tous ces patients étaient séronégatifs pour le VIH.

L'Ag HBs était retrouvé chez 21 patients (30,8%), l'Ac anti HCV était retrouvé chez 20 patients (29,5%), une co-infection par le VHB et le VHC était retrouvée chez 6 patients.

L'Ag HBs a été perçu dans 10/27 cas de LNH de faible grade (37%) et dans 11/41 cas LNH de haut grade. Quant à l'Anti-VHC, il a été présent dans 12/27 cas de LNH de faible grade (44,4%) et dans 8 / 41 cas de LNH de grade intermédiaires et / ou haut grade (19,5%,  $P < 0,03$ ). La cryoglobuline était présente chez six patients (à LNH de bas grade infectés par le VHC).

8 patients avaient des transaminases élevées et ou des altérations hépatiques lors de la PBF.

Dans cette étude, La prévalence des Ag HBs et des Ac anti-VHC et a été significativement plus élevée ( $P < 0,0001$ ) dans les LNH que sur un échantillon de la

population générale en Roumanie, où la prévalence des anticorps anti-VHC était de 4,9% et celle de l'Ag HBs était de 6,3%.

- Jee Hyun Kim et al [27] ont étudié la prévalence des 2 infections. L'objectif était de déterminer l'association entre l'infection par le VHB et le lymphome non Hodgkinien en Corée Du Sud, pays considéré comme zone d'endémie de l'hépatite B, pour cela une étude cas-témoins a été réalisée. Les LNH sont classés selon la formulation de travail à usage clinique.

Les auteurs ont recruté 222 patients diagnostiqués pour LNH à l'hôpital universitaire de Seoul entre Janvier 1997 et Décembre 1998. Durant la même période, 883 ont constitué 2 groupes témoins (439 patients suivis pour d'autres pathologies hématologiques malignes 'groupe 1' et 444 patients suivis pour pathologies bénignes 'groupe 2' dans le département de médecine interne). Les 3 groupes étaient comparables pour l'âge (âge moyen de 52 ans, de 14 à 85 ans) et le sex-ratio.

Tous les patients ont bénéficié d'une recherche de l'Ag HBs, Ac anti HBs, Ac anti-HVC et d'une sérologie VIH par la technique ELISA de 2<sup>ème</sup> génération.

Le risque relatif de développer un lymphome non Hodgkinien chez les individus testés positifs pour l'antigène de surface a été calculée après neutralisation des autres facteurs de risque potentiel de lymphome, comme le tabagisme, la consommation d'alcool, antécédents de transfusion et le VHC. Aucun patient n'était séropositif pour le VIH.

L'Ag HBs a été positif chez 12,6 % des patients du groupe de LNH (28/222), contre 7,3% dans le groupe témoin 1(32/439) et 4,7% dans le groupe témoin 2 (21/444).

Il n'y avait pas de différence significative entre le pourcentage des patients séropositifs pour le VHB selon le type histologique : 13,3% pour le faible grade,

12,9% pour le grade intermédiaire et 10% pour le haut grade. Le pourcentage de l'HVB positif est plus élevé dans les LNH-B (14%) que dans les LNH-T (6,9%).

Uniquement 10 patients étaient connus positifs pour l'Ag HBs avant le diagnostic du lymphome (L'intervalle entre la détection du statut viral et le diagnostic du lymphome était d'une moyenne de 100 mois). Chez les autres patients, le diagnostic de l'hépatite virale B était simultané au diagnostic du lymphome.

L'Odds Ratio pour les LNH-B parmi les porteurs du VHB a été de 2,54 (1.46-4.45) et l'Odds Ratio ajusté a été de 3,30 (1.69-6.45) par l'analyse multi-variée.

L'Ac anti HBs a été positif chez 59% des patients à LNH (131/222), 65,7% des patients du groupe témoin 1(287/437) et 63,5% des patients du groupe témoin 2(282/444).

L'Ac anti VHC a été positif dans 3.3 % de patients avec LNH (7/214), 1.6 % des patients dans le groupe témoin 1(7/426) et 2.7 % des sujets dans le groupe témoin 2(12/439). 3 patients étaient positifs tant pour l'Ag HBs que pour l'Ac anti HVC.

- Dans une étude italienne, Luigino Dal Maso et al [28] avaient mené une étude type cas-témoin dont l'objectif était d'évaluer la prévalence de l'HVB et de l'HVC dans la maladie de Hodgkin. Cette étude est la seule dans son genre car aucune autre étude n'a étudié que la prévalence de l'hépatite virale dans la maladie de Hodgkin seule.

Cette étude a concerné 62 patients pris en charge pour lymphome de Hodgkin entre 1999 et 2002. Tous âgés de plus de 18 ans, avec une médiane d'âge de 30 ans. Un groupe de contrôle a été établi, constitué de 504 patients suivis pour d'autres pathologies que les hémopathies malignes. Les 2 groupes ont bénéficié d'une recherche de l'Ag HBs, l'anti Ag HBs et de l'AC anti-VHC.

Uniquement 1.6% des lymphomes Hodgkiniens étaient séropositifs pour l'HVC, il n'y avait pas de différence entre le groupe de LH et le groupe témoin (OR= 0.9; 95% CI: 0.1-7.2). Aucune association n'a été retrouvée entre les marqueurs de l'HVB et les LH.

Dans notre étude, il n'y avait aucun de cas de maladie de Hodgkin (0/21).

- Dans une autre étude cas témoin turque, Mehmet Sonmez et al [29], avaient pour but de démontrer une relation entre les lymphomes et l'infection par le VHB et le VHC.

Entre 2002-2005, un total de 109 patients (45 hommes et 64 femmes, avec un âge moyen de 58,1 ans) atteints de lymphome suivis à l'hôpital universitaire de la Mer Noire a été étudié. Les Lymphomes ont été classés selon la classification OMS. 71 patients avaient un haut grade et 38 patients atteints d'un lymphome de faible grade. Les patients ayant reçu une transfusion sanguine dans les six derniers mois ont été exclus. Durant la même période un groupe témoin était constitué de 551 patients provenant d'autres services avec des diagnostics autres que les lymphomes. L'Antigène de surface de l'hépatite B (Ag HBs) et des anticorps anti-VHC (anti-HCV) ont été recherchés par la technique ELISA.

L'Ag HBs était positif dans 3,7% (4/109) et l'anti-HCV était positif dans 2,8% (3/109) chez les patients atteints de lymphome, en comparaison avec le groupe témoin à 5,3% et 5,1%, respectivement. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes ( $P = 0,6$ ,  $p = 0,4$ , respectivement).

Le tableau n°10 montre la prévalence de l’HVB et de l’HVC selon le grade de lymphome.

Tableau n°10: caractéristiques du groupe de LNH et le groupe témoin

	Ag HBs	Anti -HVC	Médiane (Ans)	H/F
Cas (n = 109)	4/109 (3.7%)	3/109 (2.8%)	58.1 ± 16	45/64
Bas grade (n = 38)	3/38 (7.7%)	1/38 (2.6%)		
haut grade (n = 71)	1/71 (1.4%)	2/71 (2.9%)		
témoins (n = 551)	29/551 (5.3%)	28/551 (5.1%)	58.3 ± 16	228/323
p	0.6	0.4		
OR	0.69	0.53		
IC 95%	0.20- 2.10	0.13-1.86		

- Dans une autre étude italienne, Musolino et al [30] ont mené une étude sur 24 patients suivis pour LNH. Le diagnostic de LNH a été posé après biopsie ganglionnaire, la classification a été établie selon la formulation de travail à usage clinique (annexe 3). Aucun mode de contamination par le VHB ou le VHC n’a été retrouvé et aucun patient n’était séropositif pour le VIH, comme c’était le cas pour nos patients. La fonction hépatique ainsi que l’échographie hépatique étaient normales.

L’étude comprenait 10 hommes et 14 femmes, l’âge moyen est de 57,5 ans (de 19 à 88 ans).

Le diagnostic d'infection par l'hépatite B a été réalisée par la recherche d'Ag HBs et de l'Ac anti HBc par des tests commerciaux (Abbott, Chicago, IL, USA). La virémie a été recherchée par amplification génique (PCR).

Le diagnostic d'infection par l'hépatite C était réalisé par la recherche d'anticorps par le RIBA test, la virémie a été recherchée par amplification génique inverse (RT-PCR).

Parmi ces 24 patients, aucun n'avait d'Ag HBs, ni d'ADN-VHB. Cependant 6 cas avaient des Ac anti HBc (Marqueur d'une exposition préalable au VHB).

La prévalence de la présence d'anticorps anti-VHC dans le sérum des patients ayant un LNH est de 8,3% (2 cas) et d'une virémie positive est de 20,8% (5 cas, 3 patients sont séronégatifs mais sont virémiques).

Le génotypage du VHC a permis de retrouver que les 5 patients étaient infectés par le génotype II.

- P .Cocco et al[31] ont étudié le risque de lymphome après une infection par une hépatite virale B ou C, dans une étude type cas témoins qui a intéressé 356 patients pris en charge pour lymphome dans les départements d'hématologie à l'hôpital d'oncologie de Cagliari en Sardaigne (entre Février 1999 et Octobre 2002) et à l'hôpital d'oncologie de Nuoro en Sardaigne (entre Janvier 2002 et Juillet 2003), cependant, le prélèvement sanguin n'a été disponible que chez 277 patients et seulement 274 patients ont pu être interrogés avec un questionnaire standard. Les Lymphomes sont classés selon la classification de l'OMS. Le groupe témoin était constitué de 336 personnes de la population générale (217 ont accepté de faire un don de sang).

Aucun cas n'avait d'antécédent transfusionnel ou de toxicomanie intraveineuse dans les 2 groupes. Les patients séropositifs pour le VIH sont exclus (Un cas).

La médiane d'âge était de 57.5 ans dans les 2 groupes. La prévalence de l'hépatite virale est de 17.5% dans le groupe des lymphomes (48/274) et de 10.7% dans le groupe témoin (36/336).

L'Ac anti VHC a été retrouvé chez 7.9% des lymphomes (22/277) et chez 4.1% des témoins (9/218). L'ARN-VHC a été détecté chez 25/31 patients à anti-VHC positif dans le groupe des lymphomes. La séropositivité pour l'HVB a été retrouvée dans 8.8% chez le groupe des lymphomes (23/262) et dans 4.8% chez le groupe témoin (16/334).

Il n'y avait pas de différence significative entre les pourcentages de patients séropositifs pour le VHB et le VHC selon le sous-type histologique du lymphome, néanmoins le risque de l'HVB dans les LNH-B diffus à grandes cellules n'était pas élevé, il en est de même pour l'HVC dans les lymphomes folliculaires.

Après ajustement selon l'âge, le sexe, l'éducation, et le lieu de naissance, le diagnostic de l'HVC a été associé à une augmentation significative du risque de lymphome (OR = 2,0, IC 95% 0.8, 4.8), qui a été également augmenté pour l'hépatite B (OR = 1,8, IC 95% 0.9, 3.5).



Les résultats de prévalence et les comparaisons avec la population générale selon le type histologique du lymphome sont résumés dans le tableau n°11.

Tableau n°11 : prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B et C selon le type histologique du Lymphome

	total hépatite virale			HVB <sup>a</sup> +			HVC <sup>b</sup> +		
	N/total	%	OR 95%	N/total	%	OR 95%	N/total	%	OR 95%
Témoins	36/335	10.7		16/334	4.8		9/217	4.1	
tous les lymphomes	48/274	17.5	1.7 (1.1-2.8)	23/262	8.8	1.8 (0.9-3.5)	22/277	7.9	2.0 (0.8-4.8)
LNH	30/174	17.2	1.7 (1.0-2.9)	13/164	7.9	1.5 (0.7-3.4)	15/177	8.5	2.0 (0.7-5.3)
Tous les Lymphomes à cellules B	43/229	18.8	1.9 (1.2-3.1)	21/218	9.6	2.0 (1.0-4.0)	20/237	8.5	2.0 (0.8-8.0)
-LNH-B diffus à grandes cellules	17/92	18.5	1.7 (0.9-3.3)	6/84	7.1	1.2 (0.4-3.5)	10/92	10.9	2.2 (0.7-6.8)
-lymphome folliculaire	6/34	17.6	2.0 (0.8-5.3)	3/34	8.8	2.1 (0.6-7.6)	3/30	6.7	0.9 (0.1-8.0)
- LLC/Lymphome à pt cell lymphocytiques	11/61	18.0	2.0 (0.9-4.3)	5/60	8.3	1.8 (0.6-5.4)	5/76	6.6	1.7 (0.5-6.0)
-autres lymphomes B non spécifiques	9/42		2.6 (1.1-6.0)	7/40		4.9 (1.8-13.1)	3/39		3.6 (0.8-15.9)

<sup>a</sup> : 12 cas de lymphome et un témoin avaient une hépatite B ;mais sans précision

<sup>b</sup> : 118 témoins ont refusé de donner le sang mais ils ont été questionnés sur les circonstances et l'âge de découverte de l'hépatite virale .69 témoins ont donné le sang mais n'ont pas été questionnés et 66 cas ont été questionnés mais le prélèvement sanguin n'était pas disponible.

- Dans une étude en Arabie saoudite, Syed Riaz Mehdi et al [32] ont étudié 565 patients de sexe masculin, suivis pour LNH dans 2 centres hospitaliers en Arabie Saoudite entre Février 1996 et Décembre 2004.

Le diagnostic de LNH était posé et classé selon la formulation de travail à usage clinique, tous les patients ont bénéficié d'une recherche de l'Ag HBs et de l'Ac anti HVC par la technique ELISA. Les cas anti HVC positifs ont été complétés par PCR.

Tous les patients ayant des taux de transaminases élevés ont bénéficié d'une PBF qui a objectivé 3cas de cirrhose et 2 cas de CHC.

Les résultats de la prévalence du VHB et du VHC dans les LNH ont été comparés avec la prévalence de ces virus chez les donneurs de sang de sexe masculin.

La prévalence du VHB dans le groupe des LNH est de 11,2% et 16,1% pour le VHC, comparativement chez les donneurs de sang, la prévalence du VHB est de 3,4% VHB et 2,9% pou le VHC.

La répartition selon l'âge a montré que le VHB est plus fréquent dans les plus jeunes groupes d'âge: la 3<sup>ème</sup> et 4<sup>ème</sup> décennie de la vie, alors que le VHC était plus fréquent chez les patients âgés: la 4<sup>ème</sup> décennie (18,6%) et la 5<sup>ème</sup> décennie (20,1%)

Le plus grand nombre de cas (du VHB et de VHC) ont été constatés dans le grade intermédiaire pour le VHB (48,4%) et le bas grade pour le VHC (56%), le LNH Folliculaire à petites cellules clivées était le type prédominant dans les deux types d'infection.

Dans cette étude la séroprévalence pour le VHB et le VHC dans la LNH est significativement supérieure à celle de la population générale ( $p < 0,001$ ).

Les résultats de la prévalence du VHB et du VHC selon le type histologique sont résumés dans le tableau n°12.

Tableau n°12 : Prévalence du VHB et du VHC selon le type histologique

Formulation de travail	HVB (n=66)	HVC (n=91)
Bas grade:210(37,1%)	25 (37,8%)	51 (56%)
folliculaire à Petites cellules clivées	15 (22,7%)	36 (39,5%)
Folliculaire à cellules mixtes	10 (15,1%)	15 (16,4%)
Grade intermédiaire : 295 (52,2%)	32 (48,4%)	29 (31,8%)
Diffus à petites cellules	9 (13,6%)	8 (8,7%)
Diffus à grandes cellules	8 (12,1%)	13 (14,2%)
Diffus à cellules mixtes	15 (22,7%)	8 (8,7%)
Haut Grade : 60 (10,6%)	9 (13,6%)	11 (12%)
Immunoblastique	4 (6%)	5 (5,4%)
lymphoblastique	4 (6%)	6 (6,5%)
Type Burkitt	1(1,5%)	-

### B- Prévalence selon l'HVB :

- Dans notre série la prévalence du VHB au cours de tous les lymphomes est de 9 /115 (7.8%) et de 9/94 (9.6%) au cours des LNH. Peu nombreuses sont les études épidémiologiques effectuées pour déterminer l'association des lymphomes à une infection par le virus de l'hépatite B. La majorité a été réalisée dans des zones de forte endémie pour le VHB comme la chine et la Corée Du Sud, ces études ont concerné essentiellement les LNH.

Les études reprises dans le tableau n° 20 montrent des fréquences variables du VHB, mais qui restent plus élevée par rapport à la population générale: 27% en Chine, 22% en Roumanie, 12 .6% en Corée du Sud, 10.3% à Singapour, 11.2% en Arabie Saoudite et 5.1% au Japon.

- Il est intéressant de souligner que l'étude de M.Ulcickas Yood [33] a constaté que les patients présentant une infection chronique par le VHB ont été 2,8 fois plus susceptibles de développer un LNH que les patients de comparaison. Le but de cette étude type cohorte est de comparer l'incidence du LNH entre les patients avec et sans infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB).

Cette étude a été menée dans 2 centres hospitaliers aux Etats -Unis, elle comprenait un groupe de 3888 patients porteurs d'infection chronique par le VHB, tous identifiés entre Janvier 1995 et Décembre 2001, et un groupe de 205203 sélectionné de la population général non infecté par le VHB. Les patients ayant des antécédents de LNH ou le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ont été exclus. Tous les cas de LNH ont été diagnostiqués à partir de décembre 2002.

Dans les 2 groupes, l'âge moyen est de 40 ans, plus de 50% sont de sexe masculin, il y'avait une nette différence dans l'origine ethnique (66% des HBV positifs étaient des asiatiques).

L'HVC était retrouvé chez 3,6% des patients infectés par le VHB, et chez 0,9 des patients non infectés par le VHB.

8 cas de LNH ont été identifié (0.52% cas/1000 personnes- année) chez les HBV chroniques, contre 111cas de LNH chez le groupe non infecté par le VHB (0,14% cas/1000 personnes- année).

Ainsi les patients présentant une infection chronique par le VHB ont été 2,8 fois plus susceptibles de développer un LNH que les patients de comparaison (RR ajusté = 2,80, IC 95% = 1.16-6.75), après ajustement pour l'âge, le sexe, l'origine, le revenu et le VHC.

- Dans une étude cas-témoins rétrospective monocentrique menée en Roumanie, dans le département d'hématologie de l'hopital Coltea à Bucharest, entre Janvier 2001 et Décembre 2004, Abu Al-Ola et al [34] ont inclus un groupe de patients

suivis pour syndrome lymphoprolifératif et un groupe de contrôle formé par le reste des patients du service (303 patients), les marqueurs sérologiques de l'hépatite B et C étaient recherchés chez tous les patients des deux groupes. Les patients séropositifs pour le VIH étaient exclus.

La prévalence de l'infection par le VHB est significativement élevée dans le groupe de SLP : 13.6% (28/206), en comparaison avec le groupe témoin 6.6% (20/303).

La différence entre les pourcentages de patients séropositifs selon le type histologique des LNH est statistiquement significative, en particulier pour les LNH de bas grade.

Le tableau n°13 résume les résultats de la prévalence de l'HVB selon le SLP.

Tableau n° 13: prévalence de l'HVB selon le type histologique du SLP

		Nombre patients	Nombre VHB+	VHB + %	P
LNH	Bas grade	76	12	15.8	0.01
	grade intermédiaire	42	6	14.3	0.07
	haut grade	9	4	44.4	<0.0001
	total	127	22	17.3	0.0006
Lymphome de Hodgkin		19	1	5.3	0.8
myélome multiple		32	1	3.1	0.44
leucémie lymphoblastique		16	3	18.8	0.067
SLP-B		194	42	23.6	<0.00001
SLP-T		12	1	8.3	0.8
Témoins		303	20	6.6	1

- Dans une autre étude italienne, Fabrizio Marcucci et al [35] ont mené une étude type cas témoin multicentrique (dans 10 hôpitaux en Italie), dont le but est d'évaluer la prévalence de l'HVB dans les LNH-B.

Entre Janvier 1998 et Février 2001,400 patients ont été suivis pour LNH-B, tous âgés de plus de 15ans. Les lymphomes non Hodgkiniens étaient classés selon

la classification REAL/OMS. Durant la même période un groupe témoin de 392 patients admis dans d'autres départements des mêmes hôpitaux a été étudié. Une recherche de l'Ag HBs, anti HBs et de l'anti HBc a été effectuée chez tous les patients sélectionnés. Les patients séropositifs pour le VIH ont été exclus (1 cas).

La prévalence de l'antigène de surface de l'hépatite B (Ag HBs) était de 8,5% parmi les cas de LNH-B et 2,8% chez les témoins (Odds ratio ajusté, 3,67; IC 95%, 1.75-7.66). Aucune association significative n'a été retrouvée entre les LNH- B et l'anti HBs ou l'anti HBc.

Une co-infection HBV/HCV a été détectée dans quatre cas de LNH-B, mais en aucun témoin.

Le tableau n°14 résume la prévalence des marqueurs de l’HVB dans les LNH-B, ainsi que l’Odds ratio.

Tableau n°14 : Prévalence et l’OR des marqueurs de l’HVB dans les LNH-B

	LNH-B	Témoins	OR ajusté (IC 95%)
	Nombre %	Nombre %	
<b>AgHBs</b>			
tous les LNH-B	34/399 (8.5)	11/392 (2.8)	3.67 (1.75-7.66)
LNH-B Bas grade	14/169 (8.3)		3.64 (1.55-8.64)
LNH-B Haut grade	20/230 (8.7)		3.75 (1.70-8.28)
<b>Anti- HBs</b>			
tous les LMNH-B	113/399 (28.3)	145/392 (37.0)	0.61 (0.44-0.85)
LNH-B Bas grade	45/169 (26.6)		0.57 (0.38-0.88)
LNH-B Haut grade	68/230 (29.6)		0.63 (0.44-0.93)
<b>Anti-HBc</b>			
tous les LMNH-B	164/395 (41.5)	111/382 (29.1)	1.28 (0.92-1.78)
LNH-B Bas grade	70/167 (41.9)		1.29 (0.85-1.94)
LNH-B Haut grade	94/228 (41.2)		1.27 (0.87-1.86)

- D’autres études semblent nécessaires pour confirmer l’existence d’une association entre le VHB et les lymphomes.
- Des limitations méthodologiques doivent être mentionnées : les études réalisées sont le plus souvent de type cas témoin, parfois même rétrospectives, qui ne prennent pas en considération le facteur temporel entre l’exposition et le diagnostic de l’hépatite virale B.

## C- Prévalence selon l'HVC :

- C'est devant l'association entre l'infection par le virus de l'hépatite C et la cryoglobulinémie mixte se compliquant des cas de lymphome, que le virus a été recherché comme agent pathogène responsable de lymphome non Hodgkinien.
- Plusieurs études ont déterminé la prévalence de l'infection par le VHC au cours des LNH. Celle-ci est très variable selon les pays: Elle est comprise entre 10 et 40% en Italie (pays où a été effectué le plus grand nombre d'études); en Roumanie; au Japon; en Espagne; en Arabie Saoudite et en Egypte, mais seulement comprise entre 0 et 6% en France; en Europe du Nord; aux Pays Bas; en Corée du Sud; aux USA et au Canada. Il est toutefois intéressant de souligner que la prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C est élevée (2 à 3 %) dans les études qui ont trouvé une association entre les lymphomes non Hodgkiniens et les virus de l'hépatite C.

Dans notre série, la prévalence est de 3/94(3.2%) au cours des LNH.

- Dans une étude cas-témoin italienne, Alfonso Mele et al [36], ont évalué entre Janvier 1998 et Février 2001, dans plusieurs départements d'hématologie en Italie, l'association entre l'infection par le VHC et les LNH-B.

400 patients consécutifs (246 hommes ,154 femmes) ont été suivis pour LNH-B dans 10 hôpitaux différents. La classification des lymphomes était basée sur les classifications REAL/OMS. Un groupe témoin a été établi, constitué par 396 patients suivis dans d'autres départements dans les mêmes hôpitaux. Tous les patients ont bénéficié d'une recherche d'Ac anti-VHC et d'ARN-VHC. Aucun cas n'a été séropositif pour le VIH.

La prévalence de l'HVC chez les patients ayant un LNH-B était de 17.5% (70/400) et de 5.6% dans le groupe témoin. Dans le groupe des lymphomes, 69



patients avaient des Ac anti-VHC, uniquement 10 patients n'avaient pas d'ARN -VHC et un patient avait une recherche d'ARN-VHC positive sans Ac anti VHC.

La prévalence de l'HVC est élevée pour tous les sous-types histologiques par rapport au groupe témoin. Cependant, les taux sont plus élevés dans les lymphomes lymphoblastiques et les LNH-B de la zone marginale (30.8% et 26.6%, respectivement). Le tableau n° 15 résume les résultats selon le type histologique.

Tableau n°15: prévalence de l'HVC selon le type de LNH-B

type LMNH-B	Nombre patients	Nombre HVC+	HVC+ %
LNH-B diffus à grandes cellules	205	39	19.0
Burkitt	10	2	20.0
LNH de manteau	15	2	13.3
LNH à petites cellules lymphocytiques	18	2	11.1
LNH lymphoplasmocytaire	13	4	30.8
LNH folliculaire	79	11	13.9
MALT	25	3	12.0
LNH-B de zone marginale	15	4	26.6
LNH-B non spécifique	20	3	15.0
total	400	70	17.5

L'OR ajusté est de 3.1 (95%IC, 1.8-5.2) pour tous les types histologiques. (Tableau n°16).

Un génotypage à été réalisé, le résultat n'est pas significativement différent de celui du génotypage des témoins. (Essentiellement les génotypes 1b et 2a/2c.)

Tableau n°16: La prévalence de l'HVC et l'OR selon le grade de LNH-B

	total	Nombre HVC +	HVC+ %	OR (IC 95%)	OR ajusté (IC 95%)
Témoins	396	22	5.6	1	1
LNH-B Bas grade	170	27	15.9	3.2 (1.8-5.8)	2.3 (1.3-4.4)
LNH-B haut grade	230	43	18.7	3.9 (2.3-6.7)	3.5 (2.0-6.3)
Tous les LNH-B	400	70	17.5	3.6 (2.2-6.0)	3.1 (1.8-5.2)

L'OR ajusté : par l'âge, le sexe, le lieu de naissance

- En France, la prévalence de l'hépatite C au cours du lymphome est très faible, elle est de l'ordre de 2%, comme peut le montrer les études suivantes :
  - Germanidis et al [37] ont étudié entre 1994 et 1997, 201 patients (109 hommes et 92 femmes, de 56 ans d'âge moyen, de 18 à 90 ans) pris en charge pour un LNH-B dans le service d'hématologie de l'Hôpital Henri Mondor à Créteil. Les SLP-B sont classés selon la classification REAL. La prévalence globale du VHC chez les patients suivis pour LNH-B est de 2%, cette prévalence n'est pas significativement différente de celle retrouvée chez les patients suivis pour la maladie de Hodgkin, dans le même centre et pour la même période (2% versus 1,1%).
  - P. Hausfater, P. Cacoub [38] ont étudié en prospectif la prévalence de l'infection par le VHC parmi les LNH à l'hôpital universitaire de la Pitié-

Salpêtrière de Paris. Tous les patients sélectionnés dans cette étude ont bénéficié d'une recherche d'anticorps anti-VHC par la technique ELISA de troisième génération. Entre Juin et Septembre 1998 , 813 patients admis au service d'hématologie ont été évalués dont 164 LNH B, 34 maladies de Hodgkin. 694 patients admis dans le service de médecine interne ont constitué un groupe témoin.

Les anticorps anti-VHC ont été détectés dans 20 cas parmi les 813 (2,46%) patients suivis en hématologie, incluant 11cas parmi les 394 (2,79%) patients atteints du SLP et 3 cas parmi 164 (1,83%) LNH - B. Les anticorps anti-VHC ont été détectés chez 3 patients parmi les 694 (0,43%) patients du groupe témoin. La contamination par le VHC a précédé le LNH - B seulement chez 2 des 3 patients VHC positifs.

La prévalence de l'infection par le VHC était faible (1,83%) dans les LNH à cellule B. Le VHC ne semble pas jouer un rôle majeur dans la pathogenèse de lymphome à cellules B en France.

- Seve Pascal et al [39] ont retrouvé des résultats similaires dans la région Rhône-Alpes dans le sud-est de la France où la prévalence de l'infection par le VHC est de 2,8% (6/212) dans le groupe des LNH-B et de 2 ,1% (20/974) dans le groupe témoin.

La répartition selon le type histologique a été comme suit: 3 LNH type MALT, 1 LNH marginal et 2 LNH diffus à grandes cellules.

Globalement, la prévalence de l'infection par le VHC dans les LNH est peu significative (Odds ratio =1,31; intervalle de confiance 95% 0.51-3.36). Cependant la prévalence des Ac anti -VHC était significativement plus élevée chez les patients atteints de LNH du MALT que dans le groupe témoin (Odds ratio de 9,87, IC95% 2.59-37.69).

Cette étude est la première en France, qui a montré une association entre le VHC et lymphome du MALT. Ces résultats, bien que provenant d'un petit nombre de patients, suggèrent un rôle éventuel du VHC dans lymphomagenèse gastrique du MALT.

En Roumanie, là où la prévalence générale est importante, Abu Al-Ola et al [34] ont inclus un groupe constitué par 178 patients (91 hommes et 87 femmes dont la médiane d'âge était de 58 ans) pris en charge pour syndrome lymphoprolifératif (B). La prévalence de l'infection par le VHC est de 23.6% (42/178) dans le groupe de SLP-B et de 10.6% dans le groupe témoin (32/303). Le risque relatif dans le groupe de SLP-B est de 1,83(IC 95% :1,34-2,49). La prévalence de l'HVC était significativement élevée dans tous les sous types du SLP à l'exception du lymphome Hodgkinien (23.6% dans les LNH, 15.8% dans le lymphome Hodgkinien).

Le tableau n°17 résume la prévalence de l'infection par le VHC selon le type histologique des SLP-B.

Tableau n°17 : Prévalence de l'HVC selon le type du SLP-B

		Nombre patients	Nombre VHC+	VHC + %	P
LNH	Bas grade	76	24	31.6	<0.001
	grade intermédiaire	42	4	9.5	NS
	haut grade	9	2	22.2	NS
	total	127	30	23.6	0.0004
lymphome de Hodgkin		19	3	15.8	NS
myélome multiple		32	9	28.1	0.004
SLP-B		178	42	23.6	0.0001
témoins		303	32	10.56	1

- Aux états-unis, l'étude cas-témoin de Zuckermann et al [40] a montré une prévalence de 22% dans les LNH-B. Dans la même étude Il n'y avait pas de différence significative ( $p > 0,2$ ) entre le pourcentage de patients séropositifs et séronégatifs pour le VHC selon le type histologique : 35 et 33% pour le faible grade ,38 et 48% pour le grade intermédiaire et 27et 29 % pour le haut grade. Le génotype était 1a (46%,12/26) ,1b (31%,8/26) .1a et 1b (8%,2/26) et 2b (8%,2/26) .Ceci est similaire à la répartition retrouvée chez les patients aux USA.

- Si on veut analyser le risque relatif d'un lymphome lors d'une infection par le virus C, on se réfère à une étude cohorte rétrospective faite aux Etats-Unis, par Giordano et al [41]. Cette étude, menée chez des anciens combattants dans des établissements de santé entre 1997et 2004, comprenait 146394 patients infectés par le VHC et 572293 patients non infectés par le VHC. Pour assembler les cohortes non infectés par le VHC, les auteurs ont choisi au hasard jusqu'à 4 patients par patient infecté par le VHC. Les 2 groupes étaient comparables pour l'âge, le sexe, l'origine ethnique et le type de patients (hospitalisés ou ambulatoires). Les personnes atteintes par le VIH ont été exclues.

Le but de cette étude était d'évaluer l'hypothèse selon laquelle l'infection à VHC est associée à un risque accru de tumeurs malignes hématologiques, liées à des syndromes lymphoprolifératifs et les cancers de la thyroïde.

L'âge médian des patients était de 52 ans avec un écart type de 8 ans, et 97% étaient des hommes.

La séroprévalence pour le VHC est significativement supérieure dans les LNH ( $n=1359$ ) avec un risque relatif (RR) ajusté de 1,28 et  $p < 0,01$ . Pour la maladie de Waldenström ( $n = 165$ ) et cryoglobulinémie ( $n = 551$ ). Les risques ont été

augmentés au cours de l'infection par le VHC (RR ajusté = 2,76 et  $p < 0,01$ , et RR ajusté = 3,98 et  $p < 0,01$  respectivement).

Aucune augmentation significative du risque n'a été retrouvée pour les autres tumeurs malignes hématologiques.

Les résultats sont résumés dans le tableau n°18 :

Tableau n°18 : Incidence et risque relatif des pathologies hématologiques et de la présence d'une cryoglobulinémie chez les patients VHC + et les patients VHC-

DIAGNOSTIC	VHC positif (n=146394)	VHC négatif (n=572293)	comparaison de la cohorte		
			RR (95% IC)	RR ajusté (95% IC)	Valeur p
LNH	319(114,5)	1040(95,8)	1.21 (1.07-1.37)	1.28 (1.12-1.45)	<001
Waldenstrom	67(23,9)	98(8,9)	2.72 (2.00-3.72)	2.76 (2.01-3.79)	<001
LH	65(23,2)	295(27,0)	0.87 (0.66-1.13)	0.97 (0.74-1.27)	.81
myélome multiple	95(33,9)	431(39,4)	0.88 (0.70-1.10)	0.95 (0.76-1.19)	.63
LLC	69(24,6)	343(31,4)	0.81 (0.62-1.04)	0.89 (0.68-1.15)	.37
LMC	30(10,7)	163(14,9)	0.73 (0.49-1.08)	0.84 (0.56-1.24)	.38
Cancer thyroïde	46(16,4)	274(25,1)	0.66 (0.49-0.91)	0.72 (0.52-0.99)	.04
cryoglobulinémie	273(97,7)	278(25,4)	3.93 (3.32-4.64)	3.98 (3.36-4.72)	<001

Ainsi l'infection par le VHC augmente de 20% à 30% le risque de lymphome non hodgkinien global. Ces résultats confirment un rôle étiologique de l'hépatite C dans le déclenchement de la lymphoprolifération et le développement des LNH.

- Les auteurs Japonais ont rapporté leur expérience, Izumi et al [42] ont réalisé des sérologies VHC chez 83 patients (54 LMNH-B, 20 LNH-non B, 9 cas de maladie de Hodgkin). Les patients suivis pour LNH non B et Lymphomes Hodgkiniens étaient tous séronégatifs pour le VHC, alors que 12/54 (22,2%) des LNH-B ont

des Anticorps anti- VHC. Cette différence de prévalence de portage du VHC entre les LNH-B et non B est significative ( $p < 0,05$ ). Parmi ces 12LNH-B à VHC positif ,4 sont des LNH primitifs hépatiques .Ce type de LNH est rare, il n'y en avait aucun cas dans le groupe des LNH-B VHC négatif. La différence d'incidence des LNH primitifs hépatiques dans les 2 groupes VHC positif et négatif est significativement différente ( $p < 0,01$ ). L'examen anatomopathologique d'une biopsie hépatique de ces 4 LNH primitifs hépatiques montrait une cirrhose pour 3 d'entre eux et une hépatite chronique active pour le quatrième .Aucun patient n'avait de cryoglobuline.

- Une autre étude Japonaise menée par Yazuharumi, Masahiko Ohsawa et al [43]. L'étude a concerné 187 patients consécutifs qui ont été pris en charge pour LNH (156 LNH-B et 31LNH-T) entre 1994 et 2000 à l'hôpital universitaire d'Osaka au Japon. Tous ont bénéficié d'une recherche de l'Ac anti VHC avant le début du traitement. La prévalence de l'infection par le VHC a été évaluée chez les donneurs de sang entre Février 1992 et Juillet 1992.

La prévalence de l'infection par le VHC est de 13,5% dans le groupe de LNH-B (21/156), et de 6,5% dans le groupe de LNH-T (2/31).

Dans cette étude la séroprévalence pour le VHC est aussi significativement supérieure dans le groupe des LNH-B (Odds ratio à 2.60 ; 95% CI, 1.49-3.71;  $P = .05$ ). Cependant, il n'y a pas de différence significative entre la séroprévalence dans le groupe de patients à LNH-T et le groupe de donneurs de sang.

La médiane d'âge lors de la découverte d'une infection à HVC positive chez les LNH-B était plus élevée que chez les LNH-B à HVC négative (63, 3 ans vs 57 ,5 ans).

9 patients avaient des antécédents transfusionnels, aucun n'avait d'antécédent connu de toxicomanie intraveineuse et aucun patient n'était séropositif pour le VIH

Le génotypage a été réalisé chez 13 patients, le type 1 était le plus prédominant.

- Dans les pays arabes, une étude Egyptienne a été menée par Karen D Cowgill et al [44]. L'objectif est de déterminer la prévalence de l'infection par le VHC parmi les LNH en Egypte, pays où la prévalence du VHC est extrêmement haute. La méthodologie est celle d'une étude type cas -témoin. L'anti-HVC et l'ARN VHC ont été recherchés respectivement par la technique ELISA et la RT-PCR.

Entre Octobre 1999 et Janvier 2003, dans l'hôpital du jour de l'institut national des cancers de l'Université du Caire, 227 patients suivis pour LNH à cellules B ont été évalués. Durant la même période, 227 patients ont constitué un groupe témoin (suivis à l'hôpital d'orthopédie de Kasr El Aini du Caire). Les 2 groupes étaient comparables pour l'âge (âge moyen de 48ans), le sexe (60,4% de sexe masculin). Les sujets ont été interrogés sur leurs antécédents médicaux et les facteurs de risque possibles.

42% (186/442) des sujets étaient anti-VHC positifs et 33% (146/442) étaient ARN-VHC positifs. Il y avait une différence statistiquement significative entre l'association de l'ARN du VHC avec LMNH (OR = 2,3, IC 95%: 1,5, 3,5); qui diffère légèrement selon le sexe (hommes: OR = 2,1, IC 95%: 1,2, 3,7 contre les femmes: OR = 2,5, IC 95%: 1,3, 4,8). L'Anti-VHC sans l'ARN du VHC n'était pas lié à l'état du cas (OR = 0,9; 95% CI: 0,5, 1,6).



Après ajustement pour l'âge, le sexe, lieu de naissance et la résidence actuelle (rurale ou urbaine), l'association de l'ARN du VHC avec le risque de LNH reste statistiquement significative (OR = 2,9, IC 95%: 1.9, 4.5). (Tableau n°19)

Tableau n°20: Odds ratio(OR), des anti -VHC et ARN VHC en association avec les LNH

	cas N°=220	Témoins N°=222	OR	IC 95%	OR ajusté	IC 95%
tous les patients						
Anti-VHC- /ARN-	114	142	1		1	
Anti- VHC+/ARN-	12	28	1		0.9	0.5-1.6
Anti- VHC+/ARN+	94	52	2.3	1.5-3.5	2.2	1.4-3.4
Hommes						
Anti-VHC- /ARN-	71	83	1		1	
Anti- VHC+/ARN-	10	29	1		0.8	0.4-1.6
Anti- VHC+/ARN+	52	32	2.1	1.2-3.7	2.1	1.2-3.6
Femmes						
Anti-VHC- /ARN-	43	59	1		1	
Anti- VHC+/ARN-	2	8	1		1.2	0.4-3.3
Anti- VHC+/ARN+	42	20	2.5	1.3-4.8	2.6	1.3-5.0

## D- Critique et interprétation des études :

- Le nombre des études ayant étudié la prévalence de l'hépatite B au cours des lymphomes est limité, la plupart était de type cas-témoin et une seule étude de type cohorte. Néanmoins les résultats varient selon les pays et les populations étudiées. D'autres études épidémiologiques semblent nécessaires pour mieux comparer et analyser cette association.
- Dans une méta-analyse réalisée par Luinguino Del Maso et al [45] qui a inclus toutes les séries qui comportent plus de 100 cas avec ajustement de l'âge et du sexe, soit 15 études de type cas-témoins et 3 études prospectives de type Cohorte. Le risque relatif de tous les LNH chez les patients à HVC positive était de 2.5 (95% CI, 2.1-3.0) dans les études cas-témoins (4678 cas et 509 HVC positive) et de 2.0 (95% CI, 1.8-2.2) dans les études Cohortes. Dans cette méta analyse 6 études ont intéressé également les lymphomes Hodgkiniens (337 cas) où le risque relatif n'était pas significative 1.5 (95% CI, 1.0-2.1).
- Cette prévalence de l'HVC dans les lymphomes diffère donc dans la population générale selon les études et selon la localisation géographique.
- Certaines études ont été détaillées précédemment d'autres ne sont reprises que dans le tableau récapitulatif. Ainsi les résultats sont résumés dans le tableau n°20.

Tableaux n°20 : prévalence de l'infection par le VHB et le VHC dans les lymphomes malins : Synthèse de la littérature

Pays	référence bibliographique	VHC+ %		VHB+ %	
		LNH	LH	LNH	LH
Italie	Ferri et al 1994(47)	17/50(34)	1/30(3.3)		
	Cavanna et al 1995(48)	37/150(25)			
	Mazzaro et al1996(49)	56/199(28)			
	Musolino et al 1996(30)	5/24(21)		0/24(0.0)	
	musto et al1997(50)	40/150(27)			
	Pioltelli et al 1996(51)	26/126(20)	2/78(2.6)		
	Pozatto et al 1996(52)	55/198(28)			
	Pivetti et al 1996(53)	7/47(15)	3/30(10.0)		
	Zignego et al 1996(54)	38/150(25)			
	Silvesti et al 1997(55)	42/470(9)			
	Luppi et al1997(56)	35/157(22)			
	De Rosa et al1997(57)	21/91(23)	1/43(2.3)		
	Vallisa et al 1999(58)	65/175(37)			
	Pioltelli et al 2000(59)	48/300(16)		23/300(7.6)	
	Montella et al 2001(60)	25/101(24.8)			
	De Renzo et al 2002(61)	12/61(19.3)	2/100(2.0)		
	Guida et al 2002(62)	12/56(21.4)			
	Mele et al 2003(36)	71/401(17.7)			
	Luigino Dal Maso2004(28)		1/62(1.6)		1/53(1.9)
	Marcucci et al 2006(35)			34/399 (8.5)	
Cocco et al 2008(31)	15/177(8.5)	0/13(0.0)	13/164 (7.9)	1/23(4.3)	
total Italie	610/3033(20.11)	10/356(2.8)	47/423(11.1)	2/76(2.63)	
Espagne	Domingo et al.2001(63)	12/59(20.3)			
	Sanchez Ruiz et al2001(64)	9/77(11.7)			
	Total Espagne	21/136(15.4)			

France	Tkoub et al. 1998(65)	1/46(2.2)			
	Bauduer et al. 1999(66)	2/136(1.5)			
	Germanidis et al.1999(67)	4/201(2.0)	1/94(1.1)		
	Hausfater et al. 2001(37)	3/164(1.8)	1/34(2.9)		
	Bronowicki et al. 2003(38)	5/24(20.8)			
	S. Pascal et al 2004(39)	6/212 ( 2,8%)			
	total France	28/783(3.6)			
Allemagne	Ellenrieder et al.1998(68)	3/69(4.3)			
	Genvresse et al.2000(69)	2/105(1.9)			
	total Allemagne	5/174(2.9)			
Royaume Uni	Brind et al.1996(46)	0/63(0.0)			
	Hanley et al.1996(70)	0/38(0.0)			
	McColl et al.1997(71)	0/69(0.0)			
	Singer et al. 1997(72)	0/31(0.0)			
	total RU	0/201(0.0)			
Pays Bas	Thalen et al 1997(73)	0/99(0.0)			
Roumanie	Cucuianu et al 1999(26)	20/68 (29.4)		21/68(30,8%)	
	Abu Al-Ola et al2006(34)	30/127(23.6)	3/19(15.8)	22/127(17.3)	1/19(5.3)
	Total Roumanie	50/195(25.6)	3/19(15.8)	43/195(22)	1/19(5.3)
USA	Zuckerman et al.1997(40)	26/120(21.7)			
	Kashyap et al.1998(74)	36/312(11.5)			
	King et al.1998(75)	1/73 (1.4)	0/20(0.0)		
	Karavattathayil et al. 2000(76)	8/32 (25.0)			
	Engels et al. 2004(77)	32/781 ( 4.0)			
	Morton et al. 2004 (78)	8/456 (1.7)			
	Total USA	111/1774(6.25)			
Canada	Collier et al.1999(79)	0/100(0.0)			
	Shariff et al.1999(80)	2/88(2.3)			
	total Canada	2/188(1.1)			

Brésil	Chindamo et al.2002(81)	8/87 (9.1)			
	Iran Costa et al 2006(82)	4/59(6.7)			
	Total Brésil	12/146(8.2)			
Japon	Izumi et al.1996(83)	12/54 (22.2)			
	Izumi et al.1997(42)	4/25 (16.0)			
	Yoshikawa et al.1997(84)	9/55 (16.4)			
	Ogino et al.1999(85)	4/33( 12.1)			
	Mizorogi et al.2000(86)	17/100 (17.0)			
	Kuniyoshi et al.2001(87)	20/348( 5.7)			
	Imai et al.2002(43)	21/156 (13.5)			
	Masahiro Kami et al.2004(88)	15/136(11.0)	0/7	7/136(5.1)	0/7
	Total Japon	102/907(11.2)		7/136(5.1)	
Chine	Liang et al Hong Kong1990(89)	105/484(22%)			
	Feng et al 2007(90)			160/586(27%)	
Corée du Sud	Kim et al.2002(27)	7/214 (3.3)		28/222(12.6)	
Singapoure	Soon-Thye Lim er al 2007(91)			57/556(10.3%)	
Turquie	Akdogan et al1998(92)	4/30 (13.3)			
	Timuragaoglu et al 1999(93)	3/35 (8.6)			
	Arican et al 2000(94)	2/44( 4.5)			
	Paydas et al 2000(95)	9/98(9.2)	7/36(19.4)		
	Kaya et al 2002(96)	1/70( 1.4)			
	Mehmet Sonmez et al 2007(30)	3/109 (2.8%)		4/109 (3.7%)	
	Total Turquie	22/386(5.7)		4/109 (3.7%)	
Arabie Saoudite	Harakati et al 2000(97)	12/56 (21.4)			
	Syed Riaz Mehdi et al 2006(32)	91/565(16.1)		66/565(11,2)	
	Total AS	103/621(16.6)		66/565(11,2)	
Egypt	Cowgillet et al 2004(44)	94/220(42.7)			
CHU Fès	Notre étude	3/94(3.2%)	0/ 21	9 /79(9.6%)	0/21

- Les résultats des études sur l'association entre lymphome et virus de l'hépatite C sont donc discordants. D'un point de vue méthodologique, la plupart des études épidémiologiques qui ont évalué l'association entre lymphome et virus de l'hépatite C ne sont pas des études cas/témoin appariées. Elles ne prennent donc pas en compte l'âge et le milieu socio-économique des patients, ce qui représente un biais car ces variables sont liées à la prévalence du virus de l'hépatite C. Ils comparent la prévalence du virus de l'hépatite C dans une population de patients atteints de lymphome non hodgkinien à une population témoin composée le plus souvent de patients atteints d'autres hémopathies, de donneurs de sang ou « d'échantillons de la population générale ». Le choix des donneurs de sang comme population témoin semble aussi critiquable, compte tenu que ces patients sont sélectionnés comme n'ayant pas de facteur de risque d'infection au virus de l'hépatite C. La différence de la prévalence entre cas et témoins est cependant importante (multipliée par un facteur 10 par rapport à celle des témoins) et est observée dans de nombreuses études indépendantes. L'existence d'un biais méthodologique dans ces études ne semble donc pas pouvoir expliquer entièrement cette différence de prévalence du virus de l'hépatite C entre les cas et les témoins.

- La variation de prévalence des différents génotypes du virus de l'hépatite C pourrait aussi être une des explications des différences observées entre les pays. Plusieurs études italiennes [30 ; 36] ont suggéré que l'association entre la survenue de lymphomes et l'infection par le virus de l'hépatite C était plus forte avec les génotypes 2a et 2b qu'avec les génotypes 1a et 1b. Or la proportion de patients infectés par un génotype 2 est de 35 % en Italie contre 5 à 10 % en France et 14 % en Grande-Bretagne [46]. Cette différence de prévalence du génotype 2 pourrait expliquer pourquoi les études réalisées en Europe du Nord ne retrouvent pas d'association entre les lymphomes non Hodgkiniens et le virus de l'hépatite C. Ceci

mériterait d'être confirmé par d'autres études. Le mécanisme qui associerait certains génotypes avec la survenue de lymphomes n'est pas connu. Par ailleurs, le diagnostic de l'infection au virus de l'hépatite C repose dans la plupart de ces études sur la sérologie de l'hépatite C et ceci peut être associé à de faux négatifs. La réalisation d'une RT-PCR du virus de l'hépatite C améliore la sensibilité diagnostique. Elle devrait donc être réalisée dans les études de prévalence de l'infection au virus de l'hépatite C surtout dans les populations de patients immunodéprimés tels que ceux atteints de lymphome non Hodgkinien.

- La fréquence des cryoglobulinémies mixtes symptomatiques au cours de ces lymphomes est variable selon les études de 30 à 55 % et pourrait ainsi ne pas être une étape nécessaire au cours de la lymphomagenèse liée au virus de l'hépatite C. Cependant, dans les études qui ont effectué une recherche systématique avec des méthodes sensibles, une cryoglobulinémie mixte à faible taux, souvent asymptomatique était retrouvée chez la quasi-totalité des malades ayant une hépatite C et un lymphome non Hodgkinien.

### E-Prévalence de l'HVB et l'HVC selon le type histologique des lymphomes:

#### 1- Lymphomes au cours de l'HVB :

Dans la quasi-totalité des études réalisées, la prévalence de l'HVB dans les LNH n'a été objectivée que dans les LNH de phénotype B (avec une hétérogénéité importante concernant le type histologique), elle n'a pas été retrouvée dans les LNH de phénotype T et la maladie de Hodgkin.

Notre série rejoint ces résultats où nous avons perçu que 55.55% des lymphomes au cours de l'HVB sont de phénotype B (5/9) et de localisation ganglionnaire 66.66%(6/9).

## 2- Lymphomes au cours de l'HVC :

L'analyse des diverses caractéristiques de LNH est difficile dans ces études. Ceci est dû d'une part à la variation des classifications utilisées (formulation de travail, REAL/OMS), d'autre part dans certaines études les types histologiques sont partiellement annoncés. Mais, dans la majorité des études l'association entre les LNH et le VHC n'est retrouvée qu'avec les lymphomes non Hodgkiniens de phénotype B, elle n'est pas retrouvée dans les lymphomes non Hodgkiniens de phénotype T ni dans la maladie de Hodgkin.

L'association avec les lymphomes non Hodgkiniens de phénotype B semble être plus forte avec les lymphomes de bas grade et plus particulièrement les immunocytomes ou les lymphomes lympho-plasmocytaires associés à une cryoglobulinémie type II, ou en absence d'association à une cryoglobulinémie mixte, avec les LNH diffus à grandes cellules et les lymphomes de la zone marginale de localisation ganglionnaire, muqueuse ou splénique. (Tableau n° 21)

La prévalence de l'infection au virus de l'hépatite C, est aussi augmentée au cours des lymphomes de haut grade, beaucoup d'entre eux étant probablement le résultat de la transformation de lymphomes de bas grade.

La localisation des lymphomes associés au virus de l'hépatite C, est plus souvent extra ganglionnaire, à la différence de lymphomes non associés au virus de l'hépatite C. Les atteintes viscérales les plus fréquentes sont le foie, la rate, les glandes salivaires et le péritoine.



Tableau n°21 : Prévalence du virus de l'hépatite C parmi différents types histologiques de LNH

Références	LZM %	Immunocytome %	Folliculaire %	LDGC %	LNH Lymphoplasmocytaire%
Silvestri [55]1997	22	32	9	6	
Luppi [56]1997	29	12	29	25	
Zuckerman [40]1997	46				
Alfonso [36] 2003	26.6		13.9	19	30.8
P.Cocco [31] 2008			8.8	7.1	
Vahap [98]2008			0	5.9	

LZM : Lymphome de la zone marginale. LDGC : Lymphome diffus à grandes cellules.

Dans la méta-analyse de Luinguino Del Maso et al [45]. Seulement 5 études cas-témoins ont étudié le risque relatif dans les formes ganglionnaires et extra-ganglionnaires : ce RR était de 2.5 (95% CI, 2.1-2.9) dans les LNH ganglionnaire (887 cas) et de 3.7 (95% CI, 2.4-5.9) dans les LNH de localisation extra-ganglionnaire (471 cas). Cependant une hétérogénéité a été constatée entre les études, particulièrement pour les formes extra-ganglionnaires. A l'exception de l'étude de Zuckerman et al [40] qui a montré un RR comparable entre les LNH ganglionnaires (RR, 2.4; 95% CI, 2.1-2.8) et les LNH extra ganglionnaires (RR, 3.0; 95% CI, 2.1-4.4). Dans cette étude aussi, le RR était variable en fonction du type histologique : RR était de 2.7 (95% CI, 1.9-3.7) pour les Lymphomes diffus à grandes cellules-B (1,020 cas), de 2.7 (95% CI, 2.2-3.4) pour les LNH folliculaires (542 cas), de 3.4 (95% CI, 2.4-4.9) pour les LNH de la zone marginale (220 cas). 6 études ont intéressé le LNH-T (122 cas) où le RR était de 1.5 (95% CI, 1.1-2.1).

Les 3 cas de notre série sont comparables à ces résultats, où nous avons trouvé que la totalité des cas était des LNH-B de haut grade et 66.66% sont de localisation extra-ganglionnaire (rectale et le grand fessier gauche), sans aucun cas de maladie de Hodgkin

### III-Hypothèses sur la lymphomagenèse au cours de l'infection

#### par le VHB et le VHC :

Les Virus de l'hépatite B (VHB) et de l'hépatite C (VHC) ont été actuellement identifiés comme la principale cause de maladies hépatiques chroniques, y compris la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire. Toutefois, malgré leur large diffusion (avec plus de 300 millions de personnes infectées dans le monde entier pour le VHB et plus de 170 millions pour le VHC), l'absence de symptômes au cours de la phase aiguë en particulier pour le VHC, avec le cours latent de la maladie, entrave les difficultés à évaluer l'histoire naturelle de la maladie. Cette complexité peut expliquer la grande hétérogénéité de l'infection observée lors de différentes approches méthodologiques utilisées.

#### A- Le virus de l'hépatite B : [27 ; 89 ; 103 ; 106 ]

Trois principaux mécanismes probables peuvent expliquer la responsabilité, au moins partielle, du VHB dans la survenue des lymphomes : La première hypothèse est l'altération antérieure du statut immunitaire qui peut expliquer à la fois la lymphomagenèse et la réplication virale par des mécanismes distincts. La deuxième hypothèse est la participation directe du VHB à la lymphomagenèse, ce virus à ADN peut s'intégrer au génome cellulaire comme cela a été largement établi au niveau hépatique. En effet, des séquences d'acides nucléiques spécifiques du

virus de l'hépatite virale B ont été détectées dans les cellules mononucléaires du sang et dans les cellules hématopoïétiques périphériques chez les patients à Ag HBs positif. La persistance du génome du VHB dans ces cellules peut aboutir à la stimulation chronique et à la prolifération clonale des cellules lymphoïdes infectées. La troisième hypothèse est qu'un autre virus inconnu avec un mode de transmission semblable à celui de l'HVB pourrait être responsable au développement d'un LNH.

L'étude coréenne de Jee Hyun Kim et al [27] appuie la deuxième hypothèse, à savoir, que l'infection virale par l'HBV, pourrait jouer un rôle pathogène dans le développement des LNH. Parmi les 28 patients suivis pour LNH, au moins dix patients ont été diagnostiqués pour hépatite chronique avant d'être diagnostiqués pour LNH avec une durée moyenne de 100 mois.

### B-Le virus de l'hépatite C : [45 ; 101-106]

Le rôle du virus de l'hépatite C dans la lymphomagenèse est mal connu. Par contre le tropisme lymphocytaire du VHC est actuellement mieux connu après la découverte de récepteurs du virus de l'hépatite C à la surface des cellules (CD81). Cette molécule est exprimée à la surface des lymphocytes B et des hépatocytes. Elle lie la protéine d'enveloppe (E2) du virus de l'hépatite C. Le lymphotropisme du virus est documenté par la détection de son génome dans les cellules mononuclées du sang (lymphocytes B et T, monocytes, macrophages) et par sa capacité de réplication, *in vitro*, dans des lignées lymphocytaires. Les lymphocytes infectés par le virus de l'hépatite C pourraient donc se comporter comme un réservoir de virus. Il est intéressant de noter que le CD 81 est associé sur le lymphocyte B au CD19 et que sa stimulation, à la suite d'un contact avec son ligand, permet de diminuer le seuil d'activation du lymphocyte B. On peut donc imaginer un lymphocyte B

sécrétant une IgM à activité rhumatoïde qui était jusqu'alors anergique car reconnaissant un auto-antigène, redevenir actif et pouvoir sécréter son IgM anti-IgG à la suite d'une infection par le virus de l'hépatite C (Annexes 6 et 7).

Le génome du virus de l'hépatite C a été détecté dans des ganglions de patients atteints de cryoglobulinémies mixtes et de lymphome non Hodgkinien de bas grade. L'étude en immunohistochimie à l'aide d'anticorps monoclonaux dirigés contre les protéines structurales et non structurales du virus, a montré la présence dans les cellules lymphoïdes du virus de l'hépatite C (chez des patients séropositifs au VHC) dans les ganglions hyperplasiques réactionnels de patients atteints de cryoglobulinémies mixtes. Ces cellules sont localisées de préférence dans les régions interfolliculaires mais aussi dans les centres germinatifs et dans la zone du manteau. Dans la même étude, chez 12 patients atteints de lymphome non Hodgkinien faisant suite à une cryoglobulinémie mixte et infectés par le virus de l'hépatite C, seuls 3 avaient une immunohistochimie positive, marquant des cellules lymphoïdes localisées de préférence dans le cortex du ganglion.

Une étude des réarrangements des chaînes lourdes des immunoglobulines chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C a montré que tous ceux qui étaient atteints de cryoglobulinémies mixtes avaient des expansions clonales B ainsi que 25 % de ceux qui n'avaient pas de cryoglobulinémie mixte détectable. L'étude des réarrangements des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines de cellules de lymphomes immunocytaires a aussi montré que les mêmes segments variables étaient utilisés, chez tous les patients, suggérant le rôle d'une stimulation par un même antigène. De plus, les gènes VH et VL utilisés étaient très souvent 51p1 et kv325, respectivement. Ces deux gènes de région variable sont également très souvent utilisés par les cellules B sécrétant un facteur rhumatoïde, ce qui constitue un argument supplémentaire pour penser que les lymphocytes B tumoraux

des lymphomes associés au virus de l'hépatite C peuvent avoir une activité anti-IgG. L'association forte entre l'infection par le virus de l'hépatite C et les lymphomes non Hodgkiniens de la zone marginale pourrait s'expliquer par le fait que ces cellules seraient responsables de la production des IgM dirigées contre les IgG anti-virus de l'hépatite C. Par ailleurs, l'étude des lymphocytes circulants en cytométrie de flux chez des patients infectés par le virus de l'hépatite C avec ou sans cryoglobulinémie n'a pas retrouvé d'anomalie de l'activation des lymphocytes B, T et NK ni de la répartition des lymphocytes naïfs ou mémoires, ce qui n'est pas en faveur de l'hypothèse d'une dysrégulation ou d'une activation globale des lymphocytes circulants. Cette discordance pourrait s'expliquer par une stimulation antigénique locale au niveau des réservoirs du virus de l'hépatite C (foie, ganglions) sans passage sanguin.

Ainsi deux mécanismes sont possibles pour expliquer la physiopathogénie des lymphomes associés au virus de l'hépatite C. (figure n°8) :

a- Mécanisme direct :

Le virus de l'hépatite C pourrait avoir un rôle oncogène direct après infection des lymphocytes B par liaison à l'antigène CD81. À la différence des rétrovirus, le virus de l'hépatite C ne possède pas de reverse transcriptase et ne peut donc pas s'insérer au génome humain et activer directement *in cis* un oncogène cellulaire. En revanche, il semble que les protéines virales pourraient jouer un rôle coopératif avec d'autres oncogènes cellulaires. La protéine de capsid ou la protéine NS3 pourraient participer à l'oncogénèse. Cette dernière possède un domaine de fixation à l'ADN, et pourrait donc stimuler *in trans* la transcription de proto-oncogènes cellulaires et induire ainsi la prolifération cellulaire. Cependant, cette protéine est essentiellement cytoplasmique et ainsi son rôle *in vivo* reste à déterminer. La co-transfection du

gène de cette protéine et d'un gène codant pour l'oncogène *H-ras* dans des lignées de cellules fibroblastiques entraîne une prolifération cellulaire et l'apparition de tumeur après injection de ces cellules à des souris « nude ». La protéine non structurale NS3 pourrait aussi avoir une activité oncogénique. La transfection du gène *NS3* dans des lignées cellulaires de fibroblastes de souris induit une prolifération cellulaire et une perte de l'inhibition de contact. L'injection de ces cellules à des souris « nude » induit également des fibrosarcomes. La protéine kinase R (PKR) induite par l'interféron inhibe l'activité de synthèse protéique et la croissance cellulaire induite par le facteur d'initiation eIF-2alpha. Il vient d'être démontré que les protéines virales NS5A et E2 (surtout des génotypes 1a et 1b plus que 2a, 2b, et 3a) interagissent et inhibent l'activité de PKR et pourrait par ce biais favoriser la prolifération cellulaire des cellules infectées et expliquer certaines résistances à l'interféron. Ces données n'ont pas été confirmées et d'autres travaux devront pouvoir élucider le rôle de ces protéines dans l'oncogénèse.

Un autre mécanisme possible a été récemment mis en évidence : on observe chez les patients ayant une infection chronique par le VHC avec présence d'une cryoglobulinémie de type II, avec ou sans lymphome, une prévalence augmentée du réarrangement génique *bcl-2* (translocation t (14-18); la disparition de cette translocation dans des cellules du sang périphérique a été associée à la réponse virologique au traitement antiviral. Ces éléments suggèrent que cette translocation est associée à la fonction antiapoptotique de l'oncogène *bcl-2* et que l'infection par le VHC est associée à l'inhibition de l'apoptose des cellules B.

b-Mécanisme indirect :

Il semble reposer sur la stimulation antigénique chronique. La protéine E2 du VHC pourrait en particulier être retenue comme un antigène candidat à cette stimulation antigénique chronique. La variabilité génomique intra-individuelle

permettrait un échappement au système immunitaire malgré la production d'anticorps anti-virus de l'hépatite C et entraînerait donc la chronicité de l'infection.

Cette présence de VHC pendant de nombreuses années dans l'organisme hôte, en particulier dans les cellules mononuclées est responsable d'une stimulation lymphocytaire prolongée et d'une sécrétion d'Ig G polyclonales.

Les IgG complexées au virus de l'hépatite C deviendraient immunogènes et stimuleraient des lymphocytes B sécrétant une Ig M à activité anti-Ig G hypersensibles à la suite de l'interaction CD81/CD19 et virus C. La progression vers la prolifération lymphomateuse de ces lymphocytes B à activité rhumatoïde proviendrait de l'accumulation de mutations et/ou d'anomalies chromosomiques facilitées par la stimulation antigénique chronique. Les données récentes sur l'efficacité thérapeutique de la diminution de la charge virale sur la prolifération lymphoïde renforcent cette hypothèse. Les événements oncogéniques secondaires (environnemental ou génétique) pourraient favoriser la survenue d'un lymphome non hodgkinien agressif qui perdrait sa dépendance vis-à-vis du virus de l'hépatite C.

L'éventuelle responsabilité d'autres virus reste à ce jour hypothétique : dans l'étude roumaine où l'infection par le VHB et le VHC est fréquente au cours des LMNH, la co-infection par les deux virus est rare. Au cours de l'infection par le VIH, la co-infection VIH-VHC n'augmente pas le risque de lymphome, mais le risque lié au VHC, s'il existe, peut être masqué par le facteur majeur de lymphome que représente l'infection par le VIH.

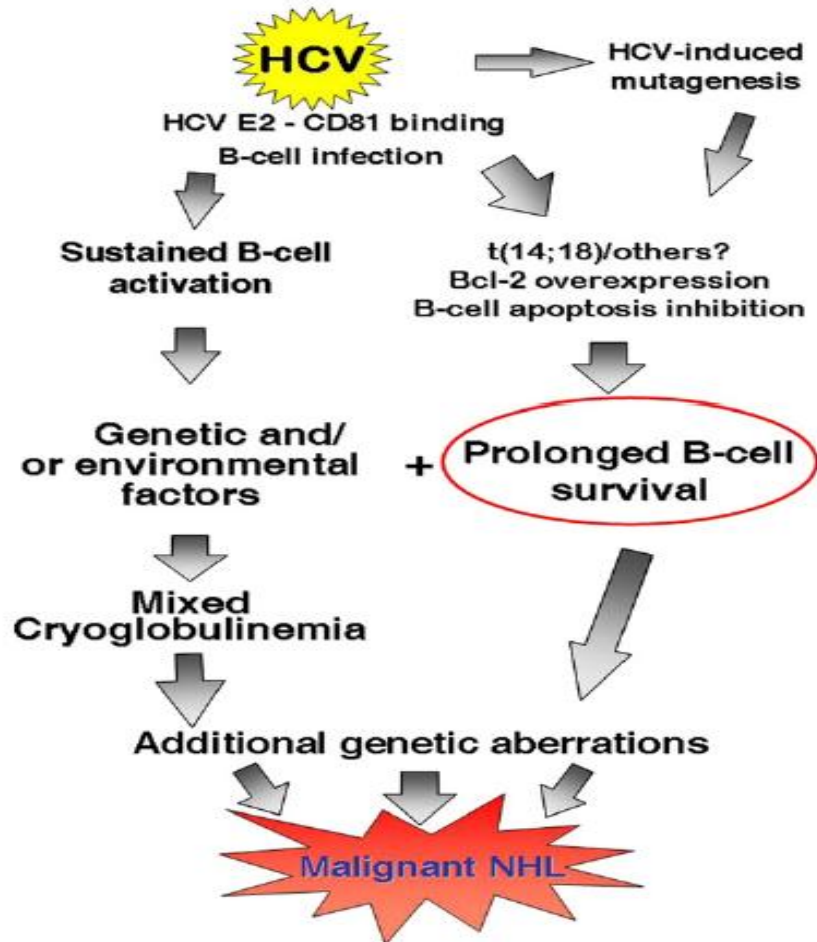


Figure n°8 : les mécanismes possibles responsables de la lymphomagenèse de l'HVC

[106]



## IV-Implications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques:

### A- Diagnostic :

Aucune mesure de dépistage des lymphomes malins n'apparaît nécessaire au cours de l'infection par le VHB et le VHC en l'absence de signes fonctionnels ou généraux. Cependant, la survenue d'adénopathies périphériques ou profondes, d'une tumeur hépatique en dehors d'un carcinome hépatocellulaire, d'une splénomégalie hétérogène non expliquée par une hypertension portale, d'un syndrome tumoral pulmonaire ou des glandes salivaires doivent faire évoquer, parmi d'autres hypothèses, la possibilité d'un lymphome. La biopsie ganglionnaire ou d'une masse tumorale accessible avec étude anatomopathologique et immunohistochimique confirmera le diagnostic.

### B-Pronostic [101]:

Le retentissement de l'infection au virus de l'hépatite B et au virus de l'hépatite C sur le pronostic des lymphomes n'a été rapporté que dans des cas d'immunocytomes avec HVC.

Dans les autres études, il ne semble pas y avoir de différence de survie entre les patients infectés ou non par le virus de l'hépatite B ou C. La qualité de vie des patients atteints de lymphome non Hodgkinien est, en revanche, significativement moins bonne parmi les patients infectés par les virus de l'hépatite B et C que chez les patients séronégatifs.

## C- Implications thérapeutiques

### a- Traitements conventionnels :

Les protocoles thérapeutiques des lymphomes sont complexes, ils comportent tous une polychimiothérapie dont l'intensité et la spécificité dépend du type de la tumeur et de l'âge du malade. On envisage souvent un renforcement thérapeutique après l'obtention d'une rémission complète qui peut, dans certains cas, être associé à une autogreffe de moelle. Comme traitements complémentaires, une radiothérapie locorégionale sur les sites initiaux ; une prophylaxie neuroméningée (injections intrathécales et irradiation de l'encéphale dans les formes à potentiel évolutif leucémique) peuvent être proposées. Ce traitement permet la guérison de 2/3 des LNH de forte malignité du sujet jeune.

En cas d'atteinte hépatique sévère avec élévation de la bilirubine, les doses d'anthracycline doivent être adaptées et les substances hépatotoxiques comme le méthotrexate doivent être évitées.

### b- Approche anti-virale :

- En cas d'HVB : [107-111]

Le principal problème est celui de la possibilité de la réactivation d'une hépatite chronique virale B à l'arrêt de la chimiothérapie chez un porteur de l'antigène HBs. Une réactivation B chez les malades ayant les anticorps anti-HBs et anti-HBc positifs est rare, néanmoins elle est possible. La survenue d'une réactivation B chez un malade porteur de l'anticorps anti-HBc sans virémie est exceptionnelle.

La réactivation de l'hépatite B est définie par une augmentation des transaminases portant sur l'ALAT le plus souvent supérieure à 100 UI/L associée à une augmentation de la charge virale de plus de 10 fois la charge initiale ou

supérieure à  $10^9$  copies/ml et/ou une séroréversion dans les systèmes HBe et HBs, en l'absence d'autre cause d'hépatite B cytolytique.

Selon des séries japonaises, ces réactivations surviennent fréquemment après les chimiothérapies pour des LNH avec une fréquence variant de 37,8 à 52,7 %.

Dans la littérature, plusieurs cas de réactivation virale B ont été rapportés après traitement par rituximab. Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, utilisé dans les LNH, exprimant l'antigène CD20. L'hypothèse émise était un rôle de ce dernier sur la diminution des anticorps anti-HBs. Certaines études rapportent un rôle aggravant de la corticothérapie. Outre les effets dépresseurs des corticoïdes sur l'immunité cellulaire, ceux-ci stimulent directement la réplication virale B *in vitro*, par l'intermédiaire d'un élément de réponse spécifique aux corticoïdes situé sur le génome viral. De même, des cas de réactivation ont été observés au décours de chimiothérapies de type CHOP.

Le mécanisme de la réactivation virale B après chimiothérapie est mal connu. À l'arrêt de la chimiothérapie, deux mécanismes entreraient en jeu: une augmentation du pool d'hépatocytes infectées avec augmentation de l'antigène HBs et de la charge virale durant la période d'immunosuppression induite par la chimiothérapie, une réponse immunologique lymphocytaire T exacerbée, vis-à-vis des hépatocytes infectés, par la levée de l'immunosuppression à l'arrêt de la chimiothérapie.

La réactivation d'une hépatite virale chronique B au décours des états d'immunosuppression chez des malades ayant un antigène HBs positif est une entité connue qui nécessite un traitement de couverture par lamivudine. Plusieurs études ont rapporté une exacerbation de l'hépatite dans 50 % des cas.

Actuellement, un traitement prophylactique systématique par lamivudine chez tous les malades ayant un antigène HBs positif avant de débiter la chimiothérapie est fortement recommandée.

Cette prophylaxie est discutée chez les malades porteurs de l'anticorps anti-HBc et/ou de l'anticorps anti-HBs. La première raison de cette controverse est le manque de données sur le risque réel de réactivation dans ce sous-groupe de malades. Dans son étude, Hui et al [111]. Rapportaient seulement 3,3 % de réactivation virale B chez des malades porteurs de l'anticorps anti-HBc et/ou de l'anticorps anti-HBs. Les auteurs concluaient donc à un risque de sur-traitement notamment dans les pays ayant une forte prévalence de l'hépatite B. Ils proposaient une surveillance étroite de la charge virale B par PCR toutes les 2 à 4 semaines. En cas d'augmentation de celle-ci de plus de 2 logs, un traitement par analogues nucléotidiques ou nucléosidiques était débuté. Cette attitude est discutée devant le risque élevé d'insuffisance hépatocellulaire sévère (37,5 % dans cette étude). La recommandation du traitement préventif des malades ayant des anticorps anti-HBs et/ou anti-HBc sous chimiothérapie repose sur le risque élevé d'hépatite grave en cas de réactivation virale B mais également sur sa mortalité élevée, liée à une efficacité médiocre des antiviraux dans cette situation. Certains auteurs préconisent un traitement prophylactique associant lamivudine et adéfovir vu le risque de résistance qui peut survenir sous lamivudine seule. D'autres études ont observé un risque de résistance extrêmement faible dans cette situation, et ne semblent pas justifier une association antivirale.

La durée du traitement préventif n'est pas validée, mais la recommandation chez les malades ayant un antigène HBs positif est de traiter au moins jusqu'à 4 mois après l'arrêt de la chimiothérapie. Cette durée pourrait être extrapolée aux malades ayant des anticorps anti-HBs et/ou anti-HBc.

Aucun de nos patients lymphomateux et infectés par le VHB n'a présenté de réactivation de l'hépatite virale au cours des séances de Chimiothérapie, qu'ils soient des malades sous Lamivudine ou non.

- En cas d'HVC : [45 ; 101-105]

Actuellement, le rôle du traitement antiviral tel que l'interféron  $\alpha$  est en cours d'évaluation. Il est basé sur son action à la fois anti virale et antiproliférative directe. Ce traitement a été inspiré du traitement des lymphomes gastriques de type MALT par l'éradication de l'*Helicobacter pylori*.

L'efficacité du traitement antiviral a été démontrée par l'étude récente d'Hermine et al [112], qui comporte 9 malades infectés par le VHC et atteints de lymphome splénique à lymphocytes villeux, LMNH de phénotype B d'évolution lente. Dans cette étude, les patients ont été traités par des injections sous cutanées de 3 MU d'interféron (3 fois par semaine) durant une période de 6 mois à un an. En cas de persistance d'une virémie C détectable après plusieurs mois de traitement par interféron seul, la Ribavirine était associée. 7 de ces 9 malades ont présenté une réponse virologique à 3 ou 6 mois de traitement. Chez ces sept patients, une réponse hématologique a été constatée parallèlement à la disparition de l'ARN du VHC dans le sang. A l'inverse, chez les 2 malades où l'ARN du VHC était détectable dans le sang après 6 mois de traitement, aucun n'a présenté de signe de réponse hématologique à la fin du traitement par interféron en monothérapie. La biothérapie avait permis une réponse virologique, suivie d'une réponse hématologique.

Cette étude a apporté une preuve thérapeutique que le VHC joue un rôle clé dans certains cas de lymphomes non Hodgkiniens de type B. Ce traitement du VHC peut également être proposé après rémission sous chimiothérapie d'un LNH. En effet, l'éradication du VHC après rémission sous chimiothérapie d'un LNH pourrait avoir comme intérêt, la disparition de la stimulation antigénique lymphocytaire B due au VHC, cette attitude pouvant être en théorie associée à un taux moindre de récurrence du lymphome et à prévenir la morbidité due à la cirrhose virale C.

Contrairement à ce qui a été observé au cours des hépatites B, le risque d'aggraver l'hépatite C au cours de l'immunodépression induite par la chimiothérapie et le Rituximab semble faible, en pratique sauf en cas de cirrhose sévère, l'existence d'une infection par le VHC ne doit donc pas entraîner de modification des protocoles conventionnels utilisés dans le traitement des hémopathies malignes en général et des LNH en particulier .

Aucun de nos patients n'a bénéficié de traitement antiviral car nous avons jugé que leur charge virale était faible, et de toute manière ils n'avaient pas réactivé leur infection, mais vu la faiblesse de l'échantillon, nous ne pouvons pas apporter de conclusion à notre expérience.

A 3D rectangular box with a white interior and a gray exterior. The word "CONCLUSION" is written in bold, black, uppercase letters in the center of the white interior.

**CONCLUSION**

La prévalence de l'hépatite B et C au cours des lymphomes dans notre étude étaient de 10.43%, avec 7.8% pour le VHB et 2.6% pour le VHC, ceci montre que la prévalence de l'HVB est plus élevée à celle de l'HVC, ces résultats sont comparables à l'étude effectuée en Coré Du Sud où la prévalence de l'HVB au cours des LNH était de 12.6 % (9.6% Dans notre étude) et celle de l'HVC au cours des LNH était de 3.3 % (3.2% Dans notre étude). Cette faible prévalence de l'HVC dans les lymphomes retrouvée dans notre étude déduit que malgré qu'au Maroc la prévalence de l'hépatite C dans la population générale est de 2.4%, pas tous les patients à sérologie positive pour le VHC développeront un lymphome.

Les différences de la séroprévalence du VHB et en particulier du VHC, selon l'origine géographique, doivent être explorées afin d'identifier les cofacteurs potentiels intervenants dans la lymphomagenèse.

Cette séroprévalence semble intéresser essentiellement le LNH de phénotype B. Cette fréquence doit inciter à rechercher des signes d'un lymphome chez les malades atteints des hépatites virales et de les traiter s'ils existent.

La démonstration d'une liaison entre l'infection par le VHB et le VHC avec les LNH est importante pour mieux comprendre l'étiopathogénie de ces lymphomes, mais également pour mettre en route un traitement spécifique de l'infection virale. Cette liaison est actuellement mieux connue pour le VHC.

Les LNH de haut grade associés au VHC doivent être traités comme des lymphomes de même grade en général et la place de l'interféron comme traitement antiprolifératif reste secondaire en pratique clinique. Des études récentes n'ont montré aucune aggravation de l'atteinte hépatique au cours d'une chimiothérapie de LNH chez les patients atteints d'une hépatite chronique, ce qui est constaté dans notre série. Mais une interruption d'un traitement immunosuppresseur ou d'une chimiothérapie peut entraîner une réactivation immunitaire responsable de la



survenue d'une hépatite aigue grave. Ceci est bien établi au cours de l'infection par le VHB et pouvait être à priori redouté chez les patients infectés par le VHC. Le traitement par Lamuvidine doit être continué après chimiothérapie au cours de l'infection par le VHB.

Notre étude prouve la faible prévalence de ces infections au cours des lymphomes, mais le fait que le VHB domine devrait être une piste de recherche dans d'autres pays comme le notre.

# RESUMES

## Résumé :

Le rôle du virus de l'hépatite B (VHB) et du virus de l'hépatite C (HVC) dans les lymphomes reste controversé. Des données épidémiologiques divergentes ont été publiées, en fonction de l'origine géographique des patients et des auteurs.

Le but de notre travail est d'évaluer la prévalence de l'hépatite virale B et C dans les lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens au service de médecine interne du CHU Hassan II de Fès et de constater l'évolution sous traitement et ceux-ci à travers une étude prospective étalée sur 5 ans ; entre Janvier 2004 et Décembre 2009.

Notre travail est une étude prospective de type descriptive et analytique portant sur des patients pris en charge pour lymphomes Hodgkiniens et non Hodgkiniens, soit un total de 115 cas de, l'âge moyen de nos patients est de 48 ans (15 et 81ans) avec une prédominance masculine 68.7% des cas, il y'avait 94 LNH et 21LH. Une sérologie VHB et VHC a été réalisée chez tous ces patients.

La prévalence de l'infection par le VHB et le VHC au cours des LNH et la MH dans notre étude est de 10.43% soit 12 cas: 9 cas sont des hépatites virales B (=7.82% des lymphomes) et 3 cas sont des hépatites virales C (2.6% des lymphomes). Tous les patients séropositifs étaient de sexe masculin avec une médiane d'âge de 50.5 ans. Les lymphomes retrouvés sont en totalité des lymphomes non hodgkiniens (la prévalence de l'HVB dans les LNH est de 9.6%, celle de l'HVC est de 3.2%), ils sont majoritairement de phénotype B (66.6%), de haut grade (83.33%) et de localisation ganglionnaire (58.4%). Des altérations hépatiques typiques du foie lors d'une PBF étaient retrouvées chez 7 patients.

Dans notre étude, la prévalence de l'HVB dans les LNH est comparable à celle retrouvée à Singapour où elle était de 10.3%, quant à la prévalence de l'HVC elle est comparable aux résultats retrouvés en France (2 à 3%).

Par contre, dans notre étude, la prévalence de l'HVB est plus élevée à celle de l'HVC, ces résultats sont comparables à l'étude effectuée en Corée Du Sud où la prévalence de l'HVB était de 12.6 % et celle de l'HVC était de 3.3 %. Les autres études qui ont étudié les 2 virus ont trouvé que la prévalence de l'HVC est supérieure à celle de l'HVB comme le cas des études effectuées en Roumanie, au Japon et en Arabie Saoudite.

Cependant il reste difficile à conclure si le VHB et le VHC sont effectivement impliqués dans la lymphomagenèse et quelles implications thérapeutiques et pronostiques peuvent-elles avoir. D'autres études restent nécessaires pour mieux comprendre le rôle de ces virus dans les lymphomes.

## Abstract:

The role of the virus of the hepatitis B (VHB) and of the virus of the hepatitis C (HVC) in malignant lymphomas remains controversial. A number of divergent epidemiological studies were published, according to the geographical origin of the patients and the authors.

The purpose of our work is to estimate the prevalence of the viral hepatitis B and C in Hodgkin's disease ( HD) and in Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL) in the service of internal medicine and to notice the evolution with a treatment, those through a prospective study covering a period of 5years ;between January 2004 and December 2009.

We conducted a prospective study which the aim was to descript and analyse. To accomplish this, we collected 115 cases of Hodgkin's disease and in Non-Hodgkin's Lymphoma, the average of our patients was 48 years (15- 81years) with a male predominance 68.7 % of the cases, there was 94 cases of NHL and 21 cases of HD. A serology of HVB and HVC was realized at all those patients.

The Prevalence of the infection by the HBV and the HCV in our study is 10 .43% or 12 cases: 9 cases are viral hepatitis B (7.82 % of lymphomas) and 3 cases are viral hepatitis C (2.6 % of lymphomas) .All the patients with a positive serology HBV and HCV were male with a median of age of 50.5 years. The found lymphomas are altogether non-Hodgkin's Lymphoma (prevalence of HBV and HVC in NHL are 9.6% and 3.2% respectively), they are mainly of phenotype B (66 .6 %), of high grade (83.33 %) and of ganglion nodal localization (58 .4 %).Some typical hepatic damages following a liver biopsy were found at 7 patients.

Our result shows that there is a relatively comparison about prevalence of VHB in Non Hodgkin's lymphoma between our study and Singapore's one (10.3%) and about prevalence of VHC between our study and France's study (2 to 3%).

More extensive studies are necessary to clarify the possible role played by the virus in the pathogenesis of this disease

## ملخص

إن دور العدوى بفيروس التهاب الكبد الوبائي "ب" و فيروس التهاب الكبد الوبائي "س" في الإصابة بسرطانات اللمفوما يظل موضع خلاف. فقد نشرت العديد من الدراسات الوبائية التي أظهرت تباينا حسب المصدر الجغرافي للمرضى و للباحثين.

إن الهدف من دراستنا هو تحديد نسبة الإصابة بفيروس التهاب الكبد الوبائي "ب" و "س" ضمن حالات سرطانات اللمفوما و ملاحظة التطور تحت العلاج، بمصلحة الطب الداخلي بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس، علما بان هذه الدراسة المستقبلية قد امتدت لخمس سنوات، بين يناير 2004 و دجنبر 2009

ضمت هذه الدراسة المستقبلية الوصفية و التحليلية 115 مصابا بأحد سرطانات اللمفوما.

و كان متوسط العمر للحالات المسجلة 48 سنة، مع تصاعد نسبة الذكور 68.7% من مجموع الحالات. تعلق الأمر ب 94 مريض حامل للورم الليمفاوي الغير هودجكن و ب 21 مريض حامل لداء هُدجكن . جميع مرضنا خضعوا لتحليل دموي بحثا عن التهاب الكبد الفيروسي نوع "ب" و نوع "س" .

بلغت نسبة الإصابة بفيروس التهاب الكبد الوبائي "ب" و "س" في دراستنا 43 . 10

% ( 12 حالة) : 9 حالات كانت حاملة لالتهاب الكبد الفيروسي "ب" ( 7.82%) و

ثلاث مرضى كانوا حاملين للفيروس الكبدى نوع "س" ( 2. 60 %). جميع حاملي الفيروس

كانوا ذكورا، تراوح عمرهم الأوسط 50.5 سنة تعلق الامر في جميع الحالات بالورم

الليمفاوي الخبيث الغير هودجكن، و هم أساسا من النمط ب(66.6%)، من ذوي الرتب العليا

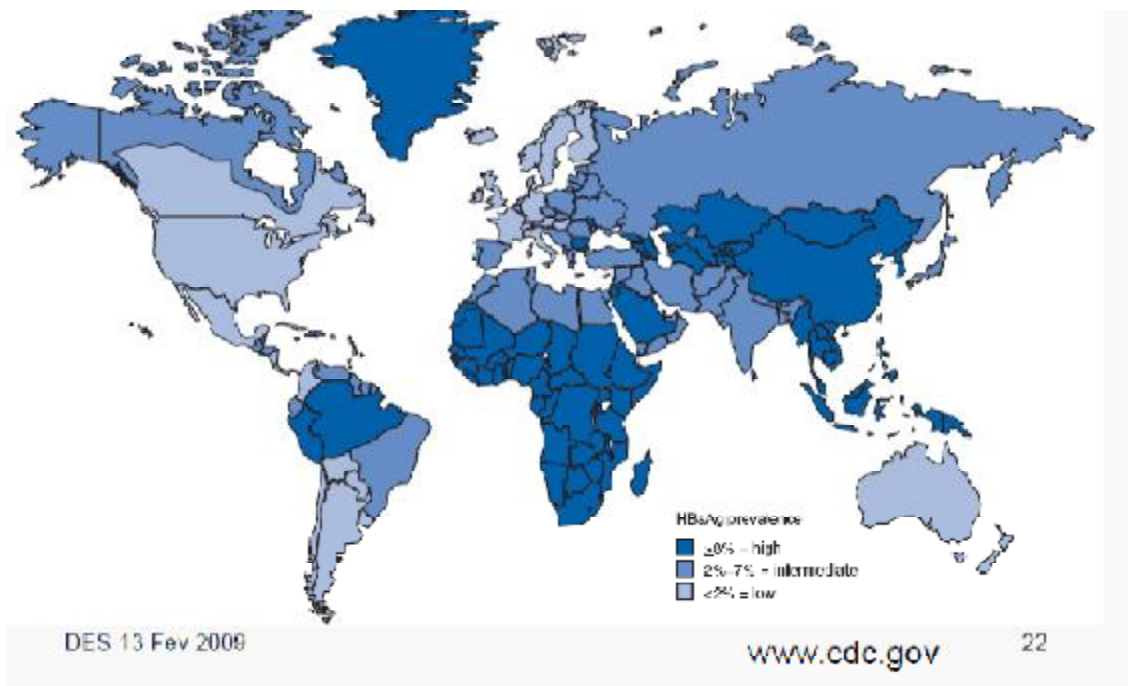
( 83.33% ) و ذوي موقع لمفاوي (58.4%). تم الكشف بواسطة خزعة للكبد عن 7 مرضى

حاملي لتغيرات كبدية صنفية.

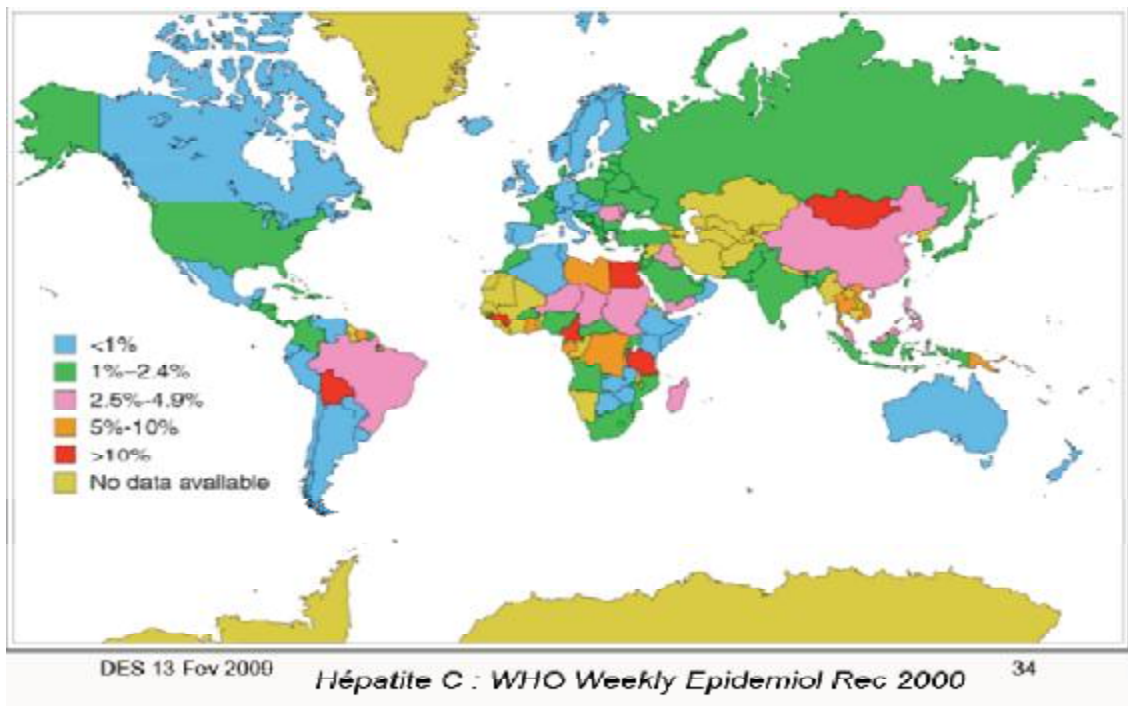
# ANNEXES



Annexe1 : Prévalence de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B :



Annexe2 : Prévalence de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C :



Annexe 3 : Classification des LNH [113 ;114 ;115 ]

1) formulation de travail à usage clinique (1981)

Faible malignité	A. Petits lymphocytes	Leucémie lymphoïde chronique Lymphoplasmacytoïde
	B. Folliculaire à petites cellules	± zones diffuses ± fibrose
	C. Folliculaire mixte, à petites et grandes cellules.	± zones diffuses ± fibrose
Malignité intermédiaire	D. Folliculaire à grandes cellules.	± zones diffuses ± fibrose
	E. Diffus à petites cellules clivées.	± zones diffuses
	F. Diffus mixte, à petites et grandes cellules.	± zones diffuses ± composante épithéloïde
	G. Diffus à grandes cellules clivées et non clivées.	± fibrose
Malignité élevée	H. Grandes cellules immunoplastiques.	Plasmocytoïde Cellules claires Polymorphe composante épithéloïde
	I. Lymphoblastique	A noyaux convolutés A noyaux non convolutés
Divers	J.A à petites cellules clivées :	± fibrose
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Burkitt</li> <li>• Type Burkitt</li> </ul> <p>Composite Myocosis Histiocytique Plasmacytome extramédullaire Inclassable Autres</p>	

2) classification de Kiel (version actualisée de 1988)

Faible malignité	<b>B</b>	<b>T</b>
	Lymphocytaire Leucémie lymphoïde chronique Leucémie prolymphocytaire Leucémie à tricholeucocytes	Lymphocytaire Leucémie lymphoïde chronique Leucémie prolymphocytaire Mycosis fongoïde, à petites cellules cérébriformes Syndrome de Sézary
	Immunocytome ( lymphoplasmocytaire)	Lymphome de Lennert ( lympho- épithéloïde)
	Plasmocytaire	Angio-immunoblastique
	Centroblasto-centrocytique - folliculaire, ± diffus - diffus	Lymphome des zones T
	Centrocytique	
Malignité élevée	Centroblastique	Pléomorphe à petite cellules (± HTLV1)
	Immunoblastique	Pléomorphe à cellules moyennes et grandes (± HTLV1)
	Anaplasique à grandes cellules ( Ki- 1+)	Immunoblastique (± HTLV1)
	Lymphome de Burkitt	Anaplasique à grandes cellules ( Ki-1+)
	Lymphoblastique	Lymphoblastique

### 3) la classification Revised European American Lymphoma (REAL)

#### **Lymphomes B**

Leucémie/ lymphome lymphoblastique à précurseurs B

Leucémie lymphoïde chronique B ou lymphome à petits lymphocytes

Variante prolymphocytaire et variante avec différenciation plasmocytoïde

Lymphome lymphoplasmocytaire (Maladie de Wadenström) ou immunocytome

Lymphome du manteau

Lymphome centro- folliculaire

(a) à prédominance de petites cellules (grade I)

(b) mixte (grade II)

(c) à prédominance de grandes cellules (grade III)

(sous classification provisoire)

Variante centro- folliculaire diffus (à prédominance de petites cellules)

Lymphome B des zones marginales

- extra ganglionnaire = lymphome de faible malignité du MALT
- ganglionnaire = lymphome B à cellules monocytaires

Lymphome splénique de la zone marginale, avec ou sans lymphocytes villeux (SLVL)

Leucémie à tricholeucytes

Plasmocytome Myélome

Lymphome diffus à grandes cellules B

variante : lymphome diffus à grandes cellules B du médiastin

Lymphome de Burkitt

Lymphome B de haut grade de type Burkitt (« Burkitt-like ») (entité provisoire)

### **Lymphomes T et Lymphomes à cellules NK**

lymphoblastique à précurseurs T

Lymphome T périphériques

- Leucémie lymphoïde chronique à cellules T / Leucémie prolymphocytaire T
- Leucémie à grands lymphocytes à grains (LGL) de type T ou NK

Mycosis fongoïde / Syndrome de Sézary

Lymphome T périphériques

- (a) à cellules de tailles moyenne
- (b) mixte à cellules de tailles moyenne et grandes
- (c) à grandes cellules

(sous classification cytologique provisoire)

2 sous-types :

- hépato-splénique  $\gamma\delta$
- panniculite sous cutanée

Variante : Lymphome T angio-immunoblastique

Lymphome T angio-centrique

Avec atteinte du visage : granulome centro-facial

Avec atteinte pulmonaire : granulomatose lymphomatoïde

Lymphome T intestinal (avec ou sans entéropathie)

Leucémie/ lymphome de l'adulte à cellules T (ATL)

Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ (de phénotype T ou nul)

2 formes :

- systémique
- cutanée primitive

Lymphome anaplasique à grandes cellules de type Hodgkin (entité provisoire)

### **Maladie de Hodgkin**

4) Equivalences entre les classifications :

<b>Kiel Classification</b>	<b>REAL classification</b>	<b>Working Formulation</b>
<b>B lymphoblastic</b>	<b>Precursor B lymphoblastic lymphoma /leukemia</b>	<b>Lymphoblastic</b>
<i>B-lymphocytic, CLL</i> B-lymphocytic, prolymphocytic leukemia Lymphoplasmacytoid immunocytoma	B-cell chronic lymphocytic leukemia prolymphocytic leukemia small lymphocytic lymphoma	<i>Small lymphocytic, consistent with CLL, Small lymphocytic, plasmacytoid</i>
Lymphoplasmacytic immunocytoma	Lymphoplasmacytoid lymphoma	<i>Small lymphocytic, plasmacytoid</i> Diffuse, mixed small and large cell
<i>Centrocytic</i> Centroblastic, centrocytoid subtype	Mantle cell lymphoma	<i>Small lymphocytic</i> Diffuse, small cleaved cell Follicular, small cleaved cell Diffuse, mixed small and large cell Diffuse, large cleaved cell
<i>Centroblastic-centrocytic, follicular</i>	Follicular center lymphoma, follicular – grade I – grade II – grade III	<i>Follicular, pred. small cleaved C.</i> <i>Follicular, mixed small &amp; large C.</i> <i>Follicular, pred. large cell</i>
Centroblastic, follicular Centroblastic-centrocytic, diffuse	Follicular center lymphoma, diffuse small cell (provisional)	<i>Diffuse, small cleaved cell</i> <i>Diffuse, mixed small and large C.</i>
-----	Extranodal marginal zone B-cell lymphoma (low grade B-cell lymphoma of MALT type)	<i>Small lymphocytic</i> <i>Diffuse, small cleaved cell</i> <i>Diffuse, mixed small &amp; large cell</i>
<i>Monocytoid, including marginal zone</i> Immunocytome	Nodal marginal zone B-cell lymphoma (provisional)	<i>Small lymphocytic</i> <i>Diffuse, small cleaved cell</i> <i>Diffuse, mixed small &amp; large cell</i> <b>Inclassifiable</b>
-----	Splenic marginal zone B-cell lymphoma (provisional)	<i>Small lymphocytic</i> <i>Diffuse small cleaved cell</i>
Hairy cell leukemia	Hairy cell leukemia	-----
Plasmacytic	Plasmacytomamyeloma	Extramedullary plasmacytoma
<i>Centroblastic (mono- poly- morphie et multilobated subtypes)</i> <i>B-immunoblastic</i> B-large cell anaplastic (Ki-1+)	Diffuse large B-cell lymphoma	<i>Diffuse, large cell</i> <i>Large cell immunoblastic</i> <i>Diffuse, mixed small &amp; large cell</i>
-----	Primary mediastinal large B-cell lymphoma	<i>Diffuse, large cell</i> <i>Large cell immunoblastic</i>
Burkitt's lymphoma	Burkitt's lymphoma	Small noncleaved cell, Burkitt's
-----	High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like (provisional)	<i>Small noncleaved cell, non-Burkitt's.</i> Diffuse, large cell <i>Large cell immunoblastic</i>
? Some case of centroblastic and immunoblastic		

T-lymphoblastic	Precursor T-lymphoblastic Lymphoma/leukemia	Lymphoblastic
<i>T-lymphocytic, CLL type</i> T-lymphocytic, prolymphocytic leukemia	T-cell chronic lymphocytic leukemia leukemia/prolymphocytic leukemia	<i>Small lymphocytic</i> Diffuse small cleaved cell
T-lymphocytic, CLL type ---	Large granular lymphocytic leukemia - T-cell type - NK-cell type	<i>Small lymphocytic</i> Diffuse, small cleaved cell
Small cell cerebriform (mycosis Fungoids, Sezary syndrome)	Mycosis fungoides/Sezary syndrome	Mycosis fungoides
T-zone Lymphoepithelioid <i>Pleomorphic, medium-sized and large T-cell</i> T immunoblastic	Peripheral T-cell lymphomas, unspecified (including provisional subtype - subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma	<i>Diffuse, small cleaved cell</i> <i>Diffuse, mixed small &amp; large cell</i> Diffuse, large cell <i>Large cell immunoblastic</i>
---	Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma (provisional)	-----
Angioimmunoblastic (AILD, LgX)	Angioimmunoblastic T-cell lymphoma	<i>Diffuse, mixed small &amp; large cell</i> Diffuse, large cell <i>Large cell immunoblastic</i>
----- *	Angiocentric lymphoma	<i>Diffuse, small cleaved cell</i> <i>Diffuse, mixed small &amp; large cell</i> Diffuse, large cell <i>Large cell immunoblastic</i>
-----	Intestinal T-cell lymphoma	<i>Diffuse, small cleaved cell</i> Diffuse, mixed small & large cell Diffuse, large cell <i>Large cell immunoblastic</i>
<i>Pleomorphic small T-cell, HTLV1+</i> <i>Pleomorphic medium-sized &amp; large T-cell, HTLV1+</i>	Adult T-cell lymphoma/leukemia	<i>Diffuse, small cleaved cell</i> <i>Diffuse, mixed small &amp; large cell</i> Diffuse, large cell <i>Large cell immunoblastic</i>
T-large cell anaplastic (Ki-1+)	Anaplastic large cell lymphoma, T- and null-cell type	Large cell immunoblastic

\* Pas listé dans la classification, mais discuté comme type rare ou ambigu

En italique, la majorité des cas

C. - cellules

l' red. = l' redondance

5) Classification des lymphomes 2008 OMS : [115]

Tableau 1 Classification de l'OMS des lymphomes (2008).	
Lymphomes B	Lymphomes T
Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes B	Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes T
Leucémie/Lymphome Lymphoblastique avec ou sans anomalie génétique	Leucémie/Lymphome Lymphoblastique
Tumeurs développées à partir des cellules B matures	Tumeurs développées à partir des cellules T et NK matures
Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire	Avec présentation le plus souvent leucémique
Leucémie polylmphocytaire	Leucémie polylmphocytaire
Lymphome splénique de la zone marginale	Leucémie/Lymphome agressive NK (EBV+)
<i>Lymphomes/Leucémies spléniques inclassables (lymphomes spléniques diffus de la pulpe rouge à petits lymphocytes)<sup>a</sup></i>	Leucémie/Lymphome de l'adulte HTLV+
Leucémie à tricholeucocytes	Leucémie à grands lymphocytes granuleux
Lymphome lymphoplasmocytaire (et mal. de Waldenström)	<i>Lymphoprolifération chronique à cellules NK<sup>a</sup></i>
Myélome	Avec présentation le plus souvent ganglionnaire
Maladie des chaînes lourdes ( $\alpha$ , $\gamma$ , $\mu$ )	Lymphome T périphérique sans autre spécification
Plasmocytome solitaire osseux	Lymphome T angio-immunoblastique
Plasmocytome extraosseux	Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+ <sup>a</sup>
Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	<i>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-<sup>a</sup></i>
Lymphome ganglionnaire de la zone marginale (variante : forme de l'enfant)	Avec présentation le plus souvent extraganglionnaire
Lymphome folliculaire (et ses variantes : lymphome folliculaire pédiatrique, lymphome primitif intestinal, autres lymphomes folliculaires extraganglionnaires, lymphomes folliculaires in situ)	Lymphome T/NK extraganglionnaire de type nasal
Lymphome centrofolliculaire primitivement cutané <sup>a</sup>	Lymphome T intestinal associé à une entéropathie
Lymphome du manteau	Lymphome hépatosplénique
Lymphome B diffus à grandes cellules sans autre spécification (variantes : centroblastique, immunoblastique, anaplasique)	Lymphoprolifération systémique EBV+ de l'enfant <sup>a</sup>
Lymphome B riche en cellules T/histiocytes <sup>a</sup>	Lymphome d'allure hydroa vacciniiforme <sup>a</sup>
Lymphome B médiastinal (thymique)	Avec présentation cutanée
Lymphome à grandes cellules primitivement cutané (type des membres) <sup>a</sup>	Mycosis fungoïde
Lymphome à grandes cellules du système nerveux central <sup>a</sup>	Syndrome de Sézary
Lymphome intravasculaire	Lymphome T sous-cutané de type paniculite
Lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique <sup>a</sup>	Lymphoprolifération primitive cutanée CD30+
Granulomatose lymphomatoïde	(lymphome anaplasique à grandes cellules et papuloses lymphomatoïdes)
<i>Lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé<sup>a</sup></i>	Lymphome primitif cutané gamma/delta <sup>a</sup>
Lymphome à grandes cellules ALK+ <sup>a</sup>	<i>Lymphome primitif cutané agressif épidermatrope CD8-<sup>a</sup></i>
Lymphome plasmoblastique	<i>Lymphome primitif cutané à cellules petites/moyennes CD4+<sup>a</sup></i>
Lymphome primitif des séreuses	
Lymphome HHV8+ associé à la maladie de Castleman multicentrique	
Lymphome de Burkitt	
Lymphome B inclassable de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Burkitt <sup>a</sup>	
Lymphome de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique <sup>a</sup>	
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation	Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation
Hyperplasie plasmocytaire	Prolifération monomorphe post-transplantation
Prolifération de type mononucléose infectieuse	
Lymphoprolifération polymorphe EBV+	
Prolifération monomorphe EBV+ ou EBV-	

## Annexe 4 : Fiche d'exploitation

**Fiche d'exploitation:** 1

**IDENTITE:**

Nom et prénom:	<input type="text"/>	Profession:	<input type="text"/>
Age:	<input type="text"/>	N° d'entrée:	<input type="text"/>
Sexe:	<input type="text"/>	N° du dossier:	<input type="text"/>

**ATCD:**

**\*\*Personnel\*\*:** \*Médecin\* - Hépatiques:   
 - Pathologie auto-immune:   
 - Cardiovasculaires:   
 Exposition à un risque de transmission: injection à risque  Périnatale  Rapports sexuels à risque   
 transfusion sanguine  Lieu et date:   
 Autres:   
 Aut.ec:

**\*\*Chirurgies\*\*:**   
**\*\*Toxicité\*\*:**

**Diagnostic positif du lymphome:**

**\*\*Manifestations cliniques liées au lymphome\*\*:**

-ADP OUI  NON  -Signes extra ganglionnaires:   
 -Signes généraux: OUI  NON

**\*\*Biopsie ganglionnaire ou d'organe avec immunohistochimie\*\*:**

-Type histologique:   
 Grade:

**\*\*Stade\*\*:**

**\*\*Activité\*\*:** LDH:  FAI:  B2 microglobuline:

**Recherche de l'hépatite virale**

**\*\*Manifestations cliniques\*\*:**

-Ictère OUI  NON  -ETP: OUI  NON  -Cirrhose: OUI  NON   
 -Manifestations extra-hépatiques:   
 -Autres:

**\*\*Bilan hépatique\*\*:** \*Transaminases ALAT:  ASAT:

**\*\*Sérologie\*\*:**

-HVB: Positif  Négatif  -HVC: Positif  Négatif   
 Ag HBs:  AgHBe:  Ac antiHBe:  Ac antiHVC:  ARN HVC:   
 ADN HVB:  Gérotype HVC:   
 Ag Delta:   
 AntiH: Positif  Négatif  -Autres:

**\*\*PP avec MFTAVD\*\*:**

**Traitement:**

**\*\*Lymphome\*\*:**

\*Chimiothérapie\* OUI  NON   
 -Protocole:  -Date:   
 \*Radiothérapie\* OUI  NON  protocole:   
 \*Autres\*:

**\*\*Infection Virale\*\*:** OUI  NON  Actifs:

**Evolution:**

**\*\*Du lymphome\*\*:**

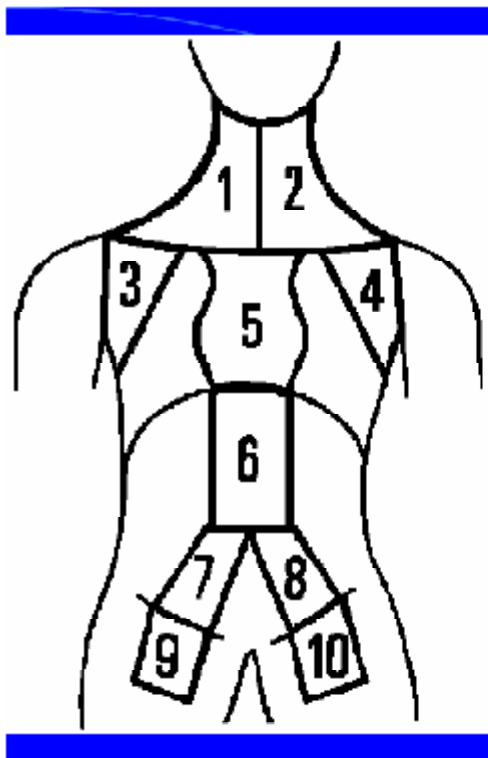
-Rémission:  -Progression:  -rechute:   
 Autre:

**\*\*De l'hépatite\*\*:**

Sous traitement: -Répondeurs  -Non répondeurs    
 Pas de traitement:



Annexe 5 : Classification d'Ann Arbor :



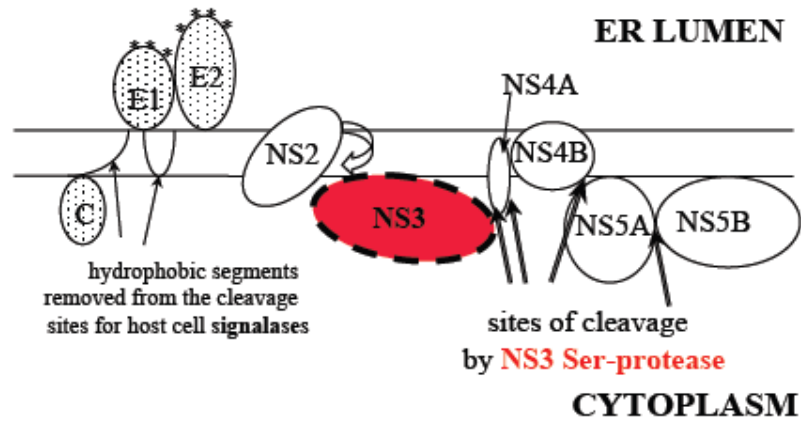
- **STADE I:** Atteinte d'une seule aire ganglionnaire
- **STADE II:** Atteinte de deux aires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme
- **STADE III:** Atteinte d'aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme
- **STADE IV:** Atteinte viscérale non contiguë à une aire ganglionnaire
- **E:** Atteinte viscérale contiguë ou proche d'une aire ganglionnaire

Annexe 6 : Score de METAVIR

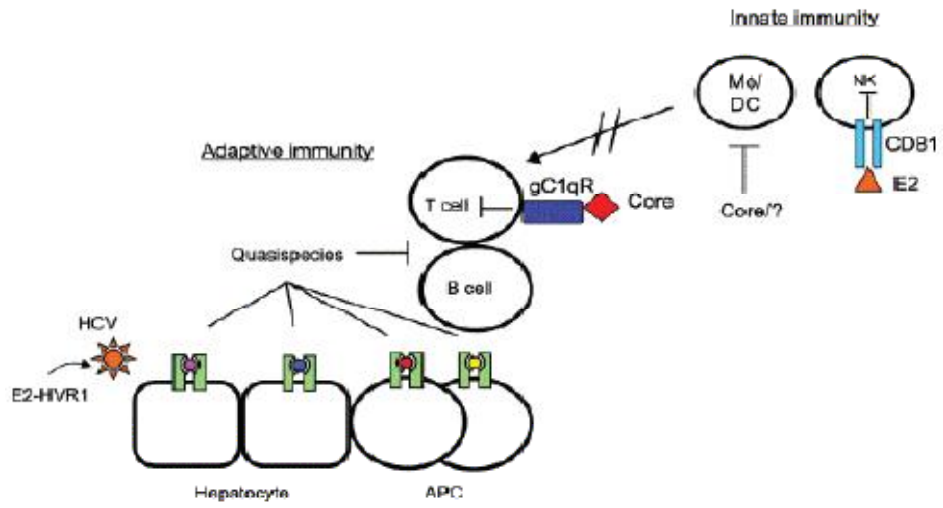
L'activité (A0 à A3) et la fibrose (F0 à F4) sont quantifiées séparément.

	Activité (nécrose et inflammation)	Fibrose
Absente	A0	F0
Minime	A1	F1
Modérée	A2	F2
Sévère	A3	F3
Cirrhose		F4

**Annexe 7** : répartition des protéines virales (HVC) dans le RE. [116]



**Annexe 8** : Différents moyens qu'utilise le VHC pour échapper aux défenses immunitaires [116]



**Annexe 9** : Quelques définitions : [117]

Enquêtes de Cohortes :

- Principe : Constitution de 2 groupes de sujets : exposés et non-exposés au facteur étudié, puis l'on mesure la survenue de la maladie durant ce suivi.

	Malade	Non malade	
E+	a	b	a+b
E-	c	d	c+d
	a+c	b+d	

- Risque relatif :
  - force de l'association entre exposition et maladie
  - Rapport de l'Incidence chez les exposés et non exposés

$$RR = \frac{I_E}{I_{\bar{E}}} = \frac{\text{Prob}(M/E)}{\text{Prob}(M/\bar{E})} \quad RR = \frac{E^+}{E^-} = \frac{a}{c} \div \frac{b}{d} = \frac{a \cdot d}{b \cdot c}$$

- Interprétation : Mesure du rôle étiologique du facteur : la valeur neutre = 1
  - Si RR = 1, le facteur ne constitue pas un risque
  - Si RR > 1, le facteur constitue un risque
  - Si RR < 1, le facteur est protecteur

Enquêtes cas-témoins :

- Principe : Constitution de 2 groupes : sujets malades et indemnes de maladie et recherche d'exposition passée au(x) facteur(s) étudiés . On part de l'effet d'un facteur=la maladie (état de santé) et l'on mesure l'exposition potentielle à ce facteur :

Le nombre malades et non- malades fixé au départ : ce qui varie est la fréquence de(s) l'exposition(s) étudié(es)

On peut calculer et comparer le taux d'exposition au(x) facteur(s) chez les malades et les non malades : calcul de l'Odds Ratio

	Malade	Non malade	
E+	a	b	a+b
E-	c	d	c+d
	a+c	b+d	

- Odds ratio : OR

On ne peut calculer RR car on n'a P (M/E) et P(M/E) calculer P(E/M) et P(E/M) OR

maladie est rare (<1% dans la population)

d'interprétation que RR -valeur neutre=1 ; -NS si IC 95% contient 1

- On peut
- OR = RR si la
- Mêmes règles

$$OR = \frac{P_{E1}}{P_{E0}} = \frac{1-P_{E1}}{1-P_{E0}} = \frac{ad}{bc}$$

$P_{E1}$ =Probabilité d'être Exposés chez les malades  
 $P_{E0}$ = Probabilité d'être Exposés chez les non malades



# **BIBLIOGRAPHIE**

1. Benkhaldoun. L, Sadik. M, Nadir. S, Alaoui. R, Cherkaoui.  
A. Infection par le virus de l'hépatite B : physiopathologie et histoire naturelle.  
Cah Med. 2005 ; [84 (7) : 32-33].
2. F. Zoulim, A. Kay, P. Merle, C. Trépo.  
Virologie de l'hépatite B : EMC: Hépatologie [7-015-B-30].
3. Alexander G, Alsh K:  
Chronic viral hepatitis. Inter J Clinical Practice 2000; [54 (7): 450-56].
4. Philippe Halfon, Stanislas Pol, Marc Bourlière, Patrice Cacoub.  
Les génotypes du virus de l'hépatite B ,Implications cliniques  
,épidémiologiques et thérapeutiques .Gastroenterol Clin Biol 2002  
Masson,Paris ; [26 : 1005-1012].
5. Pol S, Dubois F, et al.  
Diagnostic et suivi virologiques des hépatites virales (à l'exclusion du  
dépistage en cas de dons de sang, d'organes ou de tissus). Agence Nationale  
d'Accréditation et d'Evaluation en Santé 2001 [p 1-65].
6. Chevaliez S, Pawolovsky JM.  
Dépistage et diagnostic des hépatites B et C. Rev Prat 2005 ; [55 : 615-623].
7. Bailly. F, Zoulim. F.  
Les hépatites chroniques B: histoire naturelle et traitements. Gastroenterol  
Clin Biol. 2002 ;[ 26 : 492-500] .
8. WHO.  
Weekly epidemiological recordRelevé épidémiologique hebdomadaire 2009; [  
84 : 405-420].

9. Catrice Maxime.

Thèse pour le doctorat en médecine Prévention de l'hépatite B dans les populations migrantes originales de zones de forte endémie : Afrique Subsaharienne et Asie, Chapitre IV La prévention de l'hépatite B ; [p38].

10. Pawlotsky JM (2002).

Le virus de l'hépatite C. Médecine/Sciences; [18: 303-314].

11. Cacoub P ; Ohayou V; Sekkat S; Dumont B ; Sbai A ; Lunel F ; Benslimane A ; Godeau P; Archane M.

Etude épidémiologique et virologique des infections par le virus de l'hépatite C au Maroc :Epidemiologic and virologic study of hepatitis C virus infection in Morocco. Gastroentérologie clinique et biologique ISSN 0399-8320 CODEN GCBIDC 2000, vol. 24, n°2 ; [ pp. 169-173].

12. Benouda A; Boujdiya Z; Ahid S; Abouqal R; Adnaoui M.

Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C au Maroc et évaluation des tests sérologiques de dépistage pour la prédiction de la virémie: Prevalence of hepatitis C virus infection in Morocco and serological tests assessment of detection for the viremia prediction. Pathologie et biologie ISSN 0369-8114 .2009, vol. 57, n°5 ; [ pp. 368-372 ] .

13. WHO.

weekly epidemiological Record 1997 ;[72 :pp 340-344 ] .

14. Raoult D.

Dictionnaire des maladies infectieuses .Ed .Elsevier paris 1998 ;[ pp388-389].

15. Dusheiko GM.

The natural course of chronic hepatitis C. Implications for clinical practice .J Viral Hepatitis 1998; [pp 9-12].

16. Zarski JP, Souvignet C.  
Physiopathologie de l'infection virale C. Gastroenterol.Clini. Biol .Masson,  
Paris (2002); [26: 154-162].
17. Realdi G,Alberti A,Rugge M,Rigoliam ,Tremolada F,Schivazappa L,Ruola.  
Long term follow up of acute and chronic non-A,non B post transfusion  
hepatitis :evidence of progression to liver cirrhosis.Gut 1982;[pp 270-275].
18. E. Lerebours, P. Marcellin, D. Dhumeaux.  
Traitement de l'hépatite C : avancées et consensus. Masson, Paris, 2002.  
Gastroentérologie clinique & biologique 2002; [ 26: 5-6].
19. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, Chang ET, Cole P, Mandel JS,  
Trichopoulos D.  
The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. Int J  
Cancer 2007; [ 120 Suppl 12:1-39].
20. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L.  
Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-  
analysis of case-control studies. Cancer Causes Control 2007 Dec; [18  
(10):1209-26].
21. Hennessy BT, Hanrahan EO, Daly PA.  
Non-Hodgkin lymphoma: an update. Lancet Oncol 2004 Jun;[5(6):341-53].
22. Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, Linet MS, Treseler PA, Clarke CA, Jack A,  
Cozen W, Maynadie M, Spinelli JJ, Costantini AS, Rudiger T, et al.  
Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research  
from the Pathology Working Group of the International Lymphoma  
Epidemiology Consortium (InterLymph). Blood 2007 Jul 15;[ 110 (2):695-  
708].
23. Galli M, Pioltelli P,Zehender G,Monteverde A.  
HVC and lymphomagenesis the Lancast1996;[348:p275].

24. Pozzato G, Mazzaro C, Santini GF, Burrone O.  
Hepatitis C and Non-Hodgkin's lymphoma; Leuk Lymphoma 1996; [22(1-2):pp53-60].
25. C. Fermé, O. Reman.  
Lymphome de Hodgkin de l'adulte .Encyclopédie Médico-chirurgicale(2004) [13-016-A-05].
26. Andrei Cucuianu, Mariana Patiu, Milena Duma, Carmen Armen, Basarab, Olga Soritau, Anca Bojan, Anca Vasilache NCA, Mihaela Mates and Ljubomir Petrov .  
Departments of Haematology, Pathology, and Immunology, 'Ion Chiricuta' Cancer Institute, Cluj-Napoca, Romania. Hepatitis B and C virus infection in Romanian non-Hodgkin's lymphoma patients. British Journal of Haematology, 1999; [107, 353 -356].
27. Jee Hyun Kim, Yung-Jue Bang, Byung Joo Park, Taiwoo Yoo, Chul Woo Kim, Tae-You Kim, Dae Seog Heo, Hyo-Suk Lee, and Noe Kyeong Kim.  
Hepatitis B Virus Infection and B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in a Hepatitis B Endemic Area: A Case-control Study. Jpn. J. Cancer Res May 2002; [ 93, 471-477].
28. Luigino Dal Maso, Renato Talamini, Maurizio Montella, Marina Crovatto, Silvia Franceschi .  
Hepatitis b and c viruses and hodgkin lymphoma:A case-control study from northern and southern Italy. haematologica/the hematology journal | 2004; [89:(12)e141-e142].
29. Mehmet Sonmez, Ozlen Bektas, Mustafa Yilmaz, Ahmet Durmus, Elif Akdogan, Murat Topbas, Murat Erturk, Ercument Ovali, and Serdar Bedii Omay.  
The relation of lymphoma and hepatitis B Virus/Hepatitis C VIRUS Infections in the region of East Black SEA, TURKEY. Tumori 2007; [93: 536-539].



30. Musolino C,CampoS;Pollicino T,Squadrito G,Spatari G,Raimondo G.  
Evaluation of hepatitis B and C infections in patient with non Hodgkin's lymphoma and without liver disease;Haematologica 1996;[81(2):pp162-4].
31. Pierluigi Cocco, Giovanna Piras , Maria Monne , Antonella, Uras Attilio Gabbas, Maria G. Ennas, Angelo Palmas , Marco Murineddu ,Stefania Collu ,Massimo Melis ,Marco Rais, Pierfelice Todde ,Maria G. Cabras , Emanuele Angelucci , Giovannino Massarelli , Alexandra Nieters.  
Risk of malignant lymphoma following viral hepatitis infection . Int J Hematol. 2008 Jun; [87 (5) :474-83].
32. Syed Riaz Mehdi, Abdul Rahman Al Ajlan.  
Hepatitis B&C virus infection in cases of Non-Hodgkin's lymphoma in Saudi Arabia. Turk J Hematol Oct 2006; [23:200-204 ].
33. Marianne Ulcickas Yood, Charles P. Quesenberry, Jr., Dianlin Guo, Cary Caldwell, Karen Wells, Jun Shan,Lynn Sanders, Mary Lou Skovron, Uchenna Iloeje, and M. Michele Manos.  
Incidence of Non-Hodgkin's Lymphoma Among Individuals with Chronic Hepatitis B Virus Infection. HEPATOLOGY, July 2007; [Volume 46 Issue 1, Pages 1 - 284].
34. Abu Al-Ola AL-Ghiti, Tudor Arbanas, Mircea Diculescu, P.  
Epidemiological characteristics of Hepatitis C and B viral infection in patients with lymphoproliferations sustain their role in lymphomagenesis. A Journal of Clinical Medicine2006;[Volume1 N°.4].
35. Fabrizio Marcucci ,Alfonso Mele,Enea Spada,Angela Candido,Elvira Bianco,Alessandro Pulsoni,Paola Chionne,Elisabetta Madonna,Rodolfo Cotichin,iAnna Barbui,Amalia De Renzo,Fausto Dore,Emilio Iannitto ,Vincenzo Liso,Bruno Martino,Marco Montanaro,Livio Pagano,Pellegrino Musto,Maria Rapicetta .  
High prevalence of hepatitis B virus infection in B-cell non-Hodgkin's lymphoma: Haematologica 2006;[ 91:554-557]

36. Mele A, Pulsoni A, Bianco E, Musto P, Szklo A, Sanpaolo MG, Iannitto E, De Renzo A, Martino B, Liso V, Andrizzi C, Pusterla S, et al.  
Hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin lymphomas: an Italian multicenter case-control study. *Blood* 2003;[102:996 –9].
37. P. Hausfater, P. Cacoub, Y. Sterkers, V. Thibault, Z. Amoura, L. Nguyen, P. Ghillani, V. Leblond, and J.C. Piette.  
Hepatitis C Virus Infection and Lymphoproliferative Diseases: Prospective Study on 1,576 Patients in France. *American Journal of Hematology* (2001); [ 67:168–171 ].
38. Bronowicki J-P, Bineau C, Feugier P, Hermine O, Brousse N, Oberti F, Rousselet MC, Dharancy S, Gaulard P, Flejou JF, Cazals-Hatem D, Labouyrie E.  
Primary lymphoma of the liver: clinical pathological features and relationship with HCV infection in French patients. *Hepatology* 2003; [37:781–7].
39. Seve Pascal ; Renaudier Philippe ; Sasco Annie J ; Dumontet Charles ; Salles Gilles ; Coiffier Bertrand ; Zoulim Fabien ; Broussolle Christiane ; Trepo Christian . Hepatitis C virus infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma: a cross-sectional study in Lyon, France. *European journal of gastroenterology & hepatology* 2004, vol. 16, n°12; [pp. 1361-1365].
40. Zuckerman E, Zuckerman T , Levine AM, Douer D, Gutekunst K , Mizokami M, Quian DG, Velankar M, Nathwani BN, Fong TL.  
Hépatitits C virus infection in patients with B –cell non Hodgkinien lymphoma . *Ann Intern Med* 1997;[127:pp 423–28].
41. Thomas P. Giordano, , Louise Henderson, Ola Landgren, Elizabeth Y. Chiao, Jennifer R. Kramer, Hashem El-Serag, Eric A. Engels.  
Risk of Non-Hodgkin Lymphoma and Lymphoproliferative Precursor Diseases in US Veterans With Hepatitis C Virus, 2010 *JAMA*, May 9, 2007; [Vol 297, No. 18].

42. Izumi T, Sasaki R, Tsunoda S, Akutsu M, Okamoto H, Miura Y.  
Malignancy and hepatitis C virus infection. *Leukemia* , 1997;[11:p 516-18].
43. Yasuharu Imai, Masahiko Ohsawa, Hiden Tanaka, Shinji Tamura, Hiroyuki Sugawara, Jun Kuyama, Kazuto Fukada, Takashi Yonezawa, Yujimats Zawa.  
High Prevalence of HCV Infection in Patients With B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma: Comparison With Birth Cohort- and Sex-Matched Blood Donors in a Japanese Population; *Hepatology*, April 2002;[ Volume 35 Issue 4, Pages 974 - 976].
44. Karen D Cowgill, Christopher A Loffredo, Soheir Abdel-Latif Eissa, Nadia Mokhtar, Mohamed Abdel-Hamid, Ahmed Fahmy , G Thomas Strickland.  
Case-control study of non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection in Egypt. *International Journal of Epidemiology* 2004;[33:1034-1039].
45. K. Ennibi, D Bechade .M. Rabhi , G. Coutant , F. Toloune, J. Desrame , M- I. Archane, J-P. Algayres.  
Lymphomes non Hodgkiniens et infection par le virus de l'hépatite C. *La revue de med int* 24(2003) ; [452-458].
46. Brind AM, Watson JP, Burt A, Kestevan P, Wallis J, Proctor SJ, Bassendine MF.  
Non-Hodgkin's lymphoma and hepatitis C virus infection. *Leuk Lymphoma* 1996; [21:127-30].
47. Ferri C, Caracciolo F, Zignego AL, La Civita L, Monti M, Longobardo G, , Lombardini F, Greco F, Capochiani E, Mazzoni A.  
Hepatitis virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1994; [88:392- 4].
48. Cavanna L, Sbolli G, Tanzi E, et al.  
High prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patient with lymphoproliferative disorders .*Haematologica* 1995;[80:pp 486-87].

49. Mazzaro C,Zagonel V,Monfardini S,Tulissi P,Pussini F,Fanni M,Sorio R,Bortolus R,Crovatto M,Santini G.  
Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas ;British J Hematology 1996;[pp 544-50].
50. Musto P, Dell'Olio M, Carotenuto M, Mangia A, Andriulli A.  
Hepatitis C virus infection: a new bridge between hematologists and Gastroenterologists ,Blood 1996;[88:752-3].
51. Pioltelli P, Zehender G, Monti G, Monteverde A, Galli M.  
HCV and non-Hodgkin lymphoma. Lancet 1996;[347;624 -5].
52. Pozzato G,Mazzaro C,Santini GF,Burrone O .  
Hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphomas .Leuk Lymphoma 1996;[22(1-2):pp 53-60].
53. Pivetti S, Novarino A, Merico F, Bertero MT, Brunetto MR, Bonino F, Caligaris-Cappio F.  
High prevalence of autoimmune phenomena in hepatitis C virus antibody positive patients with lymphoproliferative and connective tissue disorders. Br J Haematol 1996;[95:204 -11].
54. Zignego AL,Ferri C,Giannini C,et al.  
HCV and VGV infection in B-cell non-Hodgkin's lymphomas patients .Hepatology 1996; [24: 377A] .
55. Silvestri ,Barillari G,Monti G,Monteverde A, Galli M.  
HCV among cryoglobulinemie and non- cryoglobulinemie B-cell Hodgkin's lymphomas.Haematologica 1997;[82.pp 314-17].

56. Luppi M, Longo G, Ferrari MG, Barozzi P, Marasca R, Morselli M, Valenti C, Mascia T, Vandelli L, Vallisa D, Cavanna L, Torelli G.  
Clinico-pathological characterization of hepatitis C virus-related B-cell non-Hodgkin's lymphomas without symptomatic cryoglobulinemia. *Ann Oncol* 1998; [9:495–8].
57. De Rosa G, Gobbo ML, De Renzo A, Notaro E, Garofalo S, Grimaldi M, Apuzzo A, Chiurazzi F, Picardi M, Matarazzo M, Rotoli B.  
High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders in Italy. *Am J Hematol* 1997;[55:77– 82].
58. Vallisa D, Berte R, Rocca A, Civardi G, Giangregorio F, Ferrari B, Sbolli G, Cavanna L. Association between hepatitis C virus and non-Hodgkin's lymphoma, and effects of viral infection on histologic subtype and clinical course. *Am J Med* 1999; [106:556–60].
59. Pioltelli P, Gargantini L, Cassi E, Santoleri L, Bellati G, Magliano EM, Morra E.  
Hepatitis C virus in non-Hodgkin's lymphoma: a reappraisal after a prospective case-control study of 300 patients. *Am J Hematol* 2000;[64:95–100].
60. Montella M, Crispo A, Frigeri F, Ronga D, Tridente V, De Marco M, Fabbrocini G, Spada O, Mettivier V, Tamburini M.  
HCV and tumors correlated with immune system: a case-control study in an area of hyperendemicity. *Leuk Res* 2001;[25:775– 81].
61. De Renzo A, Persico E, De Marino F, Di Giacomo Russo G, Notaro R, Di Grazia C, Picardi M, Santoro L, Torella R, Rotoli B, Persico M.  
High prevalence of Hepatitis G virus infection in Hodgkin's disease and B-cell lymphoproliferative disorders: absence of correlation with hepatitis C virus infection. *Haematologica* 2002;[87:714–8].

62. Guida M, D'Elia G, Benvestito S, Casamassima A, Micelli G, Quaranta M, Moschetta R, De Lena M, Lorusso V.  
Hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders. *Leukemia* 2002;[16:2162-75].
63. Domingo Morera JM, Romero Colas MS, Palomera Bernal L, CallenSevilla L, Guti ´errez Martinez M.  
Infeccion por el virus de la hepatitis C, crioglobulinemia y enfermedades linfoproliferativas. *Rev Clin Espanola* 2001;[201:53- 4].
64. Sanchez Ruiz AC, Yebra Bango M, Portero F, Pulla MP, Miralles Flores C, Espana Saz P.  
Prevalencia de infeccion por el virus de la hepatitis C en pacientes con linfomas no hodgkinianos. *Med Clin* 2001;[116:333- 4].
65. Tkoub EM, Haioun C, Pawlotsky JM, Dhumeaux D, Delchier JC.  
Chronic hepatitis C virus and gastric MALT lymphoma. *Blood* 1998;[ 91:360].
66. Bauduer F, Katsahian S, Blanchard Y, Oui B, Capdupuy C, Renoux M.  
Descriptive epidemiology of non-Hodgkin lymphomas in a southwestern French hematology center: absence of significant relationship with hepatitis C virus infection. *Hematol Cell Ther* 1999;41:191-3.
67. Germanidis G. ; Haioun C. ; Pourquier J. ; Gaulard P. ; Pawlotsky J.-M. ; Dhumeaux D; Reyes F.  
Hepatitis C Virus Infection in patients with Overt B-CELL non-Hodgkin'S lymphoma in a french center. *Blood* 1999, vol. 93 n°5; [pp. 1778-1779 ].
68. Ellenrieder V, Weidenbach H, Frickhofen N, Michel D, Pruemmer O, Klatt S, Bernas O, Mertens T, Adler G, Beckh K.  
HCV and HGV in B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *J Hepatol* 1998; [28:34 -9].

69. Genvresse I, Spath-Schwalbe E, Meisel H, Kaufmann O, Kruger DH, Possinger K. Primary hepatic or splenic diffuse large B-cell lymphoma and hepatitis C virus infection: a non-fortuitous association *Ann Hematol* 2000;[79:530 –2].
70. Hanley J, Jarvis L, Simmonds P, Parker A, Ludlam C. HCV and non-Hodgkin lymphoma. *Lancet* 1996;[347:1339].
71. McColl MD, Singer IO, Tait RC, McNeil RR, Cumming RLC, Hogg RB. The role of hepatitis C virus in the aetiology of non-Hodgkins lymphoma: a regional association, *Leuk Lymphoma* 1997;[26:127–30].
72. Singer IO, Cumming RLC, Hogg RB. Is hepatitis C associated with non-Hodgkin's lymphoma *Leuk Lymphoma* 1997;[26:633–4].
73. Thalen DJ, Raemaekers J, Galama J, Cooreman MP. Absence of hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 1997; [96:880 –1].
74. Kashyap A, Nademanee A, Molina A. Hepatitis C and B-cell lymphoma. *Ann Intern Med* 1998;[128:695].
75. King PD, Wilkes JD, Diaz-Arias AA. Hepatitis C virus infection in non-Hodgkin's lymphoma. *Clin Lab Haematol* 1998;[20:107–10].
76. Karavattathayil SJ, Kalkeri G, Liu HJ, Gaglio P, Garry RF, Krause JR, Dash S. Detection of hepatitis C virus RNA sequences in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Am J Clin Pathol* 2000;[113:391–8].
77. Engels EA, Chatterjee N, Cerhan JR, et al. Hepatitis C virus infection and non-Hodgkin lymphoma: results of the NCI-SEER multi-center case-control study. *Int J Cancer* 2004;[111:76 – 80].

78. Morton LM, Engels EA, Holford TR, et al.  
Hepatitis C virus and risk of non- Hodgkin lymphoma: a population-based case-control study among Connecticut women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; [13:425 – 30].
79. Collier JD, Zanke B, Moore M, Kessler G, Krajden M, Shepherd F, Heathcote J, No association between hepatitis C virus and B-cell non-Hodgkin's . *Lymphoma Hepathology* 1999;[92:pp766-73].
80. Shariff S, Yoshida EM, Gascoyne RD, Le N, Connors JM, Middleton PJ, Shenkier TN.  
Hepatitis C infection and B-cell non-Hodgkin's lymphoma in British Columbia: a cross-sectional analysis. *Ann Oncol* 1999;[10:961-4].
81. Chindamo KC, Spector N, Segadas JA, Pimenta G, Vanderborght B, Morais JC, Milito C, Moraes Coelho HS.  
Prevalence of hepatitis C infection in patients with non-Hodgkin's lymphomas. *Oncol Rep* 2002; [9:657-9].
82. José Iran costa Jr, Edmundo Pessoa de Almeida Lopes, Edmundo Pessoa, De Almeida Lopes .  
Hepatitis C virus antibody in patient with B-cell non -Hodgkin's lymphomas in Recife ;Brazil. *Journal of Chinese Clinical Medecine* Oct 2006;[ Vol 1 Num 5].
83. Izumi T, Sasaki R, Miura Y :Primary hepatosplenic lymphoma .  
Association with hepatitis C virus infection. *Blood*, 1996;[87:pp 5380-81].
84. Yoshikawa M, Imazu H, Ueda S, Tamagawa T, Yoneda S, Yamane Y, Takaya A, Fukui H, Nakano H.  
Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma: a report from Japan. *J Clin Gastroenterol* 1997; [25:713-4].



85. Ogino H, Satomura Y, Unoura M, Yoshida T, Oguri H, Kaneko S, Kobayashi K. Hepatitis B, C and G virus infection in patients with lymphoproliferative disorders. *Hepatol Res* 1999;[14:187-94].
86. Mizorogi F, Hiramoto J, Nozato A, Takekuma Y, Nagayama K, Tanaka T, Takagi K. Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin's lymphoma. *Intern Med* 2000;[39:112-7].
87. Kuniyoshi M, Nakamuta M, Sakai H, Ejoji M, Kinukawa N, Kotoh K, Fukutomi M, Yokota M, Nishi H, Iwamoto H, Uike N, Nishimura J, et al. Prevalence of hepatitis B or C virus infections in patients with non-Hodgkin's lymphoma. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; [16:215-9].
88. Hiroshi Iwata, Keitaro Matsuo, Kengo Takeuchi, Yukiko Kishi, Naoko Murashige, Masahiro Kami. High incidences of malignant lymphoma in patients infected with hepatitis B or hepatitis C virus. *haematologica* 2004;[ 89:368-370].
89. Raymond H. S. Liang, Anna S. F. Lok, C. L. Lai, T. K. Chan, David Todd and Edmond K. W. Chiu. Hepatitis B Infection in patients with lymphomas. *hematological oncology*(1990);[ vol. 8,261-270 ].
90. Feng Wang , Rui-hua Xu, Bing Han, Yan-xia Shi, Hui-yan Luo, Wen-qi Jiang, Tong-yu Lin, Hui-qiang Huang , Zhong-jun Xia, Zhong-zhen Guan . High Incidence of Hepatitis B Virus Infection in B-cell Subtype Non-Hodgkin Lymphoma Compared with other Cancers. 2007 American Cancer Society; [Volume 109 Issue 7, Pages 1360 - 1364].
91. Soon-Thye Lim , Gao Fei , Richard Quek , Lay-Cheng Lim , Lai-Heng Lee , Swee-Peng Yap , Susan Loong , Miriam Tao. The relationship of hepatitis B virus infection and non-Hodgkin's lymphoma and its impact on clinical characteristics and prognosis. *European Journal of Haematology* ;[Volume 79 Issue 2, Pages 132 - 137].

92. Akdogan M, Mert A, Tabak F, Ozdemir S, Sonsuz A, Senturk H.  
Hepatitis C infection in non-Hodgkin's lymphoma. Turk J Gastroenterol.  
1998;[1:73-5].
93. Timoragaoglu A, Colak D, Og'unc D, Karadogan I, Undar L.  
Hepatitis C virus association with non-Hodgkin's lymphoma. Haematologia  
1999;[29:301-4].
94. Yenice N , Güllük F , Arican N , Türkmen S . Yenice N, Güllük F, Arican N, S  
Türkmen.  
Prévalence du VHC chez Hodgkin et cas de lymphome non hodgkinien .Turk J  
Gastroenterol. 2003 Sep; [14 (3) :173-6].
95. Semra Paydas, Banu Kilic, Sinan Yavuz, Umut Disel, Kahraman  
Tanriverdi, Berksoy Sahin, and Refik Burgut.  
Anti-HCV and HCV-RNA Prevalence and Clinical .Correlations in Cases With  
Non-Hodgkin's Lymphoma. American Journal of Hematology (2003);[74:89-  
93].
96. Kaya H, Polat MF, Erdem F, Gundogdu M.  
Prevalence of hepatitis C virus and hepatitis G virus in patients with non-  
Hodgkin's lymphoma. Clin Lab Haem 2002;[24:107-10].
97. Harakati MS, Abualkhair OA, Al-Knawy BA.  
Hepatitis C virus infection in Saudi Arab patients with B-cell non-Hodgkin's  
lymphoma. Saudi Med J 2000;[21:755-8].
98. Vahap Okan , Mehmet Yilmaz, Aysen Bayram, Cem Kis, Sami Cifci , Hakan  
Buyukhatipoglu, Mustafa Pehlivan.  
Prevalence of hepatitis B and C viruses in patients with lymphoproliferative  
disorders. . Int J Hematol (2008) DOI 10.1007/s12; [85-008-0175-3].

99. Eva Negri, D'Anna Little, Mauro Boiocchi, Carlo La Vecchia, and Silvia Franceschi.  
B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma and Hepatitis C Virus Infection : A Systematic Review. *Int. J. Cancer* (2004); [111, 1-8].
100. Luigino Dal Maso and Silvia Franceschi.  
Hepatitis C Virus and Risk of Lymphoma and Other Lymphoid Neoplasms: A Meta-analysis of Epidemiologic Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;[15(11)].
101. Crolin Besson, Gilles Piraloux, Xavier Mariette, Francois Lefrère, Christian Brechot, Olivier Hermine.  
Lymphomes non Hodgkiniens et virus de l'hépatite C. *Revue Hematologie* :2000 ;[6 :156-63].
102. Christine Silvain.  
Virus de l'hépatite C et lymphome B non Hodgkinien ; *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; [28 :pp 510-511].
103. S.Kallel, M.Essid, S.Boujelbene, I. BenBrahim, S.Charty, S.Sassi, M.Azzouz.  
Lymphomes non Hodgkiniens de type B et infection chronique par le virus de l'hépatite C: une association non fortuite. *La Tunisie Medicale* 2007;[vol85(N° 08) :pp 697-701].
104. Michael A, Usha Kallemuchikkal, And Peter Gorev .  
Hepatitis C virus, Autoimmunity and Lymphoproliferation . *The Mount Sinai Journal of Medicine* . Phillippe Gaulard March 2000;[ Vol .67No .2].
105. He-Bin Fan, You-fu-Zhu, An-Shen Chen, Mu-Xiu-Zhou, Fu-Ming Yan, Xiao-Ju-Ma, Hao Zhou.  
B-cell clonality in the liver of hepatitis C virus -infected patients. *World Gastroenterol* 2009;[15(13):pp 1636-1640].

106. Anna Linda Zignego, Alessia Piluso, Carlo Giannini.  
HBV and HCV chronic infection: Autoimmune manifestations and lymphoproliferation. *Autoimmunity Reviews* 8 (2008) ; [107–111].
107. Y. Tsutsumi · J. Tanaka · T. Kawamura · T. Miura · H. Kanamori · S. Obara · M. Asaka · M. Imamura · N. Masauzi.  
Possible efficacy of lamivudine treatment to prevent hepatitis B virus reactivation due to rituximab therapy in a patient with non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* (2004) ;[83:58–60].
108. O.H. Al-Taie 7 H. Mörk 7 A.M. Gassel 7 M. Wilhelm B. Weissbrich, M. Scheurlen  
Prevention of hepatitis B flare-up during chemotherapy using lamivudine: case report and review of the literature. *Ann Hematol* (1999);[78:247–249].
109. Anne Thiot -Bidault, Jaata Benmansour , Olivier Lambotte, Caroline Besson , Rita Bou-Farah , Coralie Pallier , Catherine Buffet.  
Évolution fatale après réactivation d'une hépatite chronique virale B occulte dans les suites d'une chimiothérapie pour lymphome chez un malade porteur de l'anticorps anti-HBc isolé. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;[31:1028-1031].
110. Ann-Lii Cheng, Chao A. Hsiung, Ih-Jen Su, Pei-Jer Chen, Ming-Chih Chang, Chao-Jung Tsao, Woei-Yao Kao, Wu-Ching Uen, Chih-Hung Hsu, Hwei-Fan Tien, Tsu-Yi Chao, Li-Tzong Chen, and Jacqueline Whang-Peng.  
Representing the Lymphoma Committee of Taiwan Cooperative Oncology Group (TCOG): Steroid-Free Chemotherapy Decreases Risk of Hepatitis B Virus (HBV) Reactivation in HBV-Carriers With Lymphoma. *HEPATOLOGY*;[Vol. 37, No. 6, 2003].

111. Yu-Hong Li, Yi-Fu He, Wen-Qi Jiang, Fen-Hui Wang, Xu-Bin Lin, Li Zhang, Zhong-Jun Xia, Xiao-Fei Sun, Hui-Qiang Huang, Tong-Yu Lin, You-Jian He, Zhong-Zhen Guan.

Lamivudine Prophylaxis Reduces the Incidence and Severity of Hepatitis in Hepatitis B Virus Carriers who Receive Chemotherapy for Lymphoma. 2006 American Cancer Society DOI 10.1002/cncr.21701 Published online 8 February 2006 in Wiley Inter-Science; [Volume 106 Issue 6, Pages 1320 - 1325].

112. Hermine O, Lefrère F, Bronowicki J, Mariette X, Jondeau K, Eclache S, Saudreau V et al.

Regression of splenic lymphoma with villous lymphocytes after treatment of hepatitis C virus infection. *N Engl J Med* 2002;[347;89-94].

113. Philippe Gaulard.

Classification des LMNH. *Medecine thérapeutique, Revue : Lymphome non Hodgkinien* Mai 2000 ; [Vol 6, Num5, 343-52].

114. Catherine Chassagne-Clément, Jean-Yves Blay, Isabelle Treilleux, Catherine Sebban, Christophe Bergeron, Pierre Biron, Thierry Philip, Centre Léon-Bérard, 28, rue Laennec, 69008 Lyon.

LNH : Données actualisées. *Bulletin du cancer* Juin 1999; [vol 86, Num6].

**115. Georges Delsol.**

**Classification OMS 2008 des lymphomes, *Annales de pathologie* (2008)[ 28S, S20—S24]**

**116. Laurence Claveyrolas-Bouillet.**

**Auto-immunité associée au virus de l'hépatite C : mise en évidence et caractérisation moléculaires d'antigènes cibles. Université Joseph Fourier, Thèse pour l'obtention du Doctorat en biologie cellulaire 2006.**

117. Dr. F.Séguret.

Les principales enquêtes épidémiologiques observationnelles. 2e cycle MB6 Biostatistiques Epidémiologie RC – Enquêtes épidémiologiques observationnelles Faculté de Médecine Montpellier-Nîmes Année Universitaire 2009 - 2010