

**UNIVERSITE MOHAMMED V –RABAT–  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**ANNEE : 2016**

**THESE N° : 71**

**LÝMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS :  
ROLE PARTICULIER DU VIRUS EPSTEIN BARR  
THESE**

*Présentée et soutenue publiquement le .....*

**PAR :**

**Mr Mohamed ARJDALI**

Née le 07 Juin 1989 à Guelmim

**Pour L' Obtention du Doctorat en Pharmacie**

**MOTS CLES** : Lymphomes non hodgkinien – lymphome de Burkitt – Epstein barr virus –  
Lymphome folliculaire, Carcinome indifférencié du nasopharynx

**JURY**

**Mme S. EL HAMZAOUI**

Professeur de Microbiologie.

**Mme. M. NAZIH**

Professeur d'Hématologie.

**Mme S. TELLAL**

Professeur de Biochimie

**Mme H. KABBAJ**

Professeur de Microbiologie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إننا أنت العليم الحكيم

□ سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
الْعَظِيمِ





## UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

### FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

#### DOYENS HONORAIRES :

<b>1962 – 1969</b>	<b>: Professeur Abdelmalek FARAJ</b>
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013	: Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI

#### ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	: Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes</i>	Professeur Mohammed AHALLAT
<i>Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Taoufiq DAKKA
<i>Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Jamal TAOUFIK
<i>Secrétaire Général</i>	: Mr. El Hassane AHALLAT

#### 1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

##### PROFESSEURS :

##### Mai et Octobre 1981

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. TAOBANE Hamid*	Chirurgie Thoracique

##### Mai et Novembre 1982

Pr. BENOSMAN Abdellatif	Chirurgie Thoracique
-------------------------	----------------------

##### Novembre 1983

Pr. HAJJAJ Najia ép. HASSOUNI	Rhumatologie
-------------------------------	--------------

##### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <i>Clinique Royale</i>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

##### Novembre et Décembre 1985

Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
Pr. BENSALID Younes	Pathologie Chirurgicale
Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie

##### Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. AJANA Ali  
Pr. CHAHED OUAZZANI Houria  
Pr. EL YAACOUBI Moradh  
Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah  
Pr. LACHKAR Hassan  
Pr. YAHYAOUI Mohamed

**Décembre 1988**

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib  
Pr. DAFIRI Rachida  
Pr. HERMAS Mohamed

**Décembre 1989**

Pr. ADNAOUI Mohamed  
Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali\*  
Pr. CHAD Bouziane  
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

**Janvier et Novembre 1990**

Pr. CHKOFF Rachid  
Pr. HACHIM Mohammed\*  
Pr. KHARBACH Aïcha  
Pr. MANSOURI Fatima  
Pr. TAZI Saoud Anas

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

Pr. AL HAMANY Zaïtounia  
Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif  
Pr. BENSOUA Yahia  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZZAD Rachid  
Pr. CHABRAOUI Layachi  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. CHOKAIRI Omar  
Pr. KHATTAB Mohamed  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
Pr. TAOUFIK Jamal

**Décembre 1992**

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUA Adil  
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib  
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza  
Pr. CHRAIBI Chafiq  
Pr. DAOUDI Rajae  
Pr. DEHAYNI Mohamed\*  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya

Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie

Médecine Interne –**Doyen de la FMPR**  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie

Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation –**Doyen de la FMPO**  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Pédiatrie  
Pharmacologie –**Dir. du Centre National PV**  
Chimie thérapeutique

Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Neurochirurgie  
Cardiologie

Pr. GHAFIR Driss\*  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. TAGHY Ahmed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

**Mars 1994**

Pr. BENJAAFAR Nouredine  
Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. EL AOUAD Rajae  
Pr. EL BARDOUNI Ahmed  
Pr. EL HASSANI My Rachid  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. HADRI Larbi\*  
Pr. HASSAM Badredine  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. JELTHI Ahmed  
Pr. MAHFOUD Mustapha  
Pr. MOUDENE Ahmed\*  
Pr. RHRAB Brahim  
Pr. SENOUCI Karima

**Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. ABDELHAK M'barek  
Pr. BELAIDI Halima  
Pr. BRAHMI Rida Slimane  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHAMI Ilham  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. EL ABBADI Najia  
Pr. HANINE Ahmed\*  
Pr. JALIL Abdelouahed  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

**Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. CHAARI Jilali\*  
Pr. DIMOU M'barek\*  
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine\*  
Pr. EL MESNAOUI Abbes

Médecine Interne  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

Radiothérapie  
Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato-Orthopédie  
Radiologie  
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie – Orthopédie  
Traumatologie- Orthopédie **Inspecteur du SS**  
Gynécologie –Obstétrique  
Dermatologie

Urologie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie – Obstétrique  
Traumatologie – Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation – **Dir. HMIM**  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. HDA Abdelhamid\*  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

**Décembre 1996**

Pr. AMIL Touriya\*  
Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
Pr. MOHAMMADI Mohamed  
Pr. OUADGHIRI Mohamed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

**Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BEN SLIMANE Lounis  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. CHAOUIR Souad\*  
Pr. ERREIMI Naima  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. HAIMEUR Charki\*  
Pr. KADDOURI Nouredine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. OUAHABI Hamid\*  
Pr. TAOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

**Novembre 1998**

Pr. AFIFI RAJAA  
Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER RIHANI Hassan  
Pr. EZZAITOUNI Fatima  
Pr. LAZRAK Khalid \*  
Pr. BENKIRANE Majid\*  
Pr. KHATOURI ALI\*  
Pr. LABRAIMI Ahmed\*

Oto-Rhino-Laryngologie  
Cardiologie - **Directeur ERSM**  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Traumatologie-Orthopédie  
Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie-Obstétrique  
Urologie  
Neurologie  
Radiologie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neurologie  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie  
Neurologie - **Doyen Abulcassis**  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Traumatologie Orthopédie  
Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd  
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. ISMAILI Hassane\*  
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AIT OURHROUI Mohamed  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. HSSAIDA Rachid\*  
Pr. LAHLOU Abdou  
Pr. MAFTAH Mohamed\*  
Pr. MAHASSINI Najat  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae  
Pr. NASSIH Mohamed\*  
Pr. ROUIMI Abdelhadi\*

### **Décembre 2000**

Pr. ZOHAIR ABDELAH\*

### **Décembre 2001**

Pr. ABABOU Adil  
Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJLIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENAMOR Jouda  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. DAALI Mustapha\*  
Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
Pr. EL HIJRI Ahmed

Pneumophtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Traumatologie Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Neurologie

ORL

Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABBAJ Saad  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MIKDAME Mohammed\*  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

**Décembre 2002**

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
Pr. AMEUR Ahmed \*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef \*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. BICHA Mohamed Zakariya\*  
Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
Pr. EL HAOURI Mohamed \*  
Pr. EL MANSARI Omar\*  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. IKEN Ali  
Pr. JAAFAR Abdeloihab\*  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. LAGHMARI Mina  
Pr. MABROUK Hfid\*  
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*  
Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*  
Pr. NAITLHO Abdelhamid\*  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RACHID Khalid \*  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*

Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Pédiatrie  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie

Pr. RHOU Hakima  
Pr. SIAH Samir \*  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

**Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BOUGHALEM Mohamed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. JABOUIRIK Fatima  
Pr. KHABOUZE Samira  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. LEZREK Mohammed\*  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

**Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALAOUI Ahmed Essaid  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. AZIZ Nouredine\*  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina  
Pr. BENHALIMA Hanane  
Pr. BENYASS Aatif  
Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. EL HAMZAOUI Sakina\*  
Pr. HAJJI Leila  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. NIAMANE Radouane\*

Néphrologie  
Anesthésie Réanimation  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Gynécologie Obstétrique  
Traumatologie Orthopédie  
Urologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie (*mise en disponibilité*)  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Rhumatologie

Pr. RAGALA Abdelhak  
Pr. SBIHI Souad  
Pr. ZERAIDI Najia

**Décembre 2005**

Pr. CHANI Mohamed

**Avril 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. AKJOUJ Said\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BIYI Abdelhamid\*  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. ESSAMRI Wafaa  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. HANAFI Sidi Mohamed\*  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SEKKAT Fatima Zahra  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

**Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. ACHOUR Abdessamad\*  
Pr. AIT HOUSSA Mahdi\*  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AMMAR Haddou\*  
Pr. AOUMI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Gynécologie Obstétrique  
Histo-Embryologie Cytogénétique  
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie  
Radiologie  
Hématologie  
O.R.L  
Biophysique  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale  
Pneumo phtisiologie  
Chirurgie générale  
Chirurgie cardio vasculaire  
Traumatologie orthopédie  
ORL  
Parasitologie  
Anesthésie réanimation  
Biochimie-chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie

Pr. CHARKAOUI Naoual\*  
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader\*  
Pr. ELABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid  
Pr. EL OMARI Fatima  
Pr. GANA Rachid  
Pr. GHARIB Noureddine  
Pr. HADADI Khalid\*  
Pr. ICHOU Mohamed\*  
Pr. ISMAILI Nadia  
Pr. KEBDANI Tayeb  
Pr. LALAOUI SALIM Jaafar\*  
Pr. LOUZI Lhoussain\*  
Pr. MADANI Naoufel  
Pr. MAHI Mohamed\*  
Pr. MARC Karima  
Pr. MASRAR Azlarab  
Pr. MOUTAJ Redouane \*  
Pr. MRABET Mustapha\*  
Pr. MRANI Saad\*  
Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
Pr. RABHI Monsef\*  
Pr. RADOUANE Bouchaib\*  
Pr. SEFFAR Myriame  
Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
Pr. SIFAT Hassan\*  
Pr. TABERKANET Mustafa\*  
Pr. TACHFOUTI Samira  
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
Pr. TANANE Mansour\*  
Pr. TLIGUI Houssain  
Pr. TOUATI Zakia

#### **Décembre 2007**

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

#### **Décembre 2008**

Pr ZOUBIR Mohamed\*  
Pr TAHIRI My El Hassan\*

#### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
Pr. AGDR Aomar\*  
Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia  
Pr. AKHADDAR Ali\*  
Pr. ALLALI Nazik  
Pr. AMAHZOUNE Brahim\*  
Pr. AMINE Bouchra  
Pr. ARKHA Yassir  
Pr. AZENDOUR Hicham\*

Pharmacie galénique  
Chirurgie générale  
Chirurgie générale  
Anesthésie réanimation  
Psychiatrie  
Neuro chirurgie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Radiothérapie  
Oncologie médicale  
Dermatologie  
Radiothérapie  
Anesthésie réanimation  
Microbiologie  
Réanimation médicale  
Radiologie  
Pneumo phtisiologie  
Hématologique  
Parasitologie  
Médecine préventive santé publique et hygiène  
Virologie  
Biochimie-chimie  
Médecine interne  
Radiologie  
Microbiologie  
Microbiologie  
Radiothérapie  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Ophtalmologie  
Chirurgie générale  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale

Médecine interne  
Pédiatre  
Chirurgie Générale  
Neurologie  
Neuro-chirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Rhumatologie  
Neuro-chirurgie  
Anesthésie Réanimation

Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
Pr. BJIJOU Younes  
Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
Pr. BOUI Mohammed\*  
Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
Pr. CHAKOUR Mohammed \*  
Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
Pr. DOGHMI Kamal\*  
Pr. EL MALKI Hadj Omar  
Pr. EL OUENASS Mostapha\*  
Pr. ENNIBI Khalid\*  
Pr. FATHI Khalid  
Pr. HASSIKOU Hasna \*  
Pr. KABBAJ Nawal  
Pr. KABIRI Meryem  
Pr. KARBOUBI Lamy  
Pr. L'KASSIMI Hachemi\*  
Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
Pr. MARMADÉ Lahcen  
Pr. MESKINI Toufik  
Pr. MESSAOUDI Nezhah \*  
Pr. MSSROURI Rahal  
Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani \*  
Pr. ZOUHAIR Said\*

Anesthésie Réanimation  
Anatomie  
Biochimie-chimie  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédique  
Hématologie biologique  
Chirurgie vasculaire périphérique  
Hématologie clinique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Médecine interne  
Gynécologie obstétrique  
Rhumatologie  
Gastro-entérologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie  
Microbiologie  
Chimie Thérapeutique  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Pédiatrie  
Hématologie biologique  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-phtisiologie  
Microbiologie

**PROFESSEURS AGREGES :**

**Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. BOUAITY Brahim\*  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DARBI Abdellatif\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. LEZREK Mounir  
Pr. MALIH Mohamed\*  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*

Anesthésie réanimation  
Médecine interne  
Physiologie  
ORL  
Microbiologie  
Médecine aéronautique  
Biochimie chimie  
Radiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie plastique et réparatrice  
Urologie  
Gastro entérologie  
Anatomie pathologique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie générale

Pr. NAZIH Mouna\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

**Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BELAIZI Mohamed\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL KHATTABI Abdessadek\*  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed  
Pr. MEHSSANI Jamal\*  
Pr. RAISSOUNI Maha\*

**Février 2013**

Pr. AHID Samir  
Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOUR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENNANA Ahmed\*  
Pr. BENSEFFAJ Nadia  
Pr. BENSNGHIR Mustapha\*  
Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
Pr. BOUATIA Mustapha  
Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub  
Pr. CHAIB Ali\*  
Pr. DENDANE Tarek  
Pr. DINI Nouzha\*  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
Pr. ELFATEMI Nizare  
Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
Pr. EL HARTI Jaouad  
Pr. EL JOUDI Rachid\*  
Pr. EL KABABRI Maria  
Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
Pr. EL KHLouFI Samir  
Pr. EL KORAICHI Alae  
Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
Pr. ERREGUIG Laila

Hématologie  
Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Traumatologie Orthopédique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie pathologique  
Psychiatrie  
Cardiologie

Pharmacologie – Chimie  
Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Informatique Pharmaceutique  
Immunologie  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chimie Analytique  
Traumatologie Orthopédie  
Anatomie  
Cardiologie  
Réanimation Médicale  
Pédiatrie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Neuro-Chirurgie  
Médecine Nucléaire  
Chimie Thérapeutique  
Toxicologie  
Pédiatrie  
Anatomie Pathologie  
Anatomie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Physiologie

Pr. FIKRI Meryim  
Pr. GHANIMI Zineb  
Pr. GHFIR Imade  
Pr. IMANE Zineb  
Pr. IRAQI Hind  
Pr. KABBAJ Hakima  
Pr. KADIRI Mohamed\*  
Pr. LATIB Rachida  
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
Pr. MEDDAH Bouchra  
Pr. MELHAOUI Adyl  
Pr. MRABTI Hind  
Pr. NEJJARI Rachid  
Pr. OUBEJJA Houda  
Pr. OUKABLI Mohamed\*  
Pr. RAHALI Younes  
Pr. RATBI Ilham  
Pr. RAHMANI Mounia  
Pr. REDA Karim\*  
Pr. REGRAGUI Wafa  
Pr. RKAIN Hanan  
Pr. ROSTOM Samira  
Pr. ROUAS Lamiaa  
Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
Pr. SALIHOUN Mouna  
Pr. SAYAH Rochde  
Pr. SEDDIK Hassan\*  
Pr. ZERHOUNI Hicham  
Pr. ZINE Ali\*

Radiologie  
Pédiatrie  
Médecine Nucléaire  
Pédiatrie  
Endocrinologie et maladies métaboliques  
Microbiologie  
Psychiatrie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Pharmacologie  
Neuro-chirurgie  
Oncologie Médicale  
Pharmacognosie  
Chirurgie Pédiatrique  
Anatomie Pathologique  
Pharmacie Galénique  
Génétique  
Neurologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Physiologie  
Rhumatologie  
Anatomie Pathologique  
Gastro-Entérologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Traumatologie Orthopédie

#### **Avril 2013**

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim\*  
Pr. GHOUNDALE Omar\*  
Pr. ZYANI Mohammad\*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Urologie  
Médecine Interne

**\*Enseignants Militaires**

## 2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. BARKYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootechnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

*Mise à jour le 09/01/2015 par le*

*Service des Ressources Humaines*

- 9 JAN 2015





*Je dédie cette thèse ...*

# *A LA MEMOIRE DE MON PÈRE*

*Jamaa ARJALI*

*Avec lequel je n'aurais pas le plaisir de partagé cet événement  
mais qui est et qui demeurera dans mon cœur  
et à jamais.*

*J'espère que je saurai à la hauteur des valeurs que tu as semé en  
nous.*

## *A MA CHERE MAMAN, Aicha BAZZI*

*A la plus douce des mamans.*

*Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'une grande aide pour  
mener à bien mes études.*

*Tu as été très patiente, tu as passé de longues nuits et vécu des  
moments d'angoisse pendant toutes mes années d'études, tu m'as  
comblée avec ta tendresse et tes sacrifices.*

*Puisse Dieu t'accorder santé et longue vie.*

*A MES CHERS FRÈRES ET SOEURS*

*Jalal, Najat, Fatma Zahra, Zineb, ABdelghafour, Youssef*

*Merci pour vos encouragements et votre compréhension.*

*Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mes sentiments et mon respect pour vous.*

*Je vous souhaite tout le bonheur du monde.*

*A MES TRÈS CHERES TANTES,*

*TOUS MES COUSINS ET COUSINES,*

*Je n'oublierai jamais votre amour et attention envers moi.*

*Je vous dédie tous ce travail en signe de mon amour pour vous.*

*A TOUS MES AMIS,*

*Je n'oublierai jamais les bons moments passés ensemble et les beaux souvenirs partagés des années d'études.*

*Je vous souhaite plein de bonheur et que notre amitié dure toujours.*

*A toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail, Veillez accepter tous mes remerciements et gratitude.*

# *REMERCIEMENTS*

**A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE**

Madame le Professeur Sakina EL HAMZAOUI

Professeur de Microbiologie

Nous vous remercions pour le privilège que vous nous  
avez accordé en acceptant de présider le jury de cette  
thèse.

Votre accueil, votre gentillesse et votre assistance m'ont  
beaucoup touché.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de notre  
respect et de notre haute considération.

# **A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE**

Madame le Professeur Mona NAZIH Professeur  
d'Hématologie

Les mots ne sauront exprimer la grande estime que j'ai pour vous.

Ce fut un plaisir et un immense honneur pour moi d'avoir pu travailler à vos côtés et bénéficier de votre expérience.

Votre accueil et votre disponibilité, malgré vos charges professionnelles, m'ont profondément touché.

Vous m'aviez aidé minutieusement avec compétence, amabilité et patience.

Veillez accepter, Madame, l'expression de ma profonde reconnaissance et mes sincères remerciements, pour votre soutien, vos encouragements et conseils, tout le long de ce travail.

Votre gentillesse, votre modestie et vos qualités humaines n'ont d'égal que votre compétence ; et sans compliments, je peux témoigner de votre sérieux, honnêteté, responsabilité et accomplissement de travail.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**

Madame le Professeur Saida TELLAL Professeur de  
Biochimie

Nous vous remercions vivement d'avoir accepté sans réserve de siéger  
parmi le jury de notre thèse.

Votre humanisme, votre spontanéité et votre gentillesse ne sont un  
secret pour personne.

Veuillez accepter, Madame, l'expression de ma grande admiration et  
mes sincères respects.

## **A NOTRE MAITRE ET JUGE DE THESE**

Mme Hakima KABBAJ Professeur de Microbiologie.

Je n'ai pas eu l'occasion de vous avoir comme professeur durant mon cursus, mais les nombreux éloges entendus en votre faveur,

font que c'est pour moi un immense honneur

de vous voir accepter de siéger dans notre jury avec autant de spontanéité.

Soyez assuré de notre fidèle respect et de notre profonde gratitude

# *Table des illustrations*

## **TABLEAUX:**

Tableau 1: Phénotype des cellules tumorales des principales variétés de lymphomes. ....	32
Tableau 2: Principaux marqueurs phénotypiques utilisés en routine .....	38
Tableau 3: Principaux anticorps utilisés pour l'étude phénotypique des lymphomes. ....	41
Tableau 4: Version actualisée de la classification de Kiel en 1988. ....	44
Tableau 5: Groupes cliniques des lymphomes selon le Professeur Longo. ....	46
Tableau 8: Comparaison des LNH avec les autres pays, RCRC, 2004.....	53
Tableau 9: Incidence et mortalité du lymphome non Hodgkinien au Maroc/sexe,.....	56
Tableau 10: Principales anomalies génétiques associées aux LMNH. ....	64
Tableau 11: Pourcentages des formes ganglionnaires et extra ganglionnaire.....	76
Tableau 12: Echelle d'activité de « Eastern Cooperative Oncology Group » (ECOG)[124] ....	77
Tableau 13: Classification d'ANN ARBOR[145]. ....	50
Tableau 14: Les gènes viraux du virus d'Epstein-Barr et leurs homologues humains. ....	86
Tableau 15: Les protéines du virus d'Epstein-Barr et leurs fonctions. ....	95
Tableau 16: Principaux profils sérologiques EBV.....	101

## **FIGURES:**

Figure 1 : Le système lymphatique .....	17
Figure 2: Schéma d'un ganglion lymphatique. ....	20
Figure 3: Schéma simplifié de la structure tissulaire des amygdales .....	22
Figure 4: Schéma simplifié représentant la structure tissulaire de la Plaque de Peyer .....	22
Figure 5: Ontogénie des lymphocytes B et mise en place des marqueurs. ....	30
Figure 6: Place des lymphomes dans la différenciation lymphocytaire B. ....	31
Figure 7: Ontogénie des lymphocytes T et mise en place des marqueurs.....	35
Figure 8: Accroissement de l'incidence des LNH aux USA .....	53
Figure 9: Incidence des lymphomes en fonction de l'âge, sexe et de la race aux USA.....	54
Figure 10: Les stades de la classification d'ANN ARBOR .....	49
Figure 11: Génome linéarisé du virus d'Epstein-Barr. ....	87
Figure 12: Génome circularisé du virus d'Epstein-Barr. ....	87
Figure 13: Cycle de vie du virus d'Epstein-Barr.....	89
Figure 14: Modèle d'infection du virus d'Epstein-Barr.....	90
Figure 15: Modèle d'infection expliquant la production et le relargage des virions. ....	91
Figure 16: Latences et cycle de réplication du virus d'Epstein-Barr. ....	97
Figure 17: Cinétique des anticorps anti-EBV dans le sérum. ....	102
Figure 18: Les hypothétiques étapes de la vie du virus EBV menant à des tumeurs.....	109
Figure 19 : Répartition géographique du lymphome de Burkitt en Afrique. ....	111

## **PHOTOGRAPHIES:**

Photographie 1: Radiographie pulmonaire de face qui montre un élargissement du médiastin.....	80
Photographie 2: Particules virales immatures d'EBV dans les débris de cellules infectées.....	84
Photographie 3: Virion mature d'EBV.....	85
Photographie 4: Vue par microscope électronique de trois virions immatures .....	85
Photographie 5: Lymphoblaste contenant des particules virales.....	100

## *Liste des abréviations*

2,4-D	Acide 2,4-Dichlorophénoxyacétique.
AcMo	Anticorps Monoclonal.
ADN	Acide DésoxyriboNucléique.
AFIP	Armed Forces Institutes of Pathology.
AcPo	Anticorps Polyclonal.
ALK	Anaplastic Lymphoma Kinase.
ARN	Acide RiboNucléique.
ATLL	Adult T-cell Leukemia/Lymphoma.
BoLV	Bovine Leukaemia Virus.
CD	Cluster of Differentiation.
CFU-S	Colony Forming Units-Spleen.
CLL	Chronic Lymphocytic Leukaemia.
EA	Early Antigen.
EBER	Epstein-Barr Encoded small RNA.
EBNA	Epstein-Barr Nuclear Antigen.
EBV	Epstein-Barr Virus.
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay.
FeLV	Feline Leukaemia Virus.
gp	Glycoprotéine.
HHV-8	Human Herpesvirus type 8.
HLA	Human Leukocyte Antigen.
HTLV-1	Human T-cell Lymphotropic Virus type 1.
IFN	Interféron.
Ig	Immunoglobuline.
Igc	Immunoglobuline cytoplasmique.
Igs	Immunoglobuline de surface.
IGF	Insuline-like Growth factor.

IL	Interleukine.
ILSG	International Lymphoma Study Group.
Interlymph	the International Lymphoma Epidemiology Consortium.
IR	Internal Repeat.
KIR	Killer Inhibitory Receptor.
LCA	Leukocyte Common Antigen.
LM	Lymphome Malin.
LMNHs	Lymphomes Malins Non Hodgkiniens.
LMP	Latent Membran Protein.
MA	Membran Antigen.
MALT	Mucosa-Associated Lymphoid Tissue.
MuLV	Murine Leukaemia Virus.
NASBA	Nucleic Acid Sequence-based Amplification.
NK	Natural Killer.
NPM	Nucléophosmine.
OMS	Organisation Mondiale de la Santé.
OR	Odds Ratio.
OriP	Origine de Réplication Latente
OriLyt	Origine de Réplication Lytique.
PCR	Polymerase Chain Reaction.
PRR	Pattern recognition receptor ;
PLL	ProLymphocytic Lymphoma.
REAL	Revised European-American Lymphoma.
RT	Reverse Transcriptase.
SIDA	Syndrome d'ImmunoDéficience Acquise.
SV-40	Simian Virus type 40.
SLL	Small Lymphocytic Lymphoma.
TCR	T-Cell Receptor.
Tdt	Terminal Deoxynucleotidyl Transferase.
TPA	12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate.
TR	Terminal Repeat.
U1 à U5	Séquence unique du génome du virus d'Epstein-Barr.
VCA	Virus Capsid Antigen.
VIH	Virus de l'Immunodéficience Humaine.
OMS	Organisation Mondiale de Santé
ZEBRA	Z-Epstein Barr Replication Activator

# Table des matières

---

TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	13
LISTE DES ABRÉVIATIONS .....	14
INTRODUCTION.....	15
<b>CHAPITRE I : STRUCTURE ET ORGANISATION GÉNÉRALE DU SYSTÈME IMMUNITAIRE .....</b>	<b>16</b>
<b>1. LES ORGANES ET TISSUS LYMPHOÏDE : .....</b>	<b>16</b>
<b>1.1. Les organes lymphoïdes centraux.....</b>	<b>16</b>
1.1.1. Thymus.....	16
1.1.2. Moelle osseuse.....	18
<b>1.2. Les organes lymphoïdes périphériques.....</b>	<b>18</b>
1.2.1. Les ganglions lymphatiques .....	18
1.2.2. La rate : .....	20
1.2.3. Les amygdales .....	21
1.2.4. Les plaques de Peyer.....	22
<b>2. LES CELLULES DU SYSTEME IMMUNITAIRE .....</b>	<b>23</b>
<b>2.1. Les cellules de la réponse immunitaire innée .....</b>	<b>23</b>
2.1.1. Les phagocytes .....	23
2.1.1.1. Le monocyte.....	23
2.1.1.2. Le macrophage.....	23
2.1.1.3. La Cellule dendritique. ....	24
2.1.1.4. Les Polynucléaires ou Granulocytes.....	24
2.1.2. La cellule NK (pour « Natural Killer ») .....	25
2.1.3. Le mastocyte .....	25
<b>2.2. Les cellules de la réponse immunitaire adaptative.....</b>	<b>26</b>
2.2.1. Les lymphocytes B.....	26
2.2.2. Les lymphocytes T .....	26
<b>CHAPITRE II : LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS .....</b>	<b>27</b>
<b>1. CLASSIFICATION DES LMNHS .....</b>	<b>27</b>
<b>1.1. BASE DES CLASSIFICATIONS .....</b>	<b>27</b>
1.1.1. Histogenèse.....	27
1.1.1.1. Ontogénie des cellules B normales.....	27
1.1.1.2. Modifications morphologiques des LB Ilaire après stimulation antigénique .....	28
1.1.1.3. Ontogénie des cellules T normales .....	32
1.1.1.4. Modifications morphologiques des LT Ilaire après stimulation antigénique .....	34
1.1.2. Morphologie.....	34
1.1.3. Immunophenotype .....	36

1.1.4.	Biologie moléculaire.....	41
1.1.5.	Cytogénétique.....	42
<b>1.2.</b>	<b>OBJECTIF ET INTERET DES CLASSIFICATIONS .....</b>	<b>42</b>
<b>1.3.</b>	<b>HISTORIQUE DES CLASSIFICATIONS .....</b>	<b>43</b>
<b>1.4.</b>	<b>LES CLASSIFICATIONS REAL ET OMS .....</b>	<b>44</b>
<b>1.5.</b>	<b>STADIFICATION : .....</b>	<b>49</b>
<b>2.</b>	<b>EPIDEMIOLOGIE DES LMNHS .....</b>	<b>52</b>
2.1.	Incidence et frequence : .....	52
2.2.	L'âge : .....	54
2.3.	Cas particulier de l'enfant.....	55
2.4.	Le sexe : .....	55
2.5.	Comparaison de l'incidence au Maroc avec celle d'autres pays (2002) :.....	56
<b>3.</b>	<b>ETIOLOGIE DES LMNHS. ....</b>	<b>57</b>
3.1.	<b>Conditions de vie. ....</b>	<b>57</b>
3.1.1.	Régime alimentaire. ....	57
3.1.2.	Données anthropomorphiques et activité physique. ....	59
3.1.3.	Tabac et alcool. ....	59
3.2.	<b>Consommation de drogues et de médicaments. ....</b>	<b>61</b>
3.2.1.	Les drogues. ....	61
3.2.2.	Les médicaments.....	61
3.2.2.1.	<i>Les traitements immunosuppresseurs. ....</i>	<i>61</i>
3.2.2.2.	<i>Autres médicaments. ....</i>	<i>62</i>
3.3.	<b>Caractères génétiques. ....</b>	<b>63</b>
3.4.	<b>Environnement. ....</b>	<b>65</b>
3.4.1.	Les pesticides. ....	65
3.4.2.	Pollution industrielle et utilisation de produits chimiques. ....	65
3.4.3.	Activité professionnelle.....	66
3.4.4.	Exposition aux radiations. ....	68
3.4.4.1.	<i>Radiations ionisantes. ....</i>	<i>68</i>
3.4.4.2.	<i>Radiations ultraviolettes. ....</i>	<i>68</i>
3.5.	<b>Associations avec d'autres maladies. ....</b>	<b>69</b>
3.5.1.	Les maladies à médiation immune. ....	69
3.5.2.	Lymphomes et allergies. ....	70
3.5.3.	Immunosuppression congénitale et lymphomes.....	71
3.5.4.	Autres maladies.....	72
3.5.4.1.	Cancers. ....	72
3.5.4.2.	Calculs biliaires. ....	72
3.5.4.3.	Maladie de Hodgkin.....	72
3.6.	<b>Etiologie infectieuse. ....</b>	<b>73</b>
3.6.1.	Le HTLV-1 (Human T-cell Lymphotropic virus type 1). ....	73
3.6.2.	Le virus d'Epstein Barr (EBV). ....	73
3.6.3.	Lymphomes et SIDA. ....	73

3.6.4.	Human HerpesVirus 8 (HHV-8).....	74
3.6.5.	Le virus de l'hépatite C.....	74
3.6.6.	Helicobacter pylori et autres bactéries.....	74
<b>4.</b>	<b>CARACTERISTIQUES CLINIQUES :</b> .....	<b>75</b>
4.1.	Circonstances de découverte :.....	75
4.2.	Répartition selon la localisation :.....	75
4.3.	Les signes généraux :.....	76
4.4.	Confirmation du diagnostic :.....	76
<b>5.</b>	<b>BILAN D'EXTENSION :</b> .....	<b>77</b>
5.1.	<b>Bilan clinique:</b> .....	<b>77</b>
5.2.	<b>Bilan biologique:</b> .....	<b>78</b>
5.2.1.	L'hémogramme:.....	78
5.2.2.	Electrophorèse des protéines:.....	78
5.2.3.	Dosage de la LDH:.....	78
5.2.4.	Bilan hépatique et rénal:.....	79
5.2.5.	Les sérologies virales:.....	79
5.3.	<b>Bilan radiologique:</b> .....	<b>79</b>
5.3.1.	Radiographie thoracique:.....	79
5.3.2.	La tomodensitométrie:.....	80
5.3.2.1.	<i>La tomodensitométrie thoracique:</i> .....	80
5.3.2.2.	<i>La tomodensitométrie abdominopelvien:</i> .....	81
5.3.3.	L'échographie abdominale:.....	81
5.4.	<b>La biopsie osteo-médullaire:</b> .....	<b>81</b>
<b>CHAPITRE III: EBV ET SON IMPLICATION DANS LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS.</b> .....		<b>82</b>
<b>1.</b>	<b>LA DECOUVERTE DU VIRUS D'EPSTEIN BARR.</b> .....	<b>82</b>
<b>2.</b>	<b>PRESENTATION DU VIRUS ET DE L'INFECTION VIRALE.</b> .....	<b>83</b>
2.1.	Caractéristiques générales du virus. ....	83
2.1.1.	Famille virale et épidémiologie.....	83
2.1.2.	Le virion.....	84
2.1.3.	Le Génome viral. ....	86
2.2.	Biologie de l'infection.....	88
2.3.	Primo-infection et cycle de latence de l'EBV. ....	92
2.4.	Le cycle de réplication de l'EBV.....	95
2.5.	La réponse immunitaire. ....	97
2.5.1.	La réponse immunitaire humorale.....	97
2.5.2.	La réponse immunitaire cellulaire.....	98
<b>3.</b>	<b>DIAGNOSTIC DE LA PRESENCE DU VIRUS.</b> .....	<b>99</b>
3.1.	Le diagnostic par microscopie électronique. ....	99
3.2.	Le diagnostic sérologique.....	100
3.3.	La recherche des antigènes.....	103
3.4.	Les méthodes de biologie moléculaire. ....	104

3.4.1.	L'hybridation in situ.....	104
3.4.2.	Les techniques de PCR. ....	105
3.4.3.	La technique NASBA.....	107
<b>4.</b>	<b>VIRUS D'EPSTEIN-BARR ET LYMPHOMES</b> .....	<b>108</b>
4.1.	Caractéristiques oncogéniques du virus. ....	108
4.2.	La mononucléose infectieuse.....	110
4.3.	Le lymphome de Burkitt.....	110
4.3.1.	Lymphome de Burkitt, EBV et paludisme.....	111
4.3.2.	Lymphome de Burkitt, EBV, tcl-1 et bcl-2. ....	113
4.4.	Les affections suivant l'immunocompétence du patient.....	114
4.4.1.	Chez les sujets immunocompétents. ....	114
4.4.2.	Chez les sujets présentant des désordres immunitaires.....	116
4.5.	Le carcinome indifférencié du nasopharynx. ....	118
4.6.	Le carcinome gastrique.....	120
<b>5.</b>	<b>TRAITEMENT DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS ASSOCIES A L'EBV</b> ....	<b>120</b>
5.1.	Traitement antiviral. ....	121
5.2.	Immunothérapie. ....	122
5.3.	Traitement par anticorps. ....	122
5.4.	Thérapie génique. ....	123
 <b>CONCLUSION</b> .....		 <b>124</b>
 <b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....		 <b>14</b>

# *Introduction*

---

Un lymphome non hodgkinien est un cancer qui se développe à partir de cellules du système lymphatique, les lymphocytes. Il s'agit d'un type de globules blancs impliqués dans les réactions de défense de l'organisme.

Un lymphome non hodgkinien apparaît le plus souvent dans un groupe de ganglions lymphatiques (lymphome ganglionnaire) ou, plus rarement, dans un autre organe comme l'estomac, l'intestin, la peau ou le cerveau (lymphome extra-ganglionnaire). Il peut se propager, par le système lymphatique ou le système sanguin, à n'importe quel tissu ou organe.

La survenue d'un lymphome non hodgkinien pourrait être favorisée par une combinaison de facteurs de risque dont un grand nombre a été identifié ces dernières années. La très grande majorité d'entre eux n'a cependant qu'un faible poids, et présenter un facteur de risque n'implique absolument pas de développer, à terme, un lymphome.

Parmi ces facteurs de risques, le virus d'Epstein Barr qui appartient à la grande famille des virus de l'herpès ; il est à l'origine de la mononucléose. Il infecte les lymphocytes dont il active les gènes de croissance. Dans la grande majorité des cas, cela conduit à un simple gonflement des ganglions. Mais dans certains cas, des années après l'infection, les cellules infectées peuvent se transformer en cellules cancéreuses.

On va essayer dans notre travail, de comprendre cette implication de ce virus dans cette transformation cancéreuse.

# **CHAPITRE I : STRUCTURE ET ORGANISATION GENERALE DU SYSTEME IMMUNITAIRE**

## **1 . LES ORGANES ET TISSUS LYMPHOÏDE :**

Les organes et tissus lymphoïdes correspondent au lieu de résidence des lymphocytes et d'autres cellules du système immunitaire. Ils se distinguent en deux groupes :

- Les organes lymphoïdes primaires ont la capacité de produire, et/ou de provoquer la prolifération et la maturation des lymphocytes. Ils correspondent à la moelle osseuse et au thymus.

- Les organes lymphoïdes secondaires sont des lieux de concentration des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation de la réponse immunitaire adaptative, autrement dit l'activation des lymphocytes qui se différencieront en cellules effectrices et cellules mémoires. Parmi eux on compte les ganglions lymphatiques, la rate et les MALT (pour « Mucosa Associated Lymphoid Tissue » comprenant les amygdales et les plaques de Peyer). [1]

### **1.1. Les organes lymphoïdes centraux**

Le thymus et la moelle osseuse sont, chez l'homme, les organes lymphoïdes centraux (ou primaires). Ces organes « primaires » sont colonisés par des cellules souches lymphoïdes. Ils assurent leur différenciation en lymphocytes T ou B. [1]

#### **1.1.1. Thymus**

Le thymus est un organe lympho-épithéliale situé dans la partie antéro-supérieur du médiastin (cavité thoracique), qui va croître jusqu'à la puberté puis diminuer par la suite mais sans disparaître totalement. Il joue un rôle primordial dans la différenciation des lymphocytes T, mais ce n'est pas le seul organe à avoir cette propriété ; en effet d'autres

tissus ont la capacité de réaliser la différenciation des LT mais dans de moindre mesure, notamment au niveau de l'épithélium digestif.

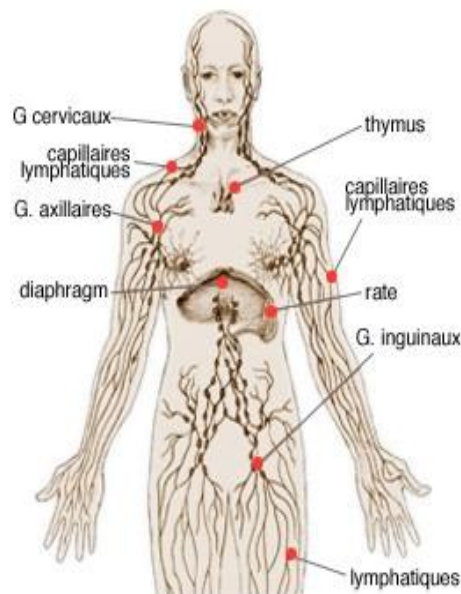
Dans le thymus on trouve différents types de cellules : des cellules dendritiques, des thymocytes, des cellules épithéliales et des macrophages.

On distingue 3 zones dans le thymus :

Le cortex est la zone la plus externe au niveau de laquelle se produit la sélection positive (acquisition de la tolérance au soi) des thymocytes. On y trouve surtout des cellules épithéliales, des thymocytes et quelques macrophages.

La jonction cortico-médullaire est le lieu d'entrée des progéniteurs qui viennent de la moelle et de sortie des cellules matures.

La médulla est la zone la plus interne au niveau de laquelle se produisent l'accumulation des cellules matures et la sélection négative. On y trouve des thymocytes, macrophages et des cellules dendritiques. La médulla donne l'impression d'être lobulée, et chacun de ces lobules est centrée par un corpuscule de Hassall qui est une différenciation kératinisante des cellules épithéliales. [1]



***Figure 1 : Le système lymphatique [1]***

## **1.1.2. Moelle osseuse**

La moelle osseuse correspond au tissu présent dans la partie centrale des os ; mais attention seule la moelle osseuse présente au niveau des os courts et plats (sternum, côtes, vertèbres, os iliaques, voûte du crâne, épiphyses proximales de l'humérus et du fémur, ...), possède une activité hématopoïétique, autrement dit la capacité de produire les différentes lignées de cellules sanguines. En effet seuls ces os possèdent encore de la moelle osseuse rouge constituée de cellules souches hématopoïétique multipotentes (CSH), en opposition à la moelle osseuse jaune constituée de cellules graisseuses (adipocytes). Ces cellules souches multipotentes ont la capacité de se multiplier à l'infini et de se différencier en un large éventail de cellules. Il est important de faire la remarque que l'Homme adulte ne possède plus de cellules souches totipotentes, ni pluripotentes, celles-ci étant uniquement présentes au stade embryonnaire.

La moelle osseuse est également constituée de cellules stromales qui constituent un tissu de soutien permettant la multiplication et la différenciation des cellules souches hématopoïétique. [2]

Les sinus veineux présents dans la moelle osseuse sont très perméables, permettant ainsi un passage aisé des cellules sanguines vers le sang. En effet ces vaisseaux présentent une lame basale discontinue. [2]

## **1.2. Les organes lymphoïdes périphériques**

### **1.2.1. Les ganglions lymphatiques**

Les ganglions lymphatiques sont répartis dans tout l'organisme, le plus souvent groupés en aires ganglionnaires. Ils sont entourés d'une capsule fibreuse conjonctive, percée de vaisseaux lymphatiques efférents qui déversent la lymphe au niveau de sinus, au niveau desquels la lymphe traverse ensuite tout le ganglion pour finalement ressortir par

les vaisseaux lymphatiques afférents au niveau du hile. Les vaisseaux lymphatiques afférents ont des valvules empêchant le retour de la lymphe du ganglion vers les lymphatiques.

Ces sinus bordent les différentes parties du ganglion : le cortex, le para cortex, et la médulla. On distingue les sinus sous capsulaires directement localisés sous la capsule conjonctive, les sinus corticaux bordant latéralement le cortex, le para cortex et la médulla, et enfin les sinus médullaires situés dans la partie centrale du ganglion.

Les ganglions jouent un rôle principal dans la réponse immunitaire car ils sont le lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires, et également car ils jouent le rôle de filtre de la circulation lymphatique. Le filtre dépend de la charpente réticulaire dont les mailles arrêtent les éléments cellulaires : cellules cancéreuses, cellules présentatrice d'antigène (cellules dendritiques, macrophages, LB...).

Les différentes parties du ganglion se distinguent les unes des autres par leur position dans le ganglion ainsi que par leur contenu cellulaire.

Le cortex correspond à la partie la plus externe comportant les follicules lymphoïdes de deux types qui sont tous deux caractérisés par la présence de lymphocyte B :

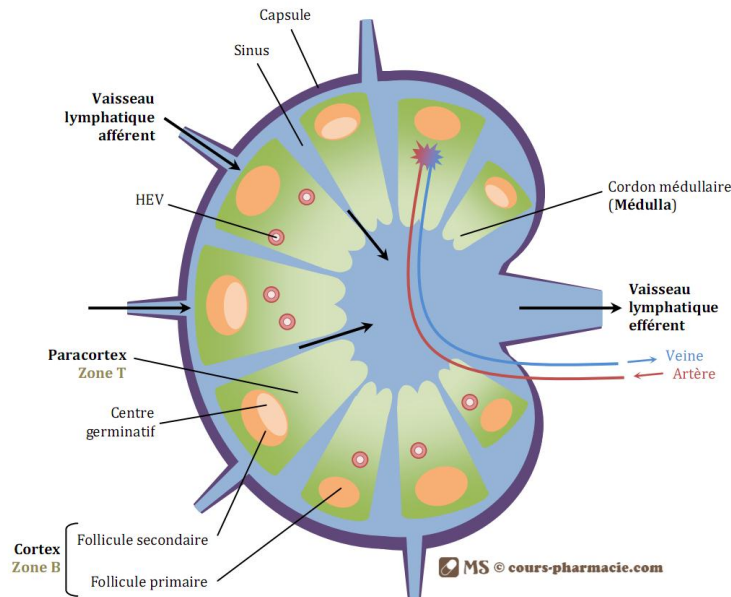
Les follicules lymphoïdes primaires sont des formations homogènes constituées d'une population uniforme en lymphocytes B et au niveau desquels on n'observe pas de réponse immunitaire, mais une multiplication accrue de ces lymphocytes. En microscopie les follicules lymphoïdes primaires apparaissent sombres.

Les follicules lymphoïdes secondaires correspondent à des follicules lymphoïdes primaires modifiés, présentant des centres germinatifs au niveau desquels la réaction immunitaire est en train de se produire. La stimulation antigénique est elle-même à l'origine de la croissance du follicule secondaire. En microscopie les centres germinatifs apparaissent clairs par rapport au reste du follicule qui est comparable au follicule primaire.

Le paracortex correspond à des nappes lymphoïdes entourant le cortex et caractérisé par la présence de lymphocyte T, de cellules dendritiques ainsi que de veinules post-capillaires cubiques que l'on appelle HEV (pour veinule à endothélium haut). C'est dans

cette zone que les LT et LB passent du sang dans les ganglions, et c'est là que se produisent les interactions entre les LT et les cellules dendritiques, ainsi qu'entre les LT et les LB.

La médulla est la partie la plus interne des ganglions, correspondant à des cordons médullaires et contenant surtout des macrophages, des plasmocytes et des LB mémoires. [2]



**Figure 2:Schéma d'un ganglion lymphatique. [2]**

### **1.2.2. La rate :**

La rate est un organe abdominal intra-péritonéal, situé dans l'hypochondre gauche. Elle n'est pas branchée sur la circulation lymphatique, mais sur la circulation sanguine. On y distingue :

- La pulpe rouge est directement localisée sous la capsule et joue un rôle important dans la régulation de la formation et de la destruction des éléments figurés du sang, notamment des hématies. Elle correspond à la partie la plus vaste de la rate et est constituée de deux éléments principaux :

- Les cordons de Billroth composés de la trame réticulaire et des cellules associées. On observe des dépôts d'hémosidérine qui est une forme de stockage du fer.

- Les capillaires sinusoides caractérisés, comme au niveau de la moelle osseuse rouge, d'une lame basale discontinue procurant une perméabilité plus importante.

- La pulpe blanche donne lieu à des rencontres antigènes-lymphocytes et est centrée par une artériole. Elle est construite en deux zones :

- La gaine lymphoïde péri-artérielle riche en lymphocyte T.

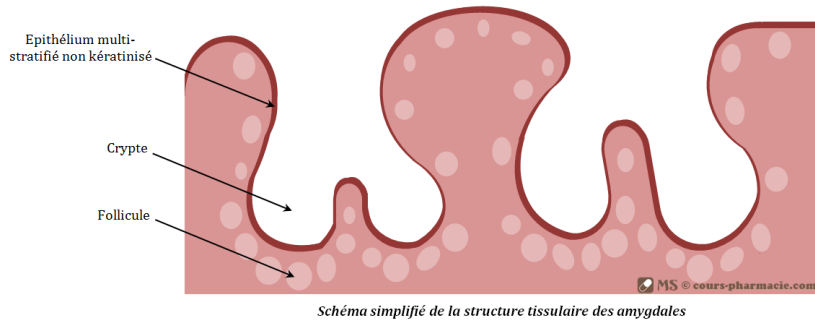
- Le corpuscule de Malpighi correspond à un amas de lymphocytes, essentiellement de LB. [2]

### **1.2.3. Les amygdales**

Les amygdales (ou tonsilles) sont des formations lymphoïdes pairs, en forme d'amande, situés dans la gorge et jouant un rôle important dans les défenses immunitaires par leur localisation. En effet est sont situées à l'entrée des voies respiratoires sur le pourtour du pharynx.

On distingue plusieurs types d'amygdales, dont les plus volumineuses sont les amygdales palatines, les autres ayant des fonctions accessoires (amygdales linguales, amygdales pharyngiennes, amygdales vélopalatines, amygdales tubulaires). L'ensemble des amygdales constituent l'anneau de Waldeyer.

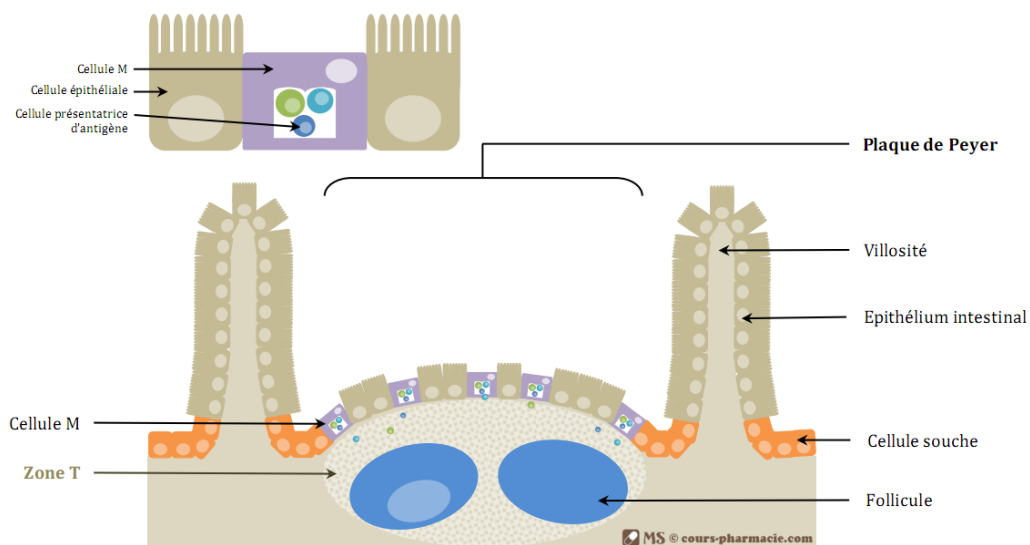
Les amygdales sont constituées de follicules lymphoïdes situés sous un épithélium multi-stratifié non kératinisé, qui va former des invaginations appelées cryptes. Les follicules lymphoïdes sont, comme au niveau des ganglions lymphatiques, des zones caractérisées par la présence de lymphocytes B et sont particulièrement présent au niveau des cryptes. Entre ces follicules on observe des nappes diffuses de lymphocytes T. [2]



**Figure 3:Schéma simplifié de la structure tissulaire des amygdales**

### 1.2.4. Les plaques de Peyer

Les plaques de Peyer correspondent à des agrégats de follicules lymphoïdes primaires et follicules lymphoïdes secondaires présent au niveau de la paroi intestinale dans la partie terminale de l'intestin grêle. A la surface de l'intestin on observe la présence de villosités qui cessent en regard des follicules au niveau des plaques de Peyer. Ces follicules sont caractérisés par la présence de lymphocytes B. Les lymphocytes T sont situés de manière plus diffuse à la périphérie des follicules.[2]



**Figure 4:Schéma simplifié représentant la structure tissulaire de la Plaque de Peyer**

## **2. LES CELLULES DU SYSTEME IMMUNITAIRE**

Les cellules immunitaires sont caractérisées par les clusters de différenciation qui sont des protéines exprimées à leur surface. Elles sont caractérisées par seulement certains d'entre eux procurant aux clusters la propriété d'être de réels marqueurs diagnostiques utilisés pour l'identification de ces cellules. Ils ont des rôles divers au sein de l'organisme, notamment dans la différenciation de ces cellules au niveau de la moelle osseuse, mais encore dans la réponse immunitaire, etc. [2]

### **2.1. Les cellules de la réponse immunitaire innée**

#### **2.1.1. Les phagocytes**

Les phagocytes ou cellules phagocytaires sont les éboueurs de l'organisme, capables d'endocyter des bactéries et des cellules mortes ; on parle de phagocytose. Parmi eux on compte les macrophages, les cellules dendritiques, et les polynucléaires. [2]

##### **2.1.1.1. Le monocyte**

Le monocyte est une cellule sanguine immature de la famille des leucocytes, qui provient de la moelle osseuse. Cette cellule se différencie une fois dans les tissus où elles résideront, et sera ainsi à l'origine des macrophages et des cellules dendritiques. [2]

##### **2.1.1.2. Le macrophage**

Le macrophage est la cellule phagocytaire par excellence qui provient de la différenciation des monocytes. Il joue également le rôle de cellule présentatrice d'antigène, mais de manière beaucoup plus occasionnelle que les cellules dendritiques, il présente donc les molécules de classe 2 du CMH. [2]

Un des rôles principaux des macrophages est le nettoyage de l'organisme, dont des corps apoptotiques et nécrotiques, les poussières et les agents pathogènes.

### **2.1.1.3. La Cellule dendritique.**

La cellule dendritique est une cellule immunitaire présentant des expansions cytoplasmiques appelées dendrites, et présente dans l'ensemble des tissus de l'organisme, plus spécifiquement au niveau de l'épiderme et au niveau du thymus. Elle a deux origines, soit myéloïde en dérivant du monocyte, soit lymphoïde.

La cellule dendritique a différents rôles dans la réponse immunitaire :

Elle joue le rôle de cellule phagocytaire et de cellule présentatrice d'antigène, lui permettant d'activer les lymphocytes (B et T) présents au niveau des organes lymphoïdes secondaires. Elle a donc un rôle principal dans l'activation de la réponse immunitaire adaptative. Au niveau du thymus elle joue un rôle essentiel dans le maintien de la tolérance au soi, dans la sélection négative des lymphocytes T. [2]

### **2.1.1.4. Les Polynucléaires ou Granulocytes**

Les polynucléaires ou granulocytes sont des leucocytes ayant pour origine la moelle osseuse. Ces cellules ne sont pas polynucléées mais présentent des noyaux polylobés. On en distingue trois types : les neutrophiles, les basophiles et les éosinophiles, qui portent leur qualificatif de la propriété de leur cytoplasme et qui présentent des rôles distincts.

Les polynucléaires neutrophiles sont les plus nombreux dans le sang. Ils ont un rôle principal dans la phagocytose et sont attirés sur le lieu de l'infection par les chimiokines libérées par les macrophages et les autres cellules présentes.

Les polynucléaires basophiles sont les moins nombreux et jouent un rôle essentiel dans l'allergie. En effet, lorsqu'ils rentrent en contact d'allergènes ils déversent le contenu de leurs granulations, dont de l'histamine qui active la réaction inflammatoire. [2]

Les polynucléaires éosinophiles (ou éosinophiles) ont une action antiparasitaire en déversant sur eux le contenu de leurs granules, et jouent un rôle mineur dans l'allergie. [2]

## **2.1.2. La cellule NK (pour « Natural Killer »)**

La cellule NK fait parti des lymphocytes car elle découle du progéniteur lymphoïde au niveau de la moelle osseuse ; elle fait partie des grands lymphocytes granuleux (GLG). Elle ne correspond cependant ni à un lymphocyte B ni à un lymphocyte T, ne présentant respectivement ni le dimère  $Ig\alpha-Ig\beta$  ni le cluster de différenciation CD3. La cellule NK est elle, caractérisée par le cluster de différenciation CD56.

La cellule NK peut tuer les cellules cibles de manière spontanée, en faisant intervenir les molécules de classe 1 du CMH, et sont capables de faire la différence entre une cellule saine et une cellule « malade ». Pour se faire elle présente deux grands types de récepteurs :

- des récepteurs activateurs ayant comme ligand le « ligand activateur » présent à la surface des cellules de l'organisme.
- des récepteurs inhibiteurs ayant comme ligand les molécules de classe 1 du CMH qui sont exprimées par toutes les cellules saines nucléées de l'organisme.

La cellule NK est donc spontanément une cellule tueuse envers toutes les cellules, mais inhibée par la présence de molécule de classe 1 du CMH, d'où sont nom de cellule « Natural Killer », ce qui donne en français « cellule tueuse naturelle ».

La cellule NK exprime des récepteurs RFC qui sont des récepteurs reconnaissant les fragments constants (Fc) des anticorps Ig-G. En effet ces anticorps jouent le rôle d'opsonines, qui sont reconnu par la cellule NK permettant la lyse de la cellule cible. Ces récepteurs RFC ne sont autre que le CD16. [2]

## **2.1.3. Le mastocyte**

Le mastocyte est une variété de leucocytes jouant un rôle primordial dans les allergies. Il est habituellement situé au niveau des tissus conjonctifs, des poumons, des ganglions lymphatiques, de la rate et bien évidemment de la moelle osseuse où il est produit.

Le mastocyte contient des granulations contenant de l'histamine, de l'héparine, de la sérotonine et des enzymes diverses. Tout comme le polynucléaire basophile, les mastocytes ont donc plusieurs effets : activation et amplification de la réaction inflammatoire, diminution de la coagulation sanguine, augmentation de la perméabilité des capillaires facilitant la diapédèse.[2]

## **2.2. Les cellules de la réponse immunitaire adaptative**

Elles assurent l'immunité spécifique à médiation humorale ou cellulaire et comprennent les différentes populations lymphocytaires et les cellules apparentées.

### **2.2.1. Les lymphocytes B**

Ils proviennent de la cellule souche médullaire, et colonisent les ganglions et la rate au niveau des territoires bien déterminés en particulier les centres germinatifs. Ces lymphocytes se différencient en plasmocytes, suite à une stimulation antigénique, et produisent des immunoglobulines assurant ainsi l'immunité à médiation humorale [3].

### **2.2.2. Les lymphocytes T**

A partir de la cellule souche médullaire, ils colonisent le thymus, parviennent à la maturation et deviennent immunocompétentes. Les lymphocytes T colonisent ensuite les ganglions et la rate au niveau des zones bien déterminées (Zones T). Ils répondent à une stimulation antigénique par la formation d'un clone cellulaire de petits lymphocytes qui peuvent participer à la réaction immunitaire locale ou bien passer dans le sang pour devenir des cellules mémoires assurant ainsi l'immunité à médiation cellulaire [3].

# **CHAPITRE II : LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS**

## **1. CLASSIFICATION DES LMNHS**

### **1.1. BASE DES CLASSIFICATIONS**

Le principe de base, support des classifications, repose sur l'histogenèse et la ressemblance morphologique des cellules lymphomateuses avec les cellules lymphocytaires, les cellules lymphomateuses étant l'équivalent malin des cellules lymphocytaires.

L'essor des techniques immunohistochimiques, le développement des anticorps monoclonaux et les avancées de la biologie moléculaire, ont abouti à de nombreux remaniements dans la conception histogénétique et la classification des lymphomes malins [4].

Basées sur des données histo-cytologiques et plus récemment sur des données phénotypiques, génétiques et cliniques, ces classifications ont un intérêt pronostique et thérapeutique.

#### **1.1.1. Histogenèse**

A la suite d'un blocage, chacune des cellules jalonnant la transformation des lymphocytes B et T peut donner naissance à un lymphome malin. Dans la majorité des cas, les proliférations lymphomateuses conservent les attributs immunologiques (marqueurs de différenciation) et morphologiques des cellules dont elles dérivent. C'est sur cet ensemble de faits que reposent l'histogenèse et les classifications actuelles [4].

##### **1.1.1.1. Ontogénie des cellules B normales**

Les premières étapes de la différenciation des lymphocytes B se déroulent dans la moelle osseuse hématopoïétique. Les lymphocytes B, tout comme les lymphocytes T, sont

issus de cellules souches hématopoïétiques baptisées CFU-S (colonyforming units-spleen) qui donnent naissance à des précurseurs lymphoïdes à l'origine des cellules B et T ainsi qu'à des précurseurs myéloïdes à l'origine des polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, basophiles et aux macrophages. Par le biais de mécanismes non connus à ce jour, les précurseurs lymphoïdes se dirigent vers la voie des cellules B ou des cellules T.

La maturation des lymphocytes B passe par un réarrangement des chaînes lourdes puis des chaînes légères de leur immunoglobuline.

Les cellules B dérivent des cellules pré-pré-B HLA-DR+. Elles évoluent en cellules pré-B avec l'apparition des premiers marqueurs B CD19 et mb1 (l'un des marqueur B les plus précoces). Par la suite, d'autres marqueurs s'y associent : CD20, CD22 ainsi que CD10. La dernière étape de maturation dans la moelle osseuse hématopoïétique est marquée par la disparition du CD38.

Après leur sortie de la moelle osseuse, les lymphocytes B passent dans le sang et gagnent le tissu lymphoïde périphérique. Dans les nœuds lymphatiques, les lymphocytes B se localisent principalement dans les follicules primaires contrairement aux lymphocytes T se situant entre les follicules dans le cortex profond ou dans la zone paracorticale. Disposés à la périphérie des follicules, les lymphocytes du manteau, petits lymphocytes « vierges » non stimulés, possèdent des immunoglobulines de surface (IgsM et IgsD), divers antigènes B (CD19, CD20, CD22 par exemple) et parfois, une sous-population de lymphocytes B ganglionnaires exprime l'antigène CD5 normalement associé aux lymphocytes T.

Par la suite, il se produit une activation antigénique où les lymphocytes vont subir des modifications morphologiques et phénotypiques au cours de leur prolifération [4, 5].

### **1.1.1.2. Modifications morphologiques des lymphocytes B secondaires après stimulation antigénique**

Cette activation antigénique intervient par le biais des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes restreintes au follicule qui devient follicule secondaire avec un centre germinatif et une couronne appelée manteau folliculaire. Les toutes premières étapes

de la transformation des lymphocytes vierges sont mal connues. Elles permettent d'aboutir, après mise en place du CD21, récepteur de la fraction C3b du complément, à une cellule baptisée blaste lymphoïde. Ce blaste lymphoïde évolue en centroblaste, cellule à noyau rond non clivé, à chromatine claire avec plusieurs nucléoles (1 à 3 nucléoles) situés contre la membrane nucléaire, avec des traces de cytoplasme basophile.

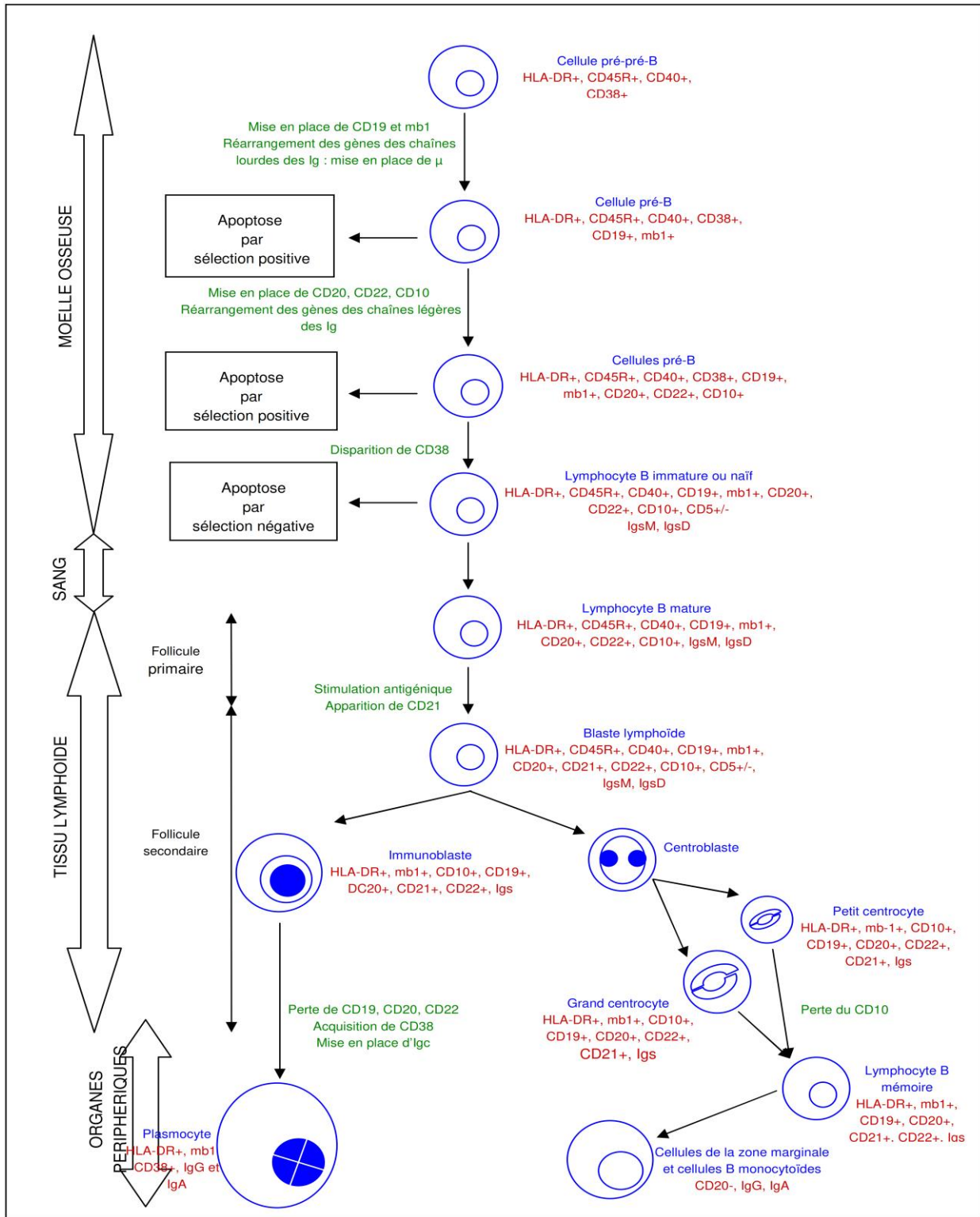
Les centroblastes se différencient à leur tour en grands et petits centrocytes qui sont des cellules de taille légèrement supérieure, au noyau irrégulier et clivé, faiblement nucléolé ou sans nucléole visible, à chromatine claire et avec un cytoplasme peu abondant. Ces cellules centrofolliculaires, présentes au même moment dans le centre germinatif, expriment à l'état normal le CD10 et la protéine Bcl-6 contrairement aux cellules du manteau. C'est à partir de ces centrocytes que se forme le pool des cellules B mémoires.

C'est à partir de ces centrocytes que se forment également les cellules de la zone marginale (exprimant les antigènes pan B IgM et IgG et perdant le CD10) et les cellules B monocytoides. La place précise de ces cellules de la zone marginale est controversée. Elles présentent toutes une morphologie identique mais n'ont pas toutes les mêmes réarrangements géniques ; certaines passeraient par le centre germinatif alors que d'autres viendraient d'une autre voie inconnue sans passer par ce centre germinatif.

Les petits blastes peuvent évoluer dans une autre voie et se transformer en cellules de grande taille, au cytoplasme abondant fortement basophile et présentant un volumineux nucléole central : l'immunoblaste. Cet immunoblaste évolue en plasmocyte sécréteur d'immunoglobulines : il y a apparition d'immunoglobulines intra-cytoplasmiques, acquisition de nouveaux antigènes (CD38) et perte de la plupart des antigènes pan B (CD19, CD20 et CD22) [4, 5]. (Figure.5)

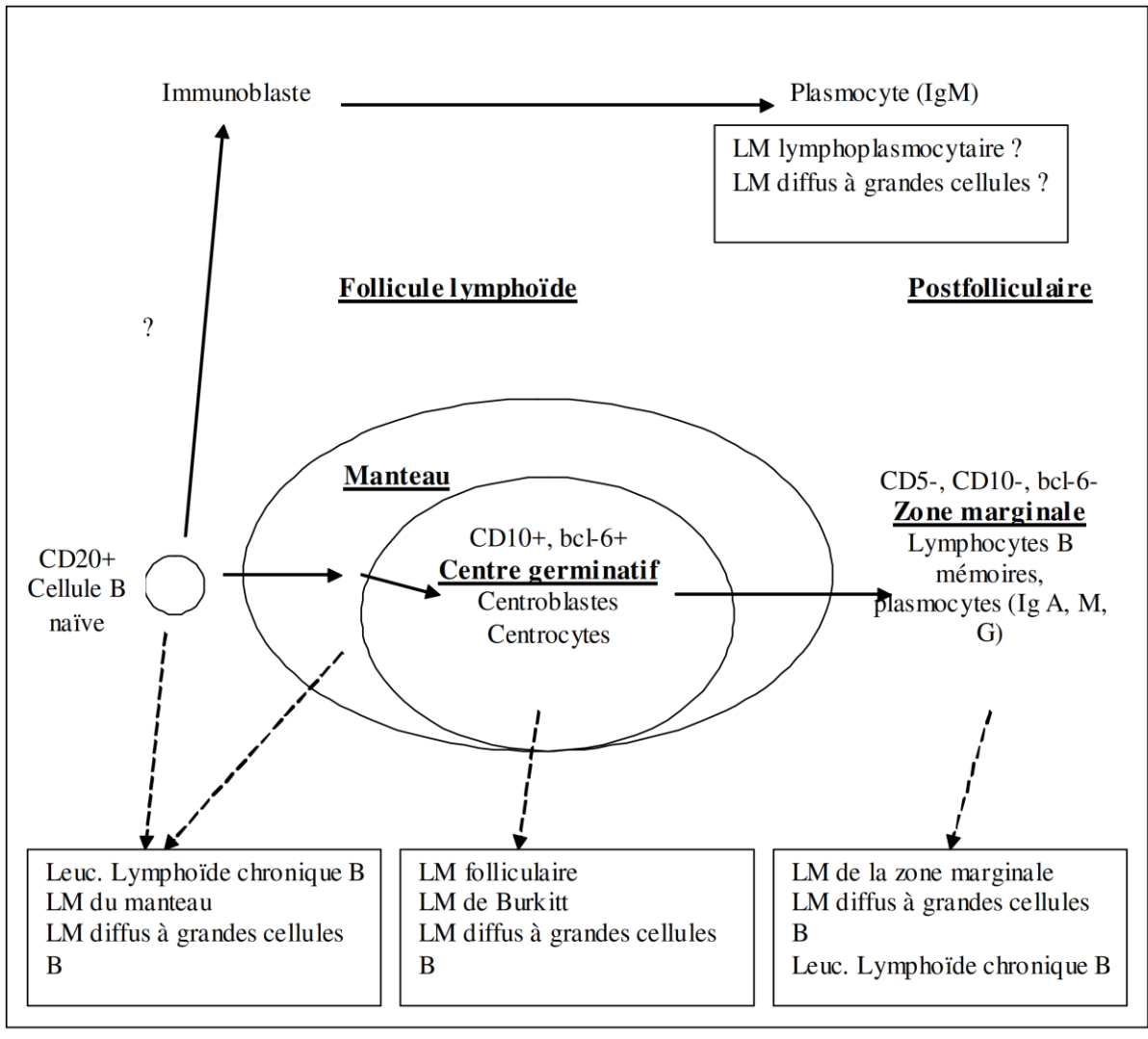
Les lymphomes B périphériques peuvent ainsi dériver [4,5,6]:

- De cellules B « vierges » ou de lymphocytes mémoires : leucémies lymphoïdes chroniques, lymphomes à différenciation intermédiaire, lymphomes centrocytiques et lymphomes du manteau.



**Figure 5: Ontogénie des lymphocytes B et mise en place des marqueurs.**

- De cellules centro-folliculaires: les lymphomes folliculaires, une grande majorité des lymphomes à grandes cellules B comme les lymphomes lympho-plasmocytaires ou immunocytomes, le lymphome de Burkitt.
  - De cellules de la zone marginale: les lymphome de la zone marginale du type MALT ou splénique et une partie des lymphomes diffus à grandes cellules B.



**Figure 6: Place des différents types de lymphomes malins dans la différenciation lymphocytaire B.**

(D'après [7]).

Antigènes exprimés par les cellules	CD20	CD5	CD23	IgD	Cycline D1	CD10	Bcl-6	Bcl-2	Igc
LLC-B	+	+	+	+	-	-	-	+	-/+
Manteau	+	+	-	+	+	-	-	+	-
Folliculaire	+	-	-	-	-	+	+	+	-/+
MALT	+	-	-	-	-	-	-	+	+/-
Lymphomes de la zone marginale splénique	+	-	-	+/-	-	-	-	+	+/-
Lymphoplasmocytaire	+/-	-	-	-	-	-	-	+	+

**Tableau 1:Phénotype des cellules tumorales des principales variétés de lymphomes à petites cellules.**

(d'après [7])

### **1.1.1.3. Ontogénie des cellules T normales**

Tout comme les cellules B, les cellules T sont issues de cellules souches hématopoïétiques évoluant en cellules précurseurs lymphoïdes. Ces précurseurs lymphoïdes T migrent depuis la moelle osseuse ou le foie fœtal dans le thymus où leur maturation va avoir lieu. Cette maturation se réalise en plusieurs étapes marquées par l'apparition ou la disparition de marqueurs (antigènes de membrane) ainsi qu'un réarrangement des gènes codant pour certaines chaînes des récepteurs T. Lors de leur arrivée dans la moelle osseuse, les précurseurs lymphoïdes évoluent en cellules pro-T caractérisée par l'expression de CD2, CD7, CD71, CD38, CD44 et HLA-DR. Il y a ensuite trois stades de différenciation [4, 5]:

**- Stade des prothymocytes ou thymocytes triple négatifs (CD3-, CD4-, CD8- ):**

Ils sont présents dans le cortex thymique et représentent 1 à 2% de la population thymique normale. Ils n'expriment pas les marqueurs CD4 et CD8, le CD3 non exprimé serait en position intra-cytoplasmique; il y a disparition du marqueur CD44 et apparition de CD25. En revanche, ils expriment toujours CD2, CD7, CD71 (récepteur pour la transferrine), CD38 (marqueur commun à tous les précurseurs hématopoïétiques) et l'antigène HLA-DR.

**- Stade des thymocytes ordinaires ou thymocytes double positifs (CD4+, CD8+):**

Ils sont présents dans le cortex thymique et représentent 85% de la population thymique normale. Il y a perte de CD25 et apparition des marqueurs CD1, CD5, CD4 et CD8. Il y a également migration en surface du marqueur CD3 et réarrangement des gènes codant

pour  $\alpha$  d'où l'expression faible d'un TCR (T-Cell Receptor) en surface avec formation d'un complexe CD3/TCR  $\alpha/\beta$ . Plus de 95% de ces thymocytes meurent par apoptose dans un processus d'abord de sélection positive puis de sélection négative. La sélection négative a lieu dans le cortex thymique; l'ensemble des cellules T dont le TCR n'est pas opérationnel, sont éliminées. La sélection négative a lieu au niveau de la jonction cortico-médullaire et les cellules dont le récepteur T présente une grande affinité pour les peptides du soi sont éliminées.

- **Stade des thymocytes matures ou thymocytes simple positifs (CD3-, CD4+, CD8- ou CD3-, CD4-, CD8+):**

Ils sont présents dans la médulla thymique. Ils perdent leurs marqueurs CD1, CD3, CD38 et CD71; il y a ensuite une individualisation en lymphocyte auxiliaire (CD4+, CD8-) ou en lymphocyte cytotoxique (CD4-, CD8+).

On distingue deux types de lymphocytes T : les lymphocytes  $\alpha$ - $\beta$  et les lymphocytes  $\gamma$ - $\delta$ . Les premiers sont très majoritaires dans le thymus et sont à l'origine des lymphomes/leucémies lymphoblastiques exprimant l'antigène TdT (Terminal deoxynucleotidyl Transferase).

A côté de cette maturation thymique, il a été démontré, surtout chez l'animal, l'existence d'une voie de maturation extrathymique des lymphocytes T et semblant impliquer préférentiellement les lymphocytes  $\gamma$ - $\delta$  notamment intestinaux et dans une moindre proportion les lymphocytes  $\alpha$ - $\beta$ . Des lymphomes extra-ganglionnaires semblent en grande partie dériver de cette voie [7].

Les lymphocytes NK (Natural Killer) sont des lymphocytes qui ont au moins en partie un précurseur commun intrathymique avec les lymphocytes T mais ces cellules ne réarrangent pas les gènes du TCR et ne produisent donc pas les chaînes  $\gamma$ - $\delta$  et  $\alpha$ - $\beta$  du TCR. Les lymphocytes NK ont des récepteurs KIR (Killer Inhibitory Receptor) [7]. Une fois cette maturation réalisée, les lymphocytes T quittent le thymus et gagnent les organes lymphoïdes secondaires [4, 5].

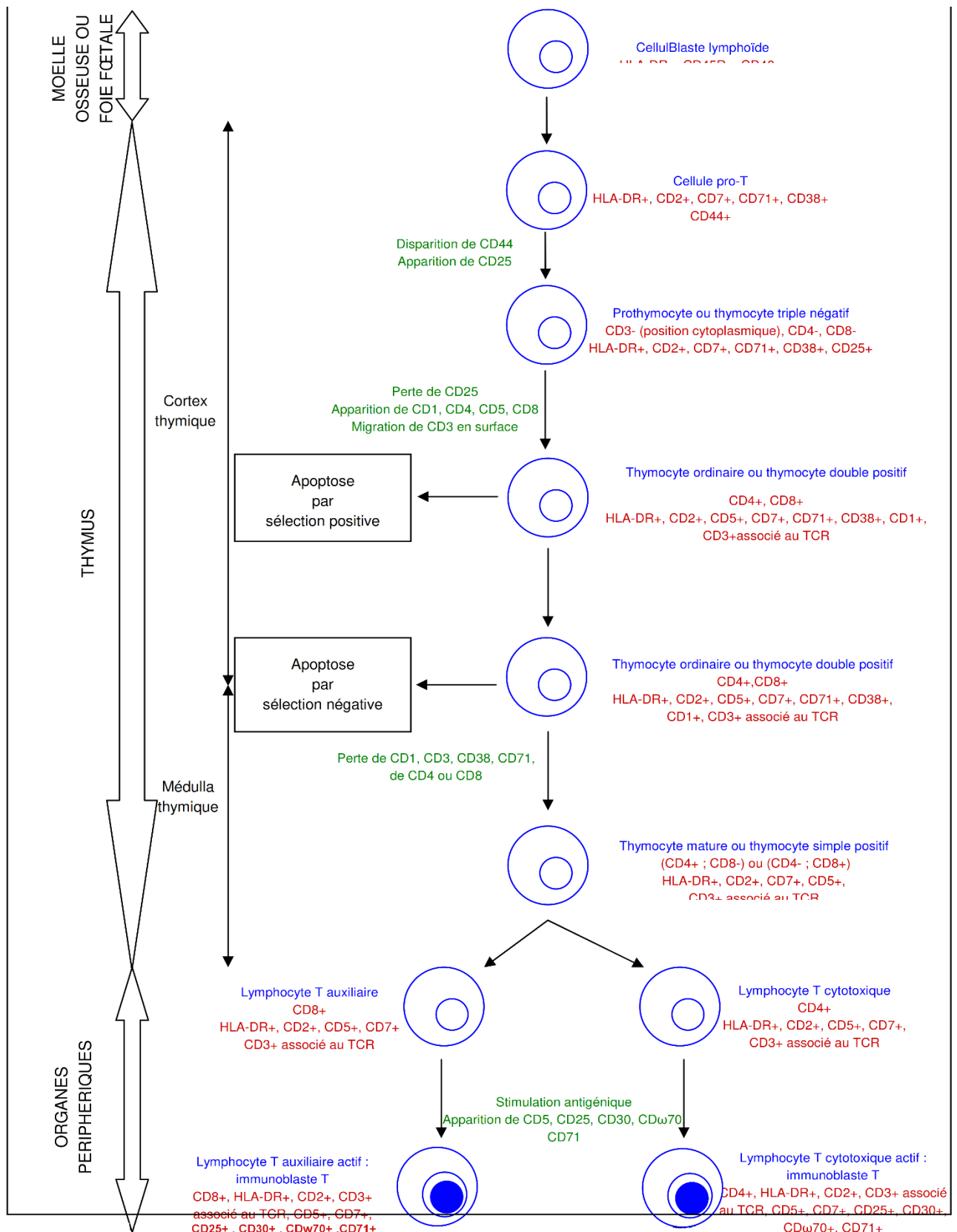
#### **1.1.1.4. Modifications morphologiques des lymphocytes T secondaires après stimulation antigénique**

Sous l'influence de la stimulation antigénique, le lymphocyte T subit des modifications morphologiques et devient un immunoblaste selon des étapes qui sont mal connues. Cet immunoblaste est caractérisé par l'apparition à sa surface d'antigènes d'activation tels que les CD25 (récepteur de l'Il 2), CD30, CD $\omega$ 70, CD71 (récepteur pour la transferrine) [4, 5].(Figure 7)

#### **1.1.2. Morphologie**

La classification morphologique des lymphomes repose sur deux critères fondamentaux: l'architecture de prolifération et les caractères cytologiques des cellules néoplasiques.

Il existe deux types architecturaux : le type folliculaire et le type diffus. Dans le premier type, la prolifération tumorale s'organise en nodules séparés par un tissu interfolliculaire réactionnel (riche en cellules réactionnelles) alors que dans le type diffus, la prolifération tumorale forme une nappe cellulaire mêlée aux cellules réactionnelles. Ces deux types architecturaux peuvent cohabiter dans le même ganglion ou être présent au même moment chez un même patient dans deux ganglions différents. La reconnaissance du type architectural est en général facile et c'est le critère le plus reproductible d'un pathologiste à l'autre. Il est parfois difficile à identifier et la coloration de la réticuline peut être utile pour reconnaître la nodularité de certaines proliférations qui apparaissent diffuses à la première observation.



**Figure 7: ontogenie des lymphocytes T et mise en place des marqueurs.**

L'analyse cytologique se fait aux forts grossissements, éventuellement à l'immersion sur matériel histologique (prélèvement ganglionnaire) ou sur matériel cytologique (cytoponction ou apposition sur lames). Elle repose sur un certain nombre de critères, tout d'abord sur la taille de la cellule, l'opposition tant morphologique que clinique étant basée sur les « petites » et les « grandes » cellules. Pour les distinguer, on compare la taille du noyau de la cellule néoplasique avec le noyau d'un lymphocyte normal en histologie et avec une hématie en cytologie. Si ce noyau fait plus de deux fois la taille du noyau lymphocytaire ou de l'hématie, la cellule néoplasique est dite grande. Les caractères du noyau (forme et contours, structure de la chromatine, présence et aspects des nucléoles) ainsi que du cytoplasme (abondance, caractères tinctoriaux) permettent une classification cytologique plus précise. D'autres caractères sont à prendre en compte comme le nombre de mitoses (index mitotique), les caractères de la population réactionnelle, l'importance de la vascularisation, la présence d'une sclérose ou de foyers de nécrose [8].

### **1.1.3. Immunophenotype**

Il est identifié par des méthodes d'immunohistochimie qui permettent de mieux caractériser une population lymphoïde et de différencier les lymphomes des autres proliférations néoplasiques ganglionnaires [6,8].

Ces techniques d'immunohistochimie se réalisent sur coupes tissulaires congelées ou sur coupe de tissus inclus en paraffine, cette dernière permettant une meilleure description morphologique des populations cellulaires. Les antigènes des cellules B et T peuvent être mis en évidence grâce à des anticorps spécifiques conjugués soit à une substance fluorescente soit à une enzyme ; les méthodes immuno-enzymatiques indirectes sont les techniques les plus utilisées dans le diagnostic des LMNHs.

Un grand nombre d'anticorps monoclonaux produits reconnaissent les antigènes humains de différenciation leucocytaires regroupés en « cluster ». Certains de ces anticorps monoclonaux

sont dirigés contre des épitopes préservés après fixation, permettant une étude sur tissus inclus en paraffine ; cette technique permet une bonne description morphologique, de réaliser des études rétrospectives et de déterminer le phénotype des lymphomes dans les cas où il n'y a pas de tissus congelés [8].

Les études immunohistochimique permettent donc la caractérisation in situ des lymphocytes B et T normaux et néoplasiques ainsi que des cellules accessoires comme les macrophages et les cellules NK. Elles permettent ainsi le diagnostic des LMNHs et de déterminer leur lignée d'origine [8,9].

Les lymphocytes B sont caractérisés par :

- des antigènes de différenciation pan B comme CD19, CD20, CD21, CD22, CD79a ; d'autres antigènes pan B sont spécifiques de certains stades de différenciation comme CD23, CD10, bcl-6 pour les cellules des centres germinatifs et MUM1/IRF4, VS38s, CD138 pour les cellules post-centre germinatif, les deux derniers

étant spécifiques des stades tardifs. Plus récemment, Pax-5 a été décrit comme étant un autre marqueur pan B ; il code pour BSAP, un facteur de transcription spécifique des cellules B et essentiel pour leur développement [8,10].

- FMC7 ou CD79b exprimé faiblement dans les leucémies lymphocytiques chroniques [11], les leucémies prolymphocytiques B [12], les leucémies à cellules « chevelues » [13], les lymphomes du manteau [14],

- La cycline D1 dans les lymphomes du manteau [14],

- Leurs immunoglobulines de surface ou cytoplasmique (chaînes lourdes et légères) [8,10].

CD20	Positif dans la majorité des cas, peut être négatif dans les tumeurs ayant une différenciation plasmoblastique, peut être perdu lors d'une thérapie avec l'anticorps anti-CD20.
CD79a	Positif dans la majorité des cas, incluant ceux ayant une différenciation plasmoblastique.
Molécules HLA	Expression défectueuse à relier à un mauvais pronostic (indicateur d'une mauvaise réponse anti-tumorale <i>in vivo</i> ?)
SIg	Usuellement positive, absence d'expression fréquente dans la forme médiastinale, Signification non connue.
CD5	Positif dans 10 % des cas, associé avec une présentation extranodale et indique généralement une mauvaise issue.
Ki67	Index de prolifération généralement élevé, associée à une diminution de la survie.
p53/p21	Le phénotype p53+/p21- indique une mutation de p53 et est associé avec une mauvaise réponse au traitement.
Rb	Une haute expression de Rb (>80 % des cellules positives) est associée à une meilleure survie.
p27, cycline D3	L'expression de p27 ou de la cycline D3 est associée à une mauvaise issue clinique.

Bcl-2	Une haute expression de Bcl-2 est un mauvais indicateur pronostique.
Survivin	Son expression indique une décroissance de la survie.
CD44	Son expression prédit une décroissance de la survie pour les affections localisées aux nœuds lymphatiques.
Bcl-6	Expression positive dans 70 à 80 % des cas ; Associé à une augmentation de la survie dans quelques études.
CD10	Expression positive dans 30 à 40 % des cas ; Probablement associé à un meilleur pronostic.
Bcl-6/CD10	Associé à une augmentation de la survie dans quelques études, peut-être associé à un risque de rechute.
MUM-1	Expression dans 50 à 75 % des cas, signification controversée.
CS38c, CD138	Expression variable observée chez les individus immunocompétents.

**Tableau 2: Principaux marqueurs phénotypiques utilisés en routine dans les cas de lymphomes diffus à grandes cellules B. (D'après [16]).**

Les lymphocytes T sont caractérisés par [8] :

- des antigènes de différenciation pan T : CD2, CD3, CD5, CD7 ainsi que d'autres antigènes restreints à certains stades de différenciation,
- CD1 pour les corticothymocytes,
- CD4 pour les lymphocytes T auxiliaires et CD8 pour les lymphocytes T cytotoxiques/suppresseurs,
- ALK pour les lymphomes à grandes cellules anaplasiques [15],
- Les récepteurs spécifiques des cellules T (TCR) : des anticorps monoclonaux spécifiques d'épitopes variables de la chaîne  $\beta$  du TCR  $\alpha$ - $\beta$  ( $\beta$ F1) et de la chaîne  $\delta$  (TCR $\delta$ 1) permettent la détection respective des cellules T  $\alpha$ - $\beta$  et des cellules  $\gamma$ - $\delta$ .

Les cellules NK sont reconnues par les antigènes CD16 (Leu 11), CD57 (HNK-1) et CD 56 (NKH-1) [8].

Les cellules réticulaires dendritiques peuvent être identifiées par certains anticorps monoclonaux spécifiques comme R4/23 = DRC-1 ou moins spécifiques comme CD21, CD23, CD35 ou CNA-42 [8].

D'autres cellules accessoires peuvent également exprimer d'autres antigènes, non spécifiques d'une lignée comme le CD1a, CD11b qui est le récepteur de la fraction C3b du complément ou la protéine S100 utile pour les cellules interdigitées.

Certains antigènes présentent des interactions croisées entre les différents types de cellules comme :

- CD74 (=LN-2) qui reconnaît les lymphocytes des centres germinatifs, du manteau et de la zone marginale ainsi que les lymphocytes T et certaines cellules myéloïdes,
- LN-3 qui reconnaît les cellules exprimant le HLA-DR ainsi que les cellules T,
- L-60 qui reconnaît les cellules T ainsi que les cellules B.

Ces antigènes doivent donc être interprétés avec beaucoup de prudence [9].

Enfin certains anticorps monoclonaux ne reconnaissent pas des antigènes spécifiques d'une lignée mais des antigènes comme [8, 10].

- des antigènes d'activation comme la chaîne  $\alpha$  du récepteur à l'IL2 exprimé par les cellules T activées,
- des protéines contenues dans les grains azurophiles de cellules cytotoxiques,
- des protéines d'apoptose comme bcl-2 observé dans 30 à 60% des cas de lymphomes diffus B, à des taux beaucoup plus élevé que ceux observés dans des tissus lymphoïdes normaux.
- des molécules d'adhésion comme CD44, très important pour le bon développement des lymphocytes normaux, leur circulation et leur activation; il intervient également dans le processus de dissémination de la tumeur.
- des antigènes associés au cycle cellulaire, reconnus par l'anticorps monoclonal Ki67 ou MIB-1 pouvant servir de marqueur de prolifération,
- des produits de certains oncogènes (c-myc) ou de gènes suppresseurs de tumeur (p53),
- des cytokines.

L'utilisation de ces méthodes permet de différencier certaines hyperplasies lymphoïdes des lymphomes. Ceci est parfois difficile sur un seul examen histologique, en particulier dans le cas d'une architecture folliculaire ; auparavant, la démonstration sur coupes congelées du caractère monotypique des cellules permettait de poser le diagnostic de lymphomes. Maintenant, il est possible de mettre en évidence, sur des coupes

tissulaires, la protéine bcl-2 qui est hyperexprimée dans la majorité des lymphomes folliculaires et n'est jamais exprimée dans les hyperplasies lymphoïdes.

Cela permet également de différencier les lymphomes à grandes cellules d'autres tumeur malignes non lymphoïdes peu différenciées, de préciser le phénotype B ou T d'un lymphome dont les classifications actuelles tiennent compte et de préciser la classification d'un lymphome B ou T en définissant le profil phénotypique de ce dernier (lymphome du manteau, lymphome folliculaire, par exemple) [8].

Antigène de différenciation cellulaire (CD)	Anticorps	Structures reconnues	Principale réactivité cellulaire	Intérêt en pathologie
CD20	L26	Epitope cytoplasmique des CD20	B	LMNH B
CD79a	HM57 JCB117	Chaîne MB1 de l'antigène CD79 associé aux Ig	B (y compris les plasmocytes)	LMNH B
$\kappa\lambda\gamma\mu\delta$		Chaîne légère et lourdes des Ig	B	LMNH B plasmocytaire (monotypie)
CD3	polyCD3	Chaîne $\epsilon$ de CD3	T	LMNH T
CD8	?CD8	Chaîne CD8	T CD8	
CD45RO	UCHL1	T200 restreint gp180	T, rarement B, G,M	LMNH T
CD43	MT1/DFT1	Leucosialine, gp95	T, rarement B, G,M	LMNH T, LMNH B du manteau, leucémie lymphoïde chronique
$\beta$ F1		Chaîne $\beta$ 1 du récepteur $T\alpha\beta$	T	
CD45		Antigène commun leucocytaire, T200	Leucocytes	Lymphomes, hémopathies
CD57	HNK1		NK, T	
CD68	KP1, EBM11		Macrophages cellules myéloïdes	LAM, rares tumeurs histiocytaires
CD15	LeuM1	Haptène X	Myéloïdes, macrophages, Reed- Sternberg	Maladie de Hodgkin
CD34	MY10		Cellules souches hématopoïétiques cellules endothéliales	LA non anaplasique
Activation CD30	Ber-H2	Ki-1 (gp120)	T, B activés, Reed-Sternberg	Maladie de Hodgkin LMNH anaplasique
EMA				
Prolifération Ki67	Ki67, MIB1	KI-67	Cellules en cycle	Indice de prolifération
Oncogènes/ anti-oncogènes bcl-2	bcl-2 100	Protéine bcl-2	T, B sauf centres germinatifs	LMNHs folliculaires
p53	DO-7	Protéine p53 (normale, mutée)		
bcl-1		Protéine bcl-1		? LMNHs du manteau
p80		Protéine ALK		? LMNHs anaplasiques

<b>autres LMP-1</b>	CS1-4	Protéine de latence LMP-1 de l'EBV	Cellules infectées par l'EBV	Maladie de Hodgkin (40%) LMNH B, Immunodéprimés
<b>EBNA-2</b>	pE2	Protéine de latence EBNA-2 de l'EBV	Cellules infectées par l'EBV	Certains LMNHs T
<b>TIA1</b>			T cytotoxiques, NK	Lymphomes T et NK
<b>CNA-42 et CD35</b>			Cellules réticulaires dendritiques	

**Tableau 3: Principaux anticorps utilisés pour l'étude phénotypique des lymphomes sur coupes de tissus fixés et inclus en paraffine. (d'après [8]).**

### 1.1.4. Biologie moléculaire

L'étude des caractères génétiques d'un lymphome se fait préférentiellement sur les tissus congelés où l'ARN et l'ADN ne sont pas dégradés contrairement aux tissus fixés par le formol ou le Bouin. Les techniques permettant la mise en évidence de l'ADN ou de l'ARN sur coupes tissulaires sont nombreuses ; pour l'ADN, il y a la méthode de Southern-Blot, la PCR (Polymerase Chain Reaction) et pour l'ARN, il y a la RT-PCR, la Northern-Blot ou la Dot-Blot et Sot-Blot. Il existe également des techniques in situ comme l'hybridation in situ et la PCR in situ [8, 16].

La biologie moléculaire permet :

- d'étudier la clonalité d'une population lymphoïde grâce aux techniques de Southern- Blot et de PCR afin de détecter les immunoglobulines ou TCR, même si cette population ne représente que 3 ou 5% de la population cellulaire totale,
- la recherche de translocations spécifiques de certaines proliférations lymphoïdes par Southern-Blot ou par PCR mais également la recherche de mutations d'oncogènes ou de gènes suppresseur de tumeur par PCR,
- la mise en évidence de certaines bactéries dont la culture est difficile (certaines mycobactéries au cours du SIDA par exemple),
- la mise en évidence de génomes viraux au sein des cellules tumorales comme le génome du virus d'Epstein-Barr.

### 1.1.5. Cytogénétique

Des anomalies cytogénétiques récurrentes ont été décrites comme la translocation t(11;14) dans les lymphomes du manteau, la translocation t(2;5)(p23; q35) dans les lymphomes anaplasiques, la translocation t(8;14)(q24; q32) et ses variantes dans le lymphome de Burkitt (oncogène c-myc) ou la translocation (14;18)(q32; q21) dans les lymphomes centrofolliculaires (oncogène bcl2) [8, 16, 17].

## 1.2. OBJECTIF ET INTERET DES CLASSIFICATIONS

Les lymphomes non hodgkiniens sont un groupe hétérogène de tumeurs ayant des caractéristiques biologiques différentes basées sur une combinaison de critères morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques. De nombreuses tentatives de classifications ont été réalisées, afin d'avoir une classification rationnelle de ces tumeurs.

En 1977, Rappaport résume les caractéristiques idéales d'une classification des lymphomes malins non hodgkiniens. Cette classification devrait :

- reposer sur des critères morphologiques précis,
- permettre une classification de la quasi-totalité des cas de lymphomes non hodgkiniens,
- être facile à enseigner et à apprendre,
- être conforme aux connaissances les plus récentes sur la biologie des cellules lymphoïdes,
- être reproductible d'un pathologiste à l'autre,
- séparer les lymphomes non hodgkiniens en sous-groupe de pronostic différent.

### **1.3. HISTORIQUE DES CLASSIFICATIONS**

En 1832, Thomas Hodgkin décrit des tumeurs ganglionnaires parmi lesquelles se trouvent sept cas de tumeurs d'évolution particulière, la Maladie de Hodgkin (dénomination proposée par Wilks en 1865). La première utilisation du terme de lymphome ou lymphosarcome est attribuée à Rudolf Virchow en 1863, distinguant cette affection de la leucémie [19].

Dans la première moitié du XXème siècle, de nombreux termes sont utilisés (lymphomes, lymphosarcomes, lymphome folliculaire ou à follicule géant) par différents pathologistes et compréhensibles de façon variable par les cliniciens. Dans les années 1930 et 1940, de nombreux efforts sont faits afin de développer une liste compréhensible de lymphomes connus et dénommée classification. Les premières classification sont les classifications de l'American Registry of Pathology (prédécesseur de l'AFIP – Armed Forces Institute of Pathology), de Gall et Malory qui étaient basées sur les caractéristiques morphologiques et cliniques de chaque entité connue [19].

Dans la deuxième moitié du XXème siècle, un grand nombre de nouvelles classifications, baptisées classifications modernes, virent le jour : classification de Rappaport (basée sur l'histomorphologie), de Dorfman, de Lukes et Collins, de Kiel, de la BNLI (British National Lymphoma Investigation [49, 50]. Dans le milieu des années 1970, le National Cancer Institute conduit une étude internationale afin de trouver un consensus à l'ensemble des classifications utilisées dans le Monde ; c'est la formulation internationale à usage clinique, publiée en 1981, qui s'est avérée de plus en plus utilisée comme une classification de référence. Elle repose uniquement sur des critères morphologiques et ne prend pas en compte le phénotype immunologique. Un peu plus tard, la version actualisée de la classification de Kiel voit le jour en faisant la différence entre lymphome B et lymphome T grâce au développement des anticorps monoclonaux permettant ainsi la prise en compte de l'immunophénotype en plus de l'histomorphologie. Ainsi, à la fin des années 1980, deux classifications sont utilisées couramment à savoir la formulation internationale à usage clinique en Amérique du Nord et la classification actualisée

	<b>B</b>	<b>T</b>
<b>Faible malignité</b>	<u>LM lymphocytaire :</u> - Leucémie lymphocytaire chronique - Leucémie prolymphocytaire - Leucémie à tricholeucocytes	<u>LM lymphocytaire</u> - Leucémie lymphocytaire chronique - Leucémie prolymphocytaire - Mycosis fongicoïde et Syndrome de Sézary
	LM lymphoplasmocytaire/lymphoplasmacytoïde (immunocytome)	Lymphoépithélioïde (lymphome de Lennert)
	LM plasmocytaire	LM angioimmunoblastique
	<u>LM centroblastique/centrocytaire :</u> - Folliculaire +/- diffus	LM de la zone T
	<u>LM centrocytaire</u>	LM pléomorphe à petites cellules
<b>Forte malignité</b>	LM centroblastique	LM pléomorphe à moyennes et grandes cellules
	LM immunoblastique	LM immunoblastique
	LM anaplasique à grandes cellules	LM anaplasique à grandes cellules
	LM de Burkitt	LM lymphoblastique
	LM lymphoblastique	
Lymphomes rares		

**Tableau 4: Version actualisée de la classification de Kiel en 1988. [19]**

## **1.4. LES CLASSIFICATIONS REAL ET OMS**

Les classifications REAL et OMS sont des classifications complexes en accord avec la complexité du système immunitaire. Contrairement aux classifications précédentes, la REAL et la OMS présentent un nombre important d'entités ; les précédentes avaient l'avantage de rassurer les cliniciens et les pathologistes par leur faible nombre de catégories mais elles restaient incomplètes dès lors que l'on considérait que le « lymphome » et la « Maladie de Hodgkin » ne sont pas une entité à elles seules [21, 22].

Elles incluent l'ensemble des néoplasmes lymphoïdes : la Maladie de Hodgkin, les lymphomes non hodgkiniens, les leucémies lymphoïdes et les myélomes, la classification OMS incluant également les néoplasmes histiocytaires. En effet, lymphomes et leucémies représentent respectivement la phase solide et la phase liquide d'une même tumeur et la distinction entre les deux apparaît comme artificielle par l'ILSG, organisme à l'origine de

ces classifications. De plus, l'origine lymphoïde de la Maladie de Hodgkin ainsi que des myélomes est désormais reconnue [20, 21].

Le principe premier de ces classifications est qu'elles sont basées sur des entités « réelles » qui sont définies grâce à une combinaison de caractéristiques morphologique, immunophénotypique, génétique et clinique. L'importance relative de ces caractéristiques varie d'une affection à l'autre et il n'existe pas d'« étalon en or » comme c'est le cas dans les autres classifications. En pratique, la morphologie apparaît comme étant la première et la plus basique approche pour le diagnostic et la classification des lymphomes. Cependant, elle est insuffisante dans quelques cas où l'immunophénotype ou la génétique sont nécessaires. Ces classifications établissent donc une liste consensuelle de néoplasies lymphoïdes identifiables techniquement et possédant une signification clinique propre [21, 23].

Une ambivalence existait à propos du terme « grade » qui représente le grade histologique dans la classification de Kiel et le groupe pronostic basé sur la survie du malade dans la Working formulation. Les classifications distinguent les deux en réservant le terme grade à l'histologie (taille des cellules et des noyaux, aspect de la chromatine, indice de prolifération) et en parlant d'agressivité clinique ou de groupe pronostique pour désigner le comportement clinique de la tumeur [22, 23].

Enfin, elles prennent en compte le département lymphoïde d'origine de la tumeur. Ainsi, il y a trois catégories de néoplasmes lymphoïdes: les néoplasmes à cellules B, les néoplasmes à cellules T/NK et la Maladie de Hodgkin. De plus, à l'intérieur des catégories B et T/NK, il y a les lymphomes précurseurs qui correspondent aux stades précoces de différenciation (lymphomes et leucémies lymphoblastiques) et les lymphomes périphériques qui correspondent aux stades cellulaires les plus différenciés. Les noms proposés pour chaque entité sont basés sur leur origine supposée, leurs caractéristiques morphologiques ou selon l'usage déjà établi [20,22].

Pour le praticien, il est important que chaque entité ait une valeur pronostique. Il est possible de réorganiser les différents lymphomes non hodgkiniens en trois catégories

proposées par le Professeur Longo. Ces catégories sont basées sur les critères cliniques et sont résumées dans le tableau suivant.

<b>Lymphomes indolents</b> (survie mesurée en années sans traitement)	<b>Formes disséminées (leucémies chroniques) :</b> - B-cell CLL/SLL/PLL et T-cell CLL/PLL - LM lymphoplasmocytaire - Leucémie à tricholeucocytes - Lymphome splénique de la zone marginale - Leucémie à grands lymphocytes granuleux
	<b>Formes extranodales :</b> - LM du MALT (= extranodal de la zone marginale) - Mycosis fongoïde
	<b>Formes nodales :</b> - LM nodal de la zone marginale - LM folliculaire - LM du manteau
<b>Lymphomes agressifs</b> (survie mesurée en mois sans traitement)	LM diffus à cellules B
	LM anaplasique à grandes cellules T
	LM T périphérique, non spécifié
<b>Lymphomes très agressifs</b> (survie mesurée en semaines sans traitement)	<b>LM T périphérique spécifié :</b> - LM angioimmunoblastique - LM nasal et angiocentrique - LM intestinal
	LM de Burkitt
	LM et leucémie des précurseurs B et T
	LM/leucémie de l'adulte à cellules T (HTLV1+)

**Tableau 5: Groupes cliniques des lymphomes selon le Professeur Longo.**

(D'après [24]).

Au moment de sa publication; la REAL fut largement critiquée pour son absence de validation clinique. Cependant, la REAL se voulait être un consensus des différentes classifications existantes et incluait seulement les entités connues, d'ores et déjà publiée et dont on connaissait les caractéristiques cliniques. Néanmoins, un groupe international d'oncologues et de pathologistes mena une étude clinique de la REAL sur 1300 cas à travers le Monde. Le but de cette étude était:

- de voir si cette classification était utilisable dans la pratique courante,

- de voir si elle était reproductible,
- de déterminer l'importance de l'immunophénotype dans le diagnostic final,
- de voir si les entités distinctes dans la classification l'étaient également dans la clinique,
- de voir la fréquence de ces entités dans les populations étudiées.

Cette étude démontra que cette classification pouvait être utilisée par les experts hématopathologistes puisque plus de 95% des cas pouvait être classés dans une ou plusieurs catégories et la reproductibilité fut meilleure par rapport aux autres classifications (plus de 85%). L'immunophénotypage fut indispensable pour le diagnostic de quelques lymphomes comme le lymphome du manteau ou le lymphome diffus à grandes cellules B [21, 25].

Enfin, dans la classification REAL trois adjectifs sont utilisés afin de préciser le degré de reconnaissance de chaque entité: certain, provisoire ou inclassable. La catégorie provisoire regroupe les entités qui ont été décrites en détail mais pour lesquelles il n'y a pas encore assez de recul des hématopathologistes pour les déclarer comme une affection à part entière. Parmi celles-ci, on peut citer le lymphome B de haut grade de type Burkitt, le lymphome anaplasique à grandes cellules de type Hodgkin ou la Maladie de Hodgkin de type classique riche en lymphocytes [20, 22]. De plus, il est apparu que la classification REAL était devenue insuffisante dans la pratique courante au vu des considérables avancées réalisées. L'OMS proposa alors de créer un comité clinique consultatif d'hématopathologistes et d'oncologues internationaux afin de mettre à jour cette classification REAL et de créer la classification OMS qui est actualisée ensuite en 2008.[23]

- **Classification OMS des lymphomes malins non hodgkiniens (2008) [23] :**

**Lymphome Non Hodgkiniens B :**

- ❖ **LYMPHOPROLIFÉRATIONS À CELLULES B DE MORPHOLOGIE IMMATURE :**
  - Lymphome /leucémie lymphoblastique B
- ❖ **LYMPHOPROLIFÉRATIONS B À CELLULES DE MORPHOLOGIE MATURE :**
  - Leucémie lymphoïde chronique B / Lymphome lymphocytaire
  - Leucémie prolymphocytaire B
  - Lymphome splénique de la zone marginale

- Leucémie à tricholeucocytes
- Lymphome lymphoplasmocytaire
- Maladies des chaînes lourdes
- Tumeurs plasmocytaires
- **Lymphome de la zone marginale extraganglionnaire du MALT (lymphome du MALT)**
- Lymphome de la zone marginale ganglionnaire
- **Lymphome folliculaire**
- Lymphome primitif cutané centro-folliculaire
- **Lymphome à cellules du manteau**
- **Lymphome diffus à grandes cellules B**
- Granulomatose lymphomatoïde
- Lymphome B à grandes cellules du médiastin (thymique)
- Lymphome B à grandes cellules intravasculaire
- Lymphome B à grandes cellules ALK+
- Lymphome plasmablastique
- Lymphome B à grandes cellules associé à une maladie de Castleman multicentrique HHV8+
- Lymphome primitif des séreuses
- **Lymphome de Burkitt.**

### **Lymphomes Non Hodgkiniens T :**

- ❖ **LYMPHOPROLIFÉRATIONS À CELLULES T DE MORPHOLOGIE IMMATURE :**
  - Lymphome/leucémie lymphoblastique T
- ❖ **LYMPHOPROLIFÉRATIONS T/NK À CELLULES DE MORPHOLOGIE MATURE :**
  - **Leucémie prolymphocytaire T**
  - Leucémie lymphocytaire T à gros grains
  - Leucémie agressive à cellules NK
  - Syndromes lymphoprolifératifs T EBV+ de l'enfant
  - Leucémie/lymphome T de l'adulte (HTLV1+) Lymphome T/NK extraganglionnaire, de type nasal Lymphome T associé à une entéropathie
  - Lymphome T hépatosplénique
  - Lymphome T sous-cutané de type panniculite
  - **Mycosis fongoïde**
  - Syndrome de Sézary
  - Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés
  - Lymphomes T primitifs cutanés, de sous-type rare
  - Lymphomes T primitifs cutanés gamma-delta
  - Lymphomes T périphériques sans autre précision
  - **Lymphome T angio-immunoblastique**
  - **Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+**

## 1.5. STADIFICATION :

### 1.5.1. Stadification d'ANN ARBOR:

Ce système a initialement été utilisé pour la classification des patients atteints de maladie d'Hodgkin avant d'être appliqué aux LNH [99]. Cette classification est basée sur le nombre de territoires ganglionnaires atteints, l'existence ou non de localisations ganglionnaires à la fois sus et sous diaphragmatiques, la présence ou non d'une ou plusieurs localisations extra-ganglionnaires.

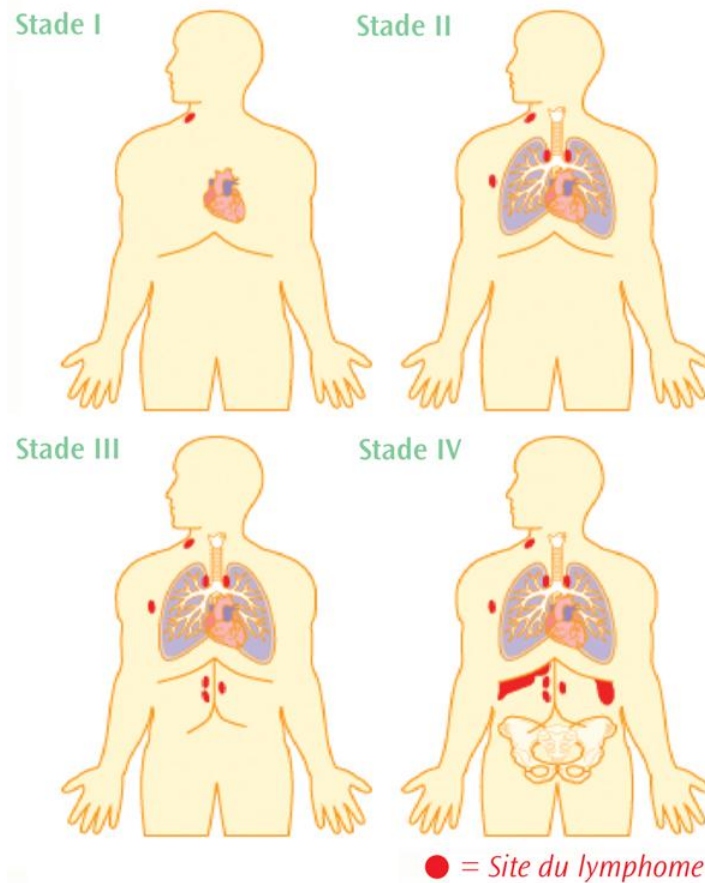


Figure 8: Les stades de la classification d'ANN ARBOR[100].

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) Ou d'une seule localisation ou territoire extra-ganglionnaire (IE)
II	Atteinte de 2 aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (II), éventuellement associée à une atteinte extra ganglionnaire de contiguïté (IIE).
III	Atteinte ganglionnaire situées de part et d'autre du diaphragme(III), accompagnées éventuellement d'une atteinte splénique (IIIs).
IV	Atteintes disséminées d'une ou plusieurs localisations extra ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire.

**Tableau 6: Classification d'ANN ARBOR[99].**

Le stade est globalement un bon facteur pronostique et les malades ayant un stade (I) ont toujours une survie plus longue que les patients ayant un stade (IV) [101].

### **1.5.2. Classification selon l'évolutivité:**

Concernant l'évolutivité clinique, une prédominance de l'amaigrissement a été notée (55,9%), puis viennent la fièvre (18,6%) et les sueurs nocturnes (19,6%). Ce profil évolutif est presque le même en Europe où l'amaigrissement est le premier signe d'évolutivité clinique [102].

### **1.5.3. Synthèse:**

Les facteurs pronostiques sont des facteurs essentiels qui permettent, dans une certaine mesure, de prévoir l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Ils témoignent de l'agressivité de la maladie, de son extension et de la capacité du malade à supporter la maladie ou les effets secondaires des traitements. Ils sont étudiés lors du bilan initial de la maladie, les plus pertinents d'entre eux servent à adapter le traitement [103].

Les index pronostiques sont des combinaisons de facteurs pronostiques qui permettent d'établir un score dont le but est de prévoir l'évolution du lymphome et donc de déterminer le meilleur traitement à entreprendre.

L'index pronostique international des lymphomes à grandes cellules: IPI **[103]**

Il a été établi à partir d'une étude internationale menée par les plus grands groupes d'étude sur les lymphomes à partir des données de plus de 4000 malades**[139]** Il est très largement utilisé. Les éléments retenus comme étant les plus importants sont:

- L'âge (moins de 60 ans / plus de 60ans)
- Le taux de LDH (normal / élevé)
- L'état général (ECOG 0-1 / 2-4 )
- Le stade ( I-II / III-IV )
- Le nombre d'atteinte des organes (0 ou 1 / plus de 1)

Pour calculer l'IPI on additionne le nombre de facteurs défavorables, il varie donc de 0 à 5. L'index pronostique international des lymphomes folliculaires : FLIPI **[103]**

Les éléments retenus comme étant les plus importants sont :

- L'âge (moins de 60 ans / plus de 60 ans )
- Le taux de LDH (normal / élevé)
- Le taux d'hémoglobine ( > 12 / <12 )
- Le stade ( I-II / III-IV )
- Le nombre de ganglions atteints ( 4 ou moins / plus de 4)

L'état général du malade au moment du diagnostic est également un facteur important car il témoigne de sa capacité à supporter la maladie. Afin de pouvoir chiffrer l'état général, il a été créé des « échelles de performance » **[103]**. La plus utilisée est l'échelle ECOG qui va de 0 à 4 :

- 0 : Pas d'atteinte de l'état général, mène une vie normale
- 1 : Il existe une fatigue mais le patient peut faire la plupart des gestes de la vie quotidienne
- 2 : Fatigue obligeant le patient à se coucher dans la journée

- 3 : Le patient reste alité plus de la moitié de la journée
- 4 : Le patient ne se lève plus

Le stade est globalement un bon facteur pronostique et les malades ayant un stade (I) ont toujours une survie plus longue que les patients ayant un stade (IV) [101]. De plus, Le fait d'avoir une maladie disséminée au diagnostic semble un des seuls paramètres réellement associés à un risque de rechute plus élevé [104].

## **2. EPIDEMIOLOGIE DES LMNHs**

### **2.1. Incidence et fréquence :**

Le lymphome malin non hodgkinien est le cinquième cancer mondial. C'est actuellement l'hémopathie maligne la plus fréquente. Son incidence est en constante augmentation dans tous les pays développés où il existe des registres du cancer. Des analyses partielles permettent de penser qu'il en est de même dans les pays en voie de développement [26].

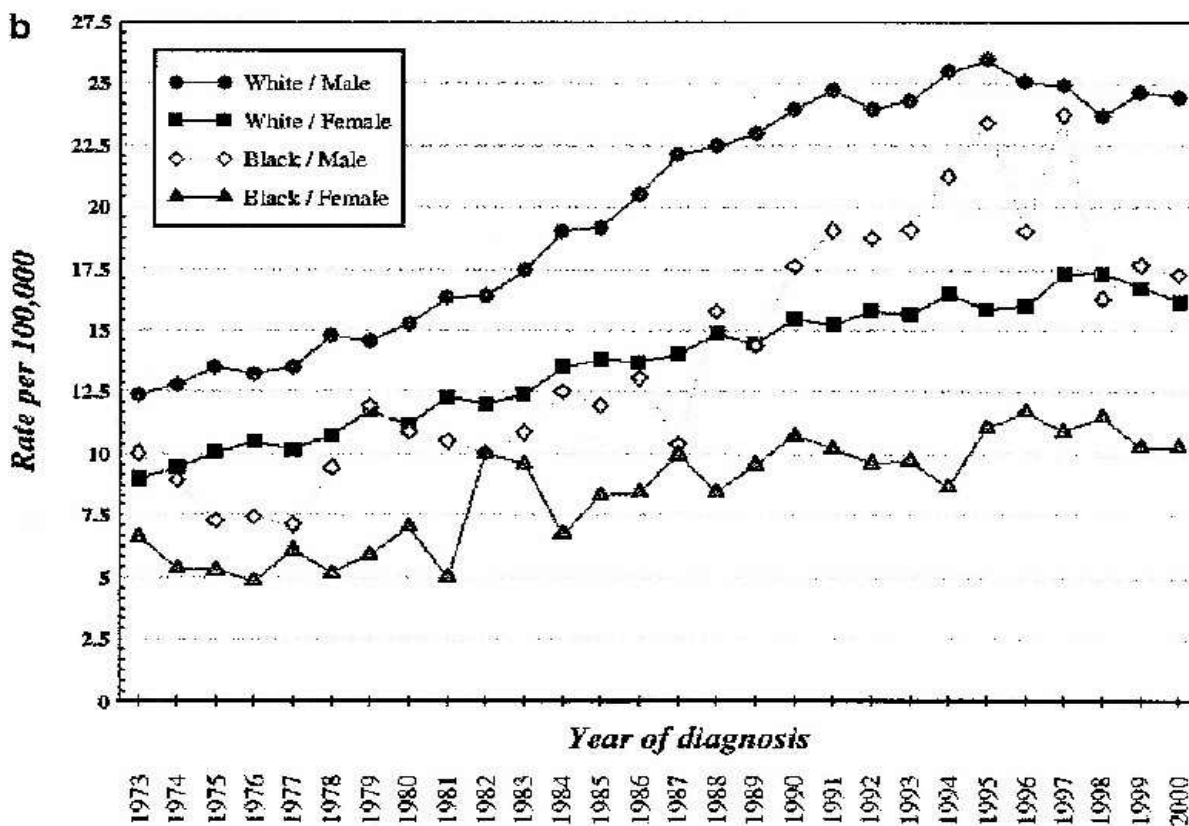
Aux Etat –Unis ou les LNH représentent 4% des cancers, leur incidence est passée de 10,2 cas pour 100 000 personnes par an en 1973 à 19,1 cas pour 100 000 personnes par an en 1999 soit une augmentation de 3,6% par an entre 1970 et 1990 [27].

Au Maroc, on ne dispose pas de registres nationaux du cancer pour établir des études statistiques précises, mais selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca en 2004, les LNH ont représenté le troisième cancer de l'homme avec une incidence de 6,1 pour 100000 habitants. Elle reste comparable avec celles observées dans les différents pays du Maghreb [28].

**Tableau 7: Comparaison des LNH avec les autres pays, RCRC, 2004 [28]**

	Incidence standardisée	
	Homme	Femme
Canada	19,7	14
USA (New Jersey)	24,9	17,5
France(Loire)	15,6	10,4
Algérie(Sétif)	3,6	2,1
Tunisie (Nord Tunisie)	5,3	3,5
Egypte(Gharbiah)	17,1	11,3
Maroc(Casablanca)	6,1	4,6

USA : United State of America.



**Figure 9: Accroissement de l'incidence des LNH aux Etats Unis durant les trente dernières années[29].**

## 2.2. L'âge :

Aux Etats-Unis, la plus forte augmentation d'incidence est observée parmi la population âgée entre 70 et 75 ans [30].

Les différentes études statistiques montrent que les LNH sont assez rares chez les enfants sauf en cas d'immunodéficience congénitale, 1 % des cas diagnostiqués en 2001 l'a été chez des enfants de moins de 15 ans [31].

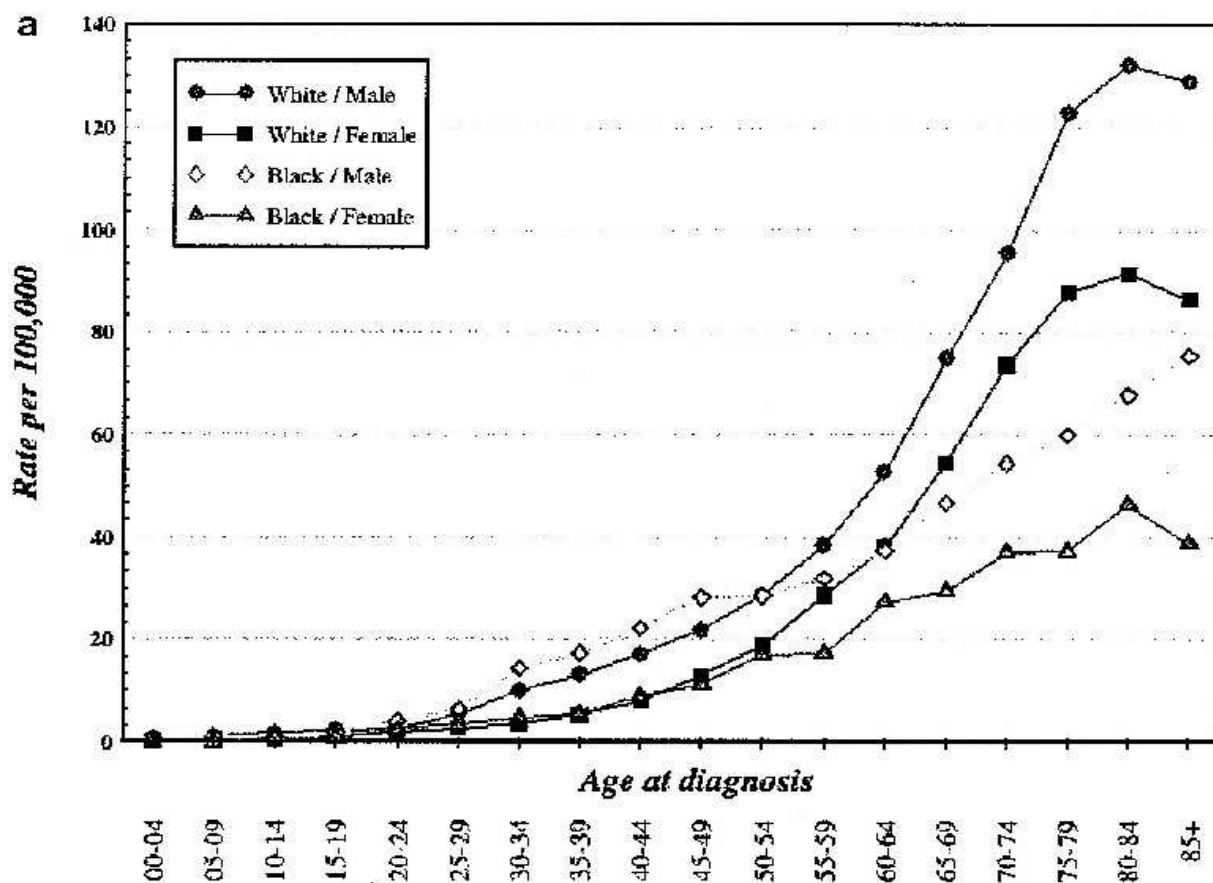


Figure 10: Incidence des lymphomes en fonction de l'âge, sexe et de la race aux Etats Unis[32]

## **2.3. Cas particulier de l'enfant**

Il existe chez l'enfant, une très grande variabilité de l'incidence et de la distribution des différents sous-types histologiques, d'un registre et d'un pays à l'autre. [33,34]

Aux Etats-Unis, les lymphomes sont au troisième rang des cancers de l'enfant et représentent environ 13 % des nouveaux cas de cancers pédiatriques (soit environ 500 nouveaux cas par an). Soixante pour cent sont des LMNH, 40 % sont des maladies de Hodgkin. [35]

Comme chez l'adulte, l'incidence est un plus élevée pour le sexe masculin et dans la race blanche, favorisée par les déficits immunitaires acquis ou congénitaux. [34]

Quatre-vingt dix pour cent des LMNH sont de haut grade de malignité.

Dans les pays occidentaux, un tiers des LMNH sont de type Burkitt, un tiers de type lymphoblastique Tet 20 % à grandes cellules Bou T.

En revanche, les lymphomes de Burkitt sont de loin le sous-type histologique le plus fréquent en Afrique tropicale et en Nouvelle-Guinée (zones d'endémie de l'infection par le virus d'Epstein-Barr), beaucoup plus rares ailleurs (quoique l'incidence soit un peu plus élevée dans les pays du bassin méditerranéen et en Amérique latine).

Les LMNH pédiatriques sont très rares au Japon. [34]

## **2.4. Le sexe :**

Au Maroc, l'incidence standardisée estimée du LNH était plus fréquente chez le sexe masculin que chez le sexe féminin (5,3 pour 100 000 hommes/an versus 4,1 pour 100 000 femmes/an) (Tableau30). Le taux de mortalité standardisé lié au LNH était de 4,1 pour 100 000 hommes/an chez le sexe masculin versus 2,7 pour 100 000 femmes/an chez le sexe féminin [36].

	Incidence		Mortalité	
	Hommes	Femmes	Hommes	Femmes
Nombre de cas	649	444	502	342
Taux brut*	4,2	2,9	3,2	2,2
TSA*	5,3	3,5	4,1	2,7

\* : mesures sont pour 100 000 personnes. TSA : Taux standardisé sur l'âge (population mondiale référence)

**Tableau 8: Incidence et mortalité du lymphome non Hodgkinien au Maroc en fonction du sexe, GLOBOCAN 2002 [36].**

## **2.5. Comparaison de l'incidence estimée au Maroc avec celle d'autres pays selon GLOBOCAN 2002 :**

Au Maroc, l'incidence standardisée estimée chez les hommes était comparable à celle observée en Algérie et un peu moindre que celle estimée en Tunisie (5,3 versus 5,1 et 5,9 pour 100 000 hommes/an, respectivement). Elle était moins élevée que dans certains pays de l'Europe comme la France (18,1 pour 100 000 hommes/an) (Tableau 33). Les mêmes tendances ont été notées pour le sexe féminin (Tableau 34). Le taux de mortalité standardisé pour ce type de cancer était plus élevé chez les hommes, avec un taux de 4,1 pour 100 000 hommes/an versus 2,7 pour 100 000 femmes/an. Et en comparaison avec les autres pays, les mêmes tendances, observées pour l'incidence, ont été remarquées pour la mortalité chez les deux sexes [36]

### **3. ETIOLOGIE DES LMNHS.**

L'étiologie des lymphomes malins non hodgkiniens est très complexe puisque dépendant de plusieurs facteurs pouvant interagir entre eux. De plus, elle n'est que partiellement connue et comprise.

#### **3.1. Conditions de vie.**

##### **3.1.1. Régime alimentaire.**

Il a été démontré que les populations ayant un niveau de vie élevé ont un risque plus important de développer un LMNH, ceci étant en relation avec une forte consommation de graisses et de calories. Une étude menée dans 15 pays développés a démontré une relation significative entre le taux de mortalité par lymphomes et la consommation de protéines animales, risque d'autant plus élevé qu'il s'agit de protéines d'origine bovine. De plus, Ross et Bras étudièrent l'influence de la composition de la ration alimentaire chez le rat : ils observèrent que le risque est le plus élevé lorsque la ration a la plus forte proportion de protéines [37].

Une étude menée dans le nord-est de l'Italie montre que le risque de contracter un LMNH est très augmenté lors d'une consommation de foie, de lait, de beurre et d'huiles (surtout les huiles polyinsaturées) et légèrement augmenté lors d'une consommation de produits salés (salami, saucisses) et de margarine mais ces résultats n'ont pas été retrouvés dans une autre étude italienne. Pour les pâtes et le pain (en particulier le pain complet), la première étude italienne rapporte une diminution du risque de LMNHs lors d'une forte consommation de ces aliments alors que la seconde rapporte une augmentation du risque de LMNHs lors d'une forte consommation de pâtes et de riz [37,39].

De plus, une étude menée en Suède et au Danemark démontre que le risque de LMNHs est augmenté lors de la consommation de produits laitiers et plus

particulièrement pour le lymphome diffus à grandes cellules B et la leucémie lymphocytaire chronique. De même, il y a une association significative et indépendante entre la consommation de viandes froides, en particulier de viandes rouges, et les lymphomes en général et plus particulièrement avec le lymphome diffus à grandes cellules B et les lymphomes folliculaires. Le café, quant à lui, est significativement associé au lymphome diffus à grandes cellules B contrairement au thé qui n'est associé à aucun type de lymphome [40].

Enfin, pour les fruits et légumes, toutes les études rapportent une diminution du risque de LMNHs lors d'une forte consommation de ces aliments, en particulier pour les carottes et les légumes verts. Cependant, pour certaines études, le sexe du patient n'a pas d'influence sur cette diminution alors que dans une étude, les résultats sont assez surprenant : on observe une diminution du risque de LMNHs, en particulier pour le lymphome diffus à grandes cellules B, lors de consommation de fruits et de légumes chez les femmes mais pas chez les hommes ; en revanche, les hommes présentent une diminution du risque de LMNHs lors de consommation de jus de citron, ce qui ne se retrouve pas chez les femmes. Cette dernière étude est la seule présentant une association entre certains aliments et certains types de lymphomes et devra être confirmée par d'autres études ultérieures [37]

Plusieurs hypothèses sont avancées quant aux mécanismes d'action. Le régime alimentaire pourrait tout d'abord contenir des agents carcinogènes ou leurs précurseurs entraînant une altération de l'ADN et donc une altération de l'immunité. De plus, les graisses contenues dans le régime alimentaire pourraient également avoir une influence sur la composition en phospholipides de la membrane des cellules et en particulier des cellules immunitaires, altérant alors la fonction immunitaire [37]. Enfin, une autre étude suggère que certains aliments comme les pâtes et le riz stimulent la sécrétion d'insuline et d'IGF (insuline-like growth factor), cette dernière ayant une activité mitogène *in vitro* sur certaines cellules humaines issues de LM de Burkitt ainsi qu'une activité de stimulation de prolifération de cellules issues de leucémie lymphocytaire aiguë B et T [39].

Au Maroc, les graisses sont consommées sous différentes formes en particulier le « smen ». Ce dernier est le résultat de la fermentation du beurre et contient de l'acide butyrique. Il est considéré comme un puissant réactivateur in vitro du **virus d'Epstein Barr**. Il a été montré aussi que le poivre noir, utilisé de manière fréquente dans la cuisine maghrébine, contient des amines qui réagissent avec le nitrite de sodium pour former des nitrosamines qui sont des puissants activateurs du **virus d'Epstein Barr**, Ce dernier est associé à de nombreuses lymphomes malins non hodgkiniens. [41,42,43,44].

### **3.1.2. Données anthropomorphiques et activité physique.**

Les études sur ce sujet sont divergentes et d'autres investigations seront nécessaires pour conclure quant à une possible influence sur le risque de lymphome malin.

Dans l'étude menée par Cerhan et al., la taille semble être faiblement mais significativement liée au risque de LMNHs (OR = 1,38 ; intervalle de confiance de 95%) et plus particulièrement avec le lymphome folliculaire. Pour ce qui est du poids et de l'indice corporel (exprimé en  $\text{kg/m}^2$ ), ils ne sont pas associés aux LMNHs en général, mais seulement au lymphome diffus ce qui va à l'encontre d'une étude suédoise où l'obésité apparaît comme un facteur de risque pour l'ensemble des LMNHs. Dans d'autres études enfin, il n'y a pas d'association entre l'index de masse corporel et le risque de LMNHs;

L'activité physique non professionnelle, quant à elle, est inversement liée au risque de LMNHs contrairement à l'activité physique professionnelle qui n'est pas liée au risque de lymphome [46,47].

### **3.1.3. Tabac et alcool.**

De nombreuses études épidémiologiques ont suggéré une association entre alcool, tabac et LMNHs alors que d'autres l'ont démentie. Dans une récente étude rétrospective

menée en Grande- Bretagne, Wilett et al. n'ont pas trouvé d'association entre les LMNHs et le tabac (type de tabac, fréquence de consommation, date de début de consommation) ni avec l'alcool (type d'alcool, fréquence de consommation). Cependant, ils pensent que l'on ne peut complètement écarté cette association et qu'il faudrait mener de plus amples investigations pour les formes rares de lymphomes[48].

Parallèlement, InterLymph (the International Lymphoma Epidemiology Consortium) ré-analisa les données d'études menées aux Etats-Unis, en Europe et en Australie. Ils démontrèrent que les fumeurs ont des OR légèrement plus élevés que les non-fumeurs et que le risque de LMNHs augmente légèrement lors d'une augmentation de la durée de tabagisme et du nombre de paquets fumés par an, ces résultats ne variant pas après ajustement à la race, à l'historique médical ou à la consommation d'alcool mais pouvant varier avec l'âge et le sexe (les hommes présentant un risque plus élevé que les femmes). De plus, après classification par types de lymphome, il apparaît que le risque de LMNHs est significativement lié aux lymphomes folliculaires, en particulier pour les fumeurs réguliers mais également avec les lymphomes B de haut grade et certains lymphomes T [49, 51].

Le tabac pourrait intervenir dans la lymphomagenèse par les effets directs d'agents carcinogènes induisant une translocation chromosomique ou un état immunosuppresseur. Cependant cette dernière hypothèse reste en suspens car le lymphome folliculaire n'est pas le sous-type de lymphome typiquement rencontré dans les cas d'immunodéficience . En revanche, la nicotine semble avoir un rôle dans le processus d'apoptose ; elle induirait une phosphorylation de bcl-2 et inhiberait ainsi l'apoptose cellulaire. Cette hypothèse doit être approfondie avant de conclure définitivement mais doit être retenue : de fréquentes translocation du gène bcl-2 sont observées dans les lymphomes B et une dérégulation de l'apoptose et de la prolifération cellulaire a été récemment observée chez des fumeurs [49, 50].

Pour l'alcool, un certain nombre d'études rapportent un effet protecteur de l'alcool en particulier du vin mais ces études restent équivoques pour le type d'alcool consommé ainsi que pour la fréquence et la quantité. Plus récemment, une analyse de 9 études menées

aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne, en Suède, en Italie et en Allemagne, retrouve cet effet protecteur de l'alcool. Cependant, de plus amples investigations sont nécessaires avant de conclure définitivement sur le rôle de l'alcool dans le développement des LMNHs.

Enfin, il y aurait une légère association entre le risque de leucémie lymphoblastique sévère chez l'enfant et le tabagisme de la mère durant la grossesse ainsi qu'une tendance significative entre la consommation de tabac parentale et le risque de cancer chez l'enfant. Cependant, ces hypothèses n'ont pas été confirmées ni infirmées par d'autres études et il convient donc de ne pas conclure hâtivement. Concernant la consommation d'alcools parentaux et le risque de lymphomes chez l'enfant, les informations sont peu nombreuses et il semble qu'il n'y ait pas de relation établie entre les deux [50,52].

## **3.2. Consommation de drogues et de médicaments.**

### **3.2.1. Les drogues.**

La consommation de drogue parentale influence de façon positive le risque de cancer chez l'enfant: la consommation de marijuana par l'un des parents augmente le risque de leucémie lymphoblastique sévère chez l'enfant, risque d'autant plus élevé que les deux parents sont consommateurs. De plus, la consommation de drogues durant la grossesse peut entraîner des morts fœtales, des malformations ou des anomalies congénitales [52].

### **3.2.2. Les médicaments.**

#### **3.2.2.1. Les traitements immunosuppresseurs.**

Ces traitements (anticorps anti-lymphocytes, azathioprine, cyclophosphamide), administrés suite à des transplantations d'organe ou lors d'affection auto-immune, entraînent une augmentation du risque de lymphome.

La proportion de patients développant un lymphome est de 13% suite à une transplantation cardiaque et de 33% suite à une transplantation cœur-poumon. Le risque est multiplié par 20 à 60 lors d'une transplantation rénale et par 120 à 200 lors d'une transplantation cardiaque, cette différence s'expliquant par l'utilisation de doses immunosuppressives plus fortes lors des transplantations cardiaques. Le risque semble le plus important dans l'année qui suit la transplantation puis semble se stabiliser pour les années suivantes. Deux hypothèses sont avancées quant aux mécanismes d'action [46,55] :

- Le niveau d'immunosuppression est important et il y a une diminution de la surveillance immunitaire à l'encontre de virus oncogènes et des modifications de la cellule-hôte.
- Il y a une forte stimulation antigénique du système immunitaire suite à la greffe avec un risque de prolifération de cellules anormales.

Les lymphomes associés aux transplantations d'organes ressemblent fortement aux lymphomes associés au SIDA: environ 90% des cas sont des lymphomes B très agressifs avec 70% de lymphomes extranodaux et 20 à 50% des cas atteignent le cerveau. Les lymphomes B sont en majorité associés avec le virus d'Epstein-Barr alors que les lymphomes T y sont très rarement associés [46, 53].

### **3.2.2.2. Autres médicaments.**

Certains médicaments ont été impliqués dans la survenue de lymphomes : l'aspirine, certains antalgiques, certains antibiotiques (pénicilline, ampicilline, tétracyclines) ou tranquillisants (Valium®) lorsque la durée d'administration dépasse 2 mois mais également des digitaliques et des corticoïdes (cortisone, prédnisone) [38, 54]. Plus, récemment, certaines n'ont trouvé aucune association entre ces médicaments et le risque de LMNHs alors que d'autres démontrent une association entre les deux lors d'une prise journalière. Cependant, dans de nombreux cas, il est difficile de déterminer si c'est le médicament ou la maladie qui a un rôle dans la lymphomagenèse [47].

Enfin, de récentes études suggèrent une association inverse entre les grossesses, la parité (nombre de grossesses) et le risque de LMNHs. L'association inverse entre la grossesse, l'utilisation d'oestrogènes et le risque de LMNHs est biologiquement possible puisque les traitements hormonaux permettent une diminution de la sécrétion d'interleukine 6 ; cette interleukine est une cytokine intervenant dans la différenciation et la croissance des cellules lymphoïdes et qui a un rôle important dans le développement des lymphomes de moyen et de haut grade [57,58].

### **3.3. Caractères génétiques.**

Il apparaît tout d'abord que les personnes atteintes d'une immunodéficiences à caractère génétique comme le syndrome de Wiskott-Aldrich ou l'ataxie télangiectasie sont plus susceptibles de développer des lymphomes malins et plus particulièrement des lymphomes B [55].

Des ensembles de cas de LMNHs ont été rapportés dans de nombreuses familles humaines. L'influence d'un « gène dominant de résistance », une prédisposition génétique à l'immunodéficiences et/ou des facteurs environnementaux doivent intervenir dans le développement de ces lymphomes sans que l'on sache réellement leur part de responsabilité [59]. De plus, les personnes ayant un historique familial de cancer hémolymphopoiétique ou non (foie, poitrine ou rein) présente un risque de LMNHs plus important . En Suède, le risque de LMNHs est 2 à 4 fois plus élevé lorsqu'un historique familial de LMNHs est présent, en particulier pour le lymphome diffus à grandes cellules B . Ce risque est d'autant plus élevé qu'il s'agit d'un jumeau plutôt qu'un parent. Ces agrégats familiaux peuvent être en relation avec la présence de facteurs environnementaux (agents viraux, habitudes diététiques, pesticides, expositions professionnelles) mais le schéma de risque familial avec les parents et les jumeaux supporte l'hypothèse de l'existence d'un composant autosomal dominant pour les lymphomes diffus à grandes cellules B et d'un composant récessif pour les lymphomes folliculaires [60, 61].

Enfin, certaines études rapportent que des translocations chromosomiques ont été observées dans 90% de cas de LMNHs. Ainsi, certains lymphomes sont caractérisés par une anomalie génétique particulière [47,62] :

- Le lymphome anaplasique à grandes cellules (CD3+, CD30+) est caractérisé par une translocation t(2 ; 5)(p23 ; q35),
- Les lymphadénopathies angioimmunoblastiques sont caractérisées par la présence presque constante de clones anormaux sans aucune relation entre eux et accompagnés de réarrangement du TCR.
- Les lymphomes B présentent trois types de translocations récurrentes : t(8 ; 14)(q24 ; q32) pour le LM de Burkitt, t(14 ; 18)(q32 ; q21) dans les LM folliculaires et t(11 ; 14)(q23 ; q32) dans le LM du manteau ; il y a également une délétion fréquemment observées dans les LM lymphocytaires qui est accompagnée d'une trisomie 12, la del(14)(q23 ; q32).

Cytogénétique	Moléculaire	Type LMNHs	Gène impliqué	Fonction altérée
t(14;18)(q32;q21)	BCL2-JH	Folliculaire	bcl-2	Apoptose cellulaire
t(8;14)(q24;q32)	cMYC-Ig	Burkitt	c-myc	Cycle cellulaire
t(11;14)(q13;q32)	CCND1-Ig	Manteau	cycline D1	Cycle cellulaire
t(3;14)(q27;q32)	BCL6-Ig	Diffus à grandes cellules	bcl-6	Transcription
del(14)(q23;q32)	?-Ig	Lymphocytaire	?	?
t(2;5)(p23;q35)	NPM-ALK	Anaplasique	Gène hybride	Activité des kinases

**Tableau 9: Principales anomalies génétiques associées aux lymphomes malins non hodgkiniens.**

(D'après [62]).

Cependant, l'ensemble des études menées jusqu'à ce jour ne permet pas de clarifier l'importance relative des causes génétiques, environnementales et des autres agents cancérigènes.

## **3.4. Environnement.**

### **3.4.1. Les pesticides.**

Entre 1942, date de découverte des phénoxy herbicides, et 1990, l'incidence des LMNHs n'a cessé de croître (augmentation de près de 50%); en parallèle, l'utilisation de ces herbicides a été multipliée par quatre. Ces substances pourraient donc être en partie responsables de cette augmentation [63].

Les études sur les pesticides présentent de nombreuses divergences. Une partie des études réalisées prouvent qu'il existe une relation entre l'exposition aux phénoxy herbicides (auxquels appartient l'acide 2,4 dichlorophénoxyacétique), aux triazines, aux fongicides et les LMNHs. Le risque est d'autant plus élevé si l'agriculteur traite ses pâtures plus de 21 jours par an, que la surface traitée est grande et qu'il ne porte pas de tenue de protection. En revanche, une étude plus récente démontre qu'il n'existe pas de relation entre le risque de LMNHs et l'utilisation d'herbicides (en particulier de l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique) par des particuliers ; cela s'expliquerait par le fait que les doses utilisées et les fréquences d'application sont plus faibles que celles utilisées dans l'agriculture. De même, Pearce et Bethwaite ont mené des études similaires en Nouvelle Zélande et n'ont pas trouvé d'association entre l'exposition aux herbicides et les LMNHs [64].

### **3.4.2. Pollution industrielle et utilisation de produits chimiques.**

Une étude rétrospective étudia les effets de l'émission de dioxines par un incinérateur sur la population alentours. Entre 1980 et 1995, l'incidence des LMNHs dans la population étudiée est de 14,9/100 000 alors qu'à l'époque cette incidence dans la population générale est deux fois moins élevée à 7,8/100 000. Au sein de cette population

étudiée, elle distingue trois groupes : les personnes très exposées, les moyennement exposées et les peu exposées à l'émission de dioxines ; entre 1985 et 1995, le risque de développer un LMNHs est 1,3 fois plus élevé dans la population peu exposée, 1,0 fois plus élevé dans la population moyennement exposée et 2,3 fois plus élevé dans la population la plus exposée. Dans cette étude, la prise en compte des caractéristiques socio-économiques (éducation, classe sociale, travail, caractéristiques du logement) ne modifie pas les résultats [65].

Une autre étude a été menée sur les effets des émissions des incinérateurs sur la santé humaine. Les incinérateurs rejettent dans l'atmosphère différents composés chimiques comme des métaux lourds (cadmium, arsenic, chrome, cobalt, manganèse, par exemple) ainsi que d'autres substances chimiques comme du dioxyde de nitrogène, du monoxyde de carbone, des hydrocarbures polycycliques, des arômes polycycliques et des dioxines. Les études menées en France et en Grande-Bretagne rapportent une association significative entre la résidence à proximité d'un incinérateur et les LMNHs. Cependant, ces études sont réalisées sur des petites populations et il peut y avoir intervention d'autres paramètres comme le statut socio-économique, les habitudes alimentaires, la profession qui n'ont pas été pris en compte. Il est donc nécessaire de mener de nouvelles études prenant en compte tous ces paramètres avant de conclure définitivement sur la relation entre l'exposition aux émissions des incinérateurs et le risque de LMNHs [66].

### **3.4.3. Activité professionnelle.**

On observe un risque important de contraction de LMNHs dans l'agriculture. Les agriculteurs sont exposés à de nombreux agents carcinogènes qui semblent être responsables de l'augmentation de l'incidence des LMNHs dans ces professions sans connaître réellement leur mécanisme et leur part d'implication dans le phénomène [56, 67, 68]:

- Les bactéries, champignons et virus animaux : il y a une forte exposition aux virus de la maladie de Marek, de la leucose aviaire, à des papillomavirus et au virus leucémogène bovin. Des études menées sur du personnel d'abattoir laissent penser qu'il existe une forte pression d'infection par des virus animaux.
- Les pesticides (2,4-D, organophosphorés) et autres produits chimiques comme les solvants, le fuel, les huiles : il y a un fort risque pour les personnes travaillant avec les chlorophénols ou les phénoxyacides contenant des impuretés de type dibenzodioxines et des dibenzofuranes ainsi qu'avec le dichlorophényltrichloroéthane, le carbofurabe et le chloramben.
- Les poussières.

Il existe ensuite un risque pour les professions exposées aux solvants tels que les solvants dégraissants et nettoyants, les vernis, les peintures et les laques:

- Peintre, plasticiens,
- Agents forestiers, travail du bois et industrie papier,
- Nettoyage à sec,
- Travail des métaux,
- Coiffeurs, cosmétologues, soin des cheveux avec les teintures en particulier de couleur foncée,
- Industrie textile.

D'autres professions sont exposées à des particules fines telles que les poussières, fibres, sciures et dans lesquelles on observe une augmentation du risque de LMNHs : mineurs, peintres, plasticien, charpentier, maçon, couvreur, plombier.

Enfin, les professions exposées aux dérivés de l'industrie pétrochimique tels que le benzène, le styrène et ses polymères, le vinyle présentent une augmentation du risque de LMNHs [56, 68].

### **3.4.4. Exposition aux radiations.**

#### **3.4.4.1. Radiations ionisantes.**

Le risque de LMNHs après exposition à des radiations ionisantes (radiodiagnostic, radiothérapie ou explosions atomiques) ne semble pas augmenté. Cependant, il semble augmenté lorsque les radiations thérapeutiques sont associées à une chimiothérapie comme c'est le cas lors du traitement de la maladie de Hodgkin mais cela pourrait être également dû à une altération de l'immunité due à la maladie.[56]

Pour ce qui est de l'exposition à des radiations ionisantes pendant la grossesse, les risques concernent les enfants : lors de fortes radiations ionisantes, le risque de développement de lymphomes ou de cancers juvéniles est augmenté alors qu'il est encore controversé lors de faibles radiations ionisantes [52].

Pour les personnes vivant à proximité d'une centrale nucléaire ou y travaillant, il n'existe pas de données prouvant que le risque de LMNHs est augmenté.

#### **3.4.4.2. Radiations ultraviolettes.**

Les études portant sur le rôle possible du soleil dans le développement des LMNHs divergent. Une partie d'entre elles présentent l'exposition aux UV comme un facteur de risque puisqu'il apparaît que l'incidence des LMNHs augmente en parallèle de l'augmentation des radiations UV ambiantes et qu'il existe une véritable relation entre le LMNHs et le mélanome malin, ce dernier étant dû à une trop forte exposition au soleil. D'autres études présentent quant à elles l'exposition aux UV comme un facteur de protection face aux LMNHs puisqu'aux Etats-Unis, le risque de LMNHs augmente lorsque l'index UV par an diminue et augmente avec la latitude (c'est-à-dire que plus la latitude est élevée, plus le risque de LMNHs est important) sans qu'il y ait de relation significative entre les deux.[69]

De plus, la couleur des cheveux ou le type de peau, marqueurs de sensibilité face au soleil, ne sont pas associés significativement avec le risque de LMNHs contrairement à la couleur des yeux (pour ce qui est des yeux verts, gris, gris verts). Cependant, la couleur de la peau (type ethnique) tient peut-être un rôle dans la relation entre l'exposition aux UV et le risque de LMNHs ; en effet, aux Etats-Unis, l'incidence des LMNHs est plus élevée chez les Blancs que chez les Noirs et est plus élevée chez les Hispaniques que chez les Noirs. Cette différence peut s'expliquer par la différence de couleur de peau (avec intervention de la mélanine) ou par la différence de statut socioéconomique entre ces différentes populations [70].

Pour ce qui est du temps d'exposition au soleil, il semble que le risque soit inversement lié à la durée, c'est-à-dire que plus la durée est importante, plus le risque diminue. Un mécanisme biologique simple pourrait expliquer ce phénomène : les UV B activent la vitamine B qui, lorsqu'elle est déficiente, peut avoir un rôle dans le développement de cancers de la prostate, du colon, des ovaires ou du sein. Lors d'une longue exposition au soleil, la quantité de vitamine B active est importante et a un rôle anti-prolifératif sur les cellules du système hématopoïétique, en particulier sur d'éventuelles cellules lymphomateuses. Le risque diminue également lorsqu'il y a une forte fréquence de coups de soleil : diminution de 40% du risque par rapport au groupe sans coups de soleil [71].

### **3.5. Associations avec d'autres maladies.**

#### **3.5.1. Les maladies à médiation immune.**

Les lymphomes sont les néoplasmes les plus souvent associés à des maladies à médiation immune ; on les observe en association avec l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux systémique, le syndrome de Sjogren (triade de kératoconjonctivite sèche, xérostomie et d'arthrite rhumatoïde ou lupus érythémateux systémique), la

dermatomyosite ou la thyroïdite, le lymphome apparaissant plusieurs années après la maladie auto-immune (en moyenne 10 ans). Une étude récente rapporte que 13% des patients présentant un lymphome sont atteints d'une maladie auto-immune, les plus fréquentes étant l'arthrite rhumatoïde et l'hypothyroïdie auto-immune. De plus, au sein de ces patients, il existe une prédominance des femmes (69% de femmes parmi les patients ayant un LMNHs associé à une maladie auto-immune). Cependant, la maladie auto-immune ne semble pas la seule responsable puisque les patients ayant une arthrite rhumatoïde traitée par un traitement immuno-suppresseur ont 9,7 fois plus de LMNHs que les patients ne recevant pas de traitement [72,73].

Parallèlement à ces maladies, d'autres maladies à médiation immune ne sont pas associées au risque de LMNHs (Colite ulcéreuse, maladie de Crohn) et d'autres sont associées à une diminution de ce risque comme l'artérite à grandes cellules [46].

Une première hypothèse suggère que l'altération du système immunitaire engendrée par la maladie offre un terrain propice au développement du cancer. D'un autre côté, la forte fréquence de maladie à médiation immune chez les personnes atteintes de cancer n'est peut-être pas une relation de cause à effet mais peut être simplement due au fait que ces personnes sont en général âgées et ont donc tendance à être plus sensibles aux désordres immunitaires [73].

### **3.5.2. Lymphomes et allergies.**

Les études à ce sujet sont nombreuses et diffèrent largement. Certaines n'ont trouvé aucune association significative entre atopie ou allergie et LMNHs, d'autres ont trouvé une réduction non significative du risque pour l'asthme et le rhume des foins et pour l'eczéma, tous les cas de figure sont possibles. Pour les allergies à des substances spécifiques (aliments, plantes, animaux), une réduction non significative a été rapportée. Plus récemment, une étude rapporte une diminution significative du risque de LMNHs lors d'atopies, de rhume des foins et d'allergies alimentaires (l'asthme et l'eczéma n'ayant

aucune association). Cependant, ces résultats controversés devront être confirmés ou infirmés dans d'autres études ultérieures.[46]

### **3.5.3. Immunosuppression congénitale et lymphomes.**

Ces syndromes d'immunodéficience primaire comprennent le syndrome de Wiskott-Aldrich, l'ataxie télangiectasie et les syndromes sévères. Environ 25% des patients atteints de cette immunodéficience congénitale développent un cancer et parmi eux 50% sont atteints d'un lymphome. Pour le syndrome de Wiskott-Aldrich, le risque de LMNHs atteint 100% pour les malades ayant plus de 30 ans [46].

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées [55] :

- une stimulation antigénique chronique suite à l'incapacité de ces patients à éliminer rapidement des affections respiratoires ou gastrointestinale,
- un désordre profond avec une perte du contrôle des cellules T (cas du syndrome de Wiskott-Aldrich)
- un défaut d'apoptose (cas du syndrome lymphoprolifératif auto-immun),
- des anomalies de réparation de l'ADN (cas de l'ataxie télangiectasie),
- des interactions défectueuses entre les cellules B et les cellules T (cas du syndrome d'hyper IgM).
- la présence de co-facteurs comme le virus d'Epstein Barr.

Les lymphomes associés à cette immunodéficience congénitale sont proches des lymphomes associés au SIDA ou aux transplantations d'organes (lymphomes diffus à grandes cellules B du tube digestif et du système nerveux central, très agressifs), mise à part l'ataxie télangiectasie qui présente une plus forte proportion de lymphomes T [46, 47].

### **3.5.4. Autres maladies.**

#### **3.5.4.1. Cancers.**

Le diagnostic de cancer cutané est associé significativement avec une augmentation du risque de LMNHs (OR = 2,1 ; intervalle de confiance de 95%), risque d'autant plus important pour les lymphomes T. Inversement, un risque important de mélanome malin, de carcinome épidermoïde et de carcinome des cellules basales a été noté lors d'un antécédent de LMNHs [47,69].

De plus, on a observé une proportion plus importante de leucémie sévère non lymphocytaire, de maladie de Hodgkin, de cancer du poumon, du rein ou de la vessie chez les malades atteints de LMNHs [46].

#### **3.5.4.2. Calculs biliaires.**

Un historique de calculs biliaires semble ne pas être associé à un risque de lymphome en général mais être significativement lié à un risque de lymphome diffus (OR = 1,9Q5 ; intervalle de confiance de 95%). Cependant cette étude est la seule à avoir fait cette observation et il convient d'attendre des études supplémentaires avant de conclure. [45]

#### **3.5.4.3. Maladie de Hodgkin.**

Un accroissement de l'incidence des LMNHs est observé chez les patients traités pour une maladie de Hodgkin. Ces lymphomes apparaissent entre 1 et 15 ans après le début du traitement. Différentes explication sont avancées : il y aurait tout d'abord une influence du type de traitement réalisé, le risque étant significativement augmenté lorsque les patients reçoivent une chimiothérapie associée à une radiothérapie. Il y aurait également une influence de l'âge du patient : pour certains auteurs, le risque est augmenté lorsque le patient a plus de 30 ans alors qu'il est augmenté avec un jeune âge pour

d'autres. Enfin, le risque serait augmenté lorsque le patient est un homme et qu'il présente un stade III au moment du diagnostic [56]

### **3.6. Etiologie infectieuse.**

#### **3.6.1. Le HTLV-1 (Human T-cell Lymphotropic virus type 1).**

C'est un rétrovirus endémique du sud-ouest du Japon, des Caraïbes et du sud-est des Etats- Unis. Il entraîne une transformation des lymphocytes T chez un petit nombre d'individus quelques années après leur infection et est à l'origine de nombreuses formes de lymphomes T et NK : lymphome NK/T de type nasal, lymphome/leucémie T de l'adulte (ATLL) en association avec des désordres génétiques, certains syndromes de Sézary (données controversées), mycosis fongoïde dans certaines études [74].

#### **3.6.2. Le virus d'Epstein Barr (EBV).**

Le but de notre present travail, est de determiner le role de l'EBV dans la survenue des lymphomes non hodgkiniens. (cf. suite)

#### **3.6.3. Lymphomes et SIDA.**

Depuis le début des années 1980, on observe une très nette augmentation de l'incidence des LMNHs (de 12,3 à 31,8 pour 100 000 individus) au sein de la population homosexuelle américaine qui représente un groupe à fort risque d'infection par le VIH [56].

Le risque de développement de LMNHs chez les patients VIH positifs est indépendant du degré ainsi que de la durée de l'immunodéficience et de la stimulation des cellules B. Depuis la mise en place de la trithérapie, l'incidence des lymphomes liés au VIH a diminué [46, 47].

### **3.6.4. Human HerpesVirus 8 (HHV-8).**

Le HHV-8, également appelé herpesvirus associé au Sarcome de Kaposi, a une séroprévalence de 40 à 60% en Afrique subsaharienne, 20 à 40% en Afrique du Sud et présente des taux beaucoup plus bas aux Etats-Unis et en Europe (les pays méditerranéens étant plus touchés que les pays du nord de l'Europe). Il est retrouvé dans le désordre lymphoprolifératif germinotrope où HHV-8 est associé à l'EBV. [46,76]:

### **3.6.5. Le virus de l'hépatite C.**

Quelques études ont été menées suite à la suggestion de l'infection par le virus de l'hépatite C comme facteur de risque potentiel de la cryoglobulinémie mixte, prolifération de cellules B à médiation immune, ou de la macroglobulinémie de Waldenström : les lymphomes apparaissent être significativement liés au virus de l'hépatite C avec un OR de 6,2 pour les lymphomes B et de 16,4 pour les lymphomes T. De plus, la prévalence du virus de l'hépatite C chez les patients atteints d'affection monoclonale B est de 20 à 40% en Italie ce qui tend à confirmer la première hypothèse. Cependant, cette forte prévalence n'a pas été retrouvée en Europe et aux Etats-Unis [47,60].

### **3.6.6. Helicobacter pylori et autres bactéries.**

L'association entre l'infection à *H. pylori* et les LMNHs gastriques a été démontrée dans de nombreuses études; le risque de lymphome du MALT est six fois plus élevé et celui du lymphome splénique marginal à cellules B est trois fois plus élevé lors d'une infection à *H. pylori*. *H. pylori* a été détecté dans plus de 90% des cas de lymphomes gastriques. L'inflammation gastrique chronique entraîne une accumulation de lymphocytes dans la sous-muqueuse et donc une augmentation de son épaisseur. Le processus physiologique est perturbé et *H. pylori* établit un environnement favorable à la prolifération cellulaire et à une oxydation des cellules épithéliales et lymphopoïétiques. Le lymphome du MALT étant due à une accumulation de cellules B dans la lamina

propria, *H. pylori* favorise son apparition. Si l'on traite l'infection, on observe une diminution de l'inflammation gastrique et une régression clinique et histologique du lymphome du MALT [46,47].

## **4. CARACTERISTIQUES CLINIQUES :**

### **4.1. Circonstances de découverte :**

Les modes de révélation des LNH sont extrêmement polymorphes, reflétant leur grande variété histologique, leurs nombreuses modalités évolutives et leurs multiples possibilités de localisations.

Ces données rejoignent celle de la littérature ; En effet les lymphomes se manifestent le plus souvent par des adénopathies [77].

### **4.2. Répartition selon la localisation :**

Les LNH surviennent dans la majorité des cas au niveau des ganglions lymphatiques, cependant 20 à 30 % des cas sont des formes primitivement extra ganglionnaire [78].

Le signe le plus fréquent est l'existence d'adénopathie périphérique, souvent multiples. Toutes les aires ganglionnaires peuvent être atteintes mais les adénopathies cervicales sont les plus fréquentes [79]

Les lymphomes digestifs représentent 12,5% de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens [80,81]. La localisation gastrique est la plus fréquente des formes extra ganglionnaires (46%), elle est le plus souvent rencontrée suivie par les atteintes ORL et cutanée [82].

	% des formes ganglionnaire	% des formes Extra ganglionnaires	Sites extra ganglionnaires Atteints
Lee Wong (Singapore)[121]	5 1	4 9	-Gastro intestinal -ORL
Université de Rabat [123]	4 3, 5	5 6, 5	-Gastrique -Intestinal -ORL -Autres localisations
Gurney Cartwright [122]	65- 75	25- 35	-Gastrique -Intestinal -Cutanée

**-Tableau 10: Pourcentages des formes ganglionnaires et extra ganglionnaire**

### **4.3. Les signes généraux :**

Une fièvre persistante supérieure à 38°, une perte de poids de plus de 10% ou des sueurs nocturnes profuses sont inconstants, mais peuvent classer le lymphome en B [79].

### **4.4. Confirmation du diagnostic :**

Dans tous les cas et quelles que soit les circonstances de découverte, le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique d'un prélèvement du tissu tumoral. On réalise la biopsie d'une adénopathie ou d'un tissu envahi ; les études morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires permettent de poser le diagnostic de certitude de LNH en le situant dans la classification requise.

## 5. BILAN D'EXTENSION :

Le diagnostic des LNH étant affirmé sur un document histo-pathologique, un bilan d'extension s'impose permettant d'évaluer l'importance et la diffusion du processus lymphomateux. Ce bilan est fondamental car il permet d'établir une classification clinique qui a une valeur pronostique et de ce fait permet d'adopter une thérapeutique appropriée.

### 5.1. Bilan clinique:

Ce bilan comporte: **[84]**

- 1- La recherche de signes généraux.
- 2- L'appréciation de « L'état d'activité » : cet état représente une appréciation semi-quantitative du retentissement du LNH sur la vie quotidienne du malade. On utilise l'échelle proposée par l'Eastern cooperative oncology Group et adoptée par l'OMS.
- 3- Un examen à la recherche de symptômes et de signes d'atteintes ganglionnaires et extra-ganglionnaires.

0	Absence de symptôme
1	Sujet symptomatique, mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale
2	Sujet alité moins de 50% de la journée
3	Sujet alité plus de 50% de la journée
4	Sujet alité en permanence, : une aide pour des gestes quotidiens.

**Tableau 11: Echelle d'activité de « Eastern Cooperative Oncology Group » (ECOG)[84]**

## **5.2. Bilan biologique:**

Ces examens sont réalisés pour apprécier le retentissement de la maladie sur l'organisme et ont une valeur pronostic.

### **5.2.1. L'hémogramme:**

L'hémogramme à la recherche d'une anémie, d'une thrombopénie, de cellules lymphomateuses circulantes signant l'atteinte médullaire.

La cytopénie est une diminution quantitative d'une ou de plusieurs lignées sanguines : anémie, leucopénie, thrombopénie. Le mécanisme est le plus souvent central, et il s'agit d'une insuffisance de production médullaire.

L'anémie est une situation très fréquente dans les pathologies lymphomateuses. Ses causes sont multiples et s'associent souvent pour entraîner une diminution importante du taux d'hémoglobine. Pour les LNH L'anémie semble corrélée à une survie diminuée [85].

La leucopénie est un signe habituel dans les hémopathies malignes comme le lymphome, ainsi que la thrombopénie qui peut être associée à un lymphome par le biais d'envahissement médullaire [86,87].

### **5.2.2. Electrophorèse des protéines:**

L'électrophorèse des protéines permet de doser le taux de l'albumine, reflet du retentissement de la maladie sur l'état nutritionnel. Elle peut aussi confirmer parfois la sécrétion d'une gammopathie monoclonale par les cellules lymphomateuses [88].

### **5.2.3. Dosage de la LDH:**

La concentration sérique des LDH, qui est le reflet de la masse tumorale et de l'agressivité de la maladie. C'est un élément primordial du pronostic de tous les lymphomes [89]. Le pronostic est bon lorsque le taux de LDH est bas.

#### **5.2.4. Bilan hépatique et rénal:**

Le bilan rénal est réalisé à la recherche d'un retentissement fonctionnel ou organique du LNH [78].

Le bilan biologique hépatique peut révéler une cholestase en cas d'envahissement lymphomateux [78].

#### **5.2.5. Les sérologies virales:**

L'immunodépression et une réplication virale incontrôlée de façon prolongée sont associées à un risque accru de LNH [90], d'autre part, une sérologie virale VIH positive peut contrecarrer l'utilisation de certaines polychimiothérapies et nécessiter l'utilisation d'agents inhibant la réplication virale. La réalisation de la sérologie VIH doit faire partie intégrante du bilan de tout LNH.

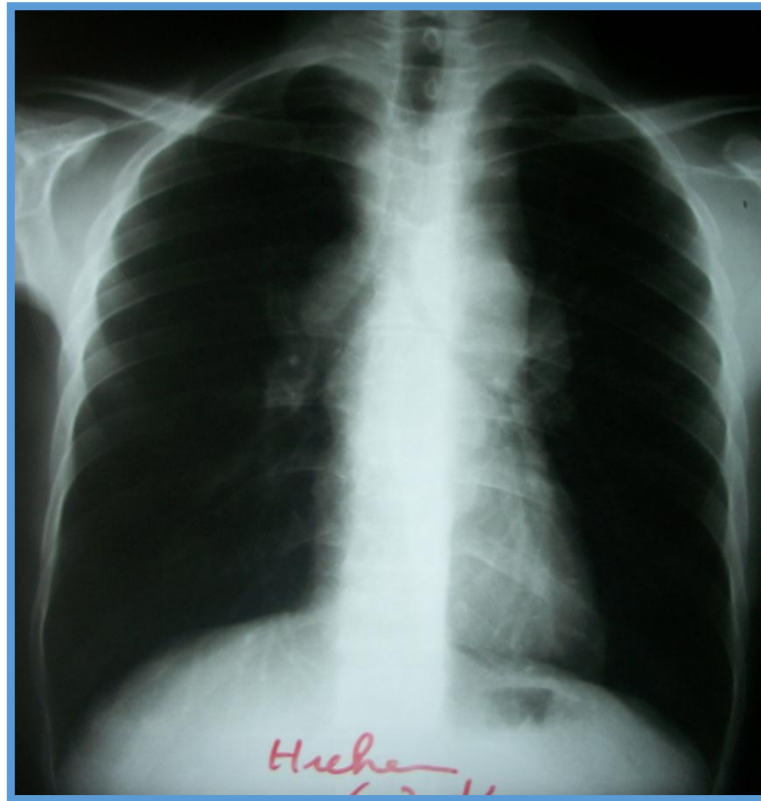
Le rôle du VHC dans la lymphogenèse est mal connu; le tropisme lymphocytaire du VHC est par contre bien établi [91,92] et sa présence dans les cellules mononuclées périphériques est bien connue [65]. L'infection chronique au virus de l'hépatite C entraîne une stimulation antigénique chronique qui favoriserait la survenue de mutation oncogénique, puis la progression vers une prolifération maligne. La participation directe de protéines virales de la capsidie ou non structurales dans l'oncogénèse est aussi suggérée par quelques études expérimentales [83].

Par ailleurs, l'éradication du virus de l'hépatite C par un traitement par interféron a été associée à de bonnes réponses thérapeutiques sur des lymphomes de bas grade liés au virus de l'hépatite C. Ces résultats constituent un argument supplémentaire en faveur de l'association entre le virus de l'hépatite C et le LNH [83].

### **5.3. Bilan radiologique:**

#### **5.3.1. Radiographie thoracique:**

La radiographie thoracique de face et de profil est un examen de base permettant de dépister une atteinte médiastinale ganglionnaire, pulmonaire, parenchymateuses, pleurale ou pariétale. En effet, l'atteinte thoracique lors des LNH est souvent très volumineuse, évidente sur la radiologie standard [138]. Elle reste cependant nettement moins sensible que le scanner [93].



Photographie 1: Radiographie pulmonaire de face qui montre un élargissement du médiastin [138]

### **5.3.2. La tomодensitométrie:**

Deux examens radiologiques sont indispensables pour étudier un lymphome non hodgkinien : une radiographie et un examen tomодensitométrique [94].

#### **5.3.2.1. La tomодensitométrie thoracique:**

La TDM thoracique est réalisée le plus souvent avec injection de produit de contraste iodé pour une meilleure étude des structures vasculaires et des parenchymes. Le

scanner est l'examen d'imagerie de référence dans le bilan d'extension d'un LNH [95]. Il permet dans le même temps d'effectuer un bilan ganglionnaire complet et de rechercher des atteintes viscérales. La TDM peut révéler plus de lésions thoraciques que la radiographie du thorax et cela a beaucoup d'influence sur le traitement [94].

### **5.3.2.2. La tomодensitométrie abdominopelvienne:**

La TDM est plus fiable que l'échographie pour la détection des adénomégalies abdominales et pelviennes, car elle n'est pas gênée par les gaz digestifs. Pour cette raison, la TDM est l'examen le plus souvent utilisé dans les bilans d'extension de lymphomes abdominaux et plus tard il peut servir de référence dans l'estimation de la réponse thérapeutique. Quand une biopsie ganglionnaire percutanée est nécessaire, elle peut se faire sous contrôle écho ou tomодensitométrie [96,97].

### **5.3.3. L'échographie abdominale:**

Dans le cadre du bilan d'extension, L'échographie abdominale permet d'étudier le foie, la rate et les ganglions, mais elle est beaucoup moins sensible que le scanner qui explore mieux les parenchymes hépatique et splénique et ne permet pas d'études comparatives aussi précises que le scanner [96,97].

### **5.4. La biopsie osteo-médullaire:**

Elle permet par l'examen histologique de la moelle hématopoïétique d'affirmer la présence d'un envahissement lymphomateux. Elle est réalisée sous anesthésie locale au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure. Le tronçon biopsique doit mesurer au moins 2 cm de long [97,98].

# CHAPITRE III: VIRUS D'EPSTEIN BARR ET SON IMPLICATION DANS LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS.

## 1. LA DECOUVERTE DU VIRUS D'EPSTEIN BARR.

Dans les années 1960, les scientifiques présentaient un grand intérêt pour le lymphome de Burkitt dont les aspects cliniques et pathologiques venaient d'être décrits par Denis Burkitt en 1958. Très rapidement, les données épidémiologiques montrèrent l'influence des facteurs climatiques sur le développement du lymphome (ce dernier se développant dans des zones chaudes) suggérant l'intervention d'un agent biologique comme un arthropode vecteur de l'agent étiologique ; cependant, cette hypothèse fut rapidement écartée mais de nouvelles données épidémiologiques confirmaient l'intervention d'une cause infectieuse. En effet, Pike, Williams et Wright démontrèrent la présence de zones endémiques et les personnes, venant de zones où le lymphome n'était pas à l'état endémique, étaient tout aussi susceptibles de développer le lymphome [105].

Les premières recherches de virus suivant des procédures standard (culture cellulaire, sur œufs embryonnaires, inoculation à des animaux) restèrent toutes négatives. Par la suite, en 1964, Epstein et Barr réussirent à cultiver des lymphocytes B de lymphomes de Burkitt africains (baptisée EB1) ; ces cellules, observées au microscope électronique, contenaient des particules virales ayant une morphologie d'herpesvirus. De nouveaux tests virologiques standard furent menés mais revinrent également négatifs : il était alors évident qu'Epstein et Barr étaient face à une nouvelle entité virale appartenant à la famille des Herpesviridae. De plus, ils démontrèrent que le sérum des personnes atteintes d'un lymphome de Burkitt présentait un titre d'anticorps anti-EBV plus important que les personnes sans lymphomes. Par la suite, la détection de l'ADN de l'EBV ainsi que le développement de lymphomes chez des singes après inoculation établissait l'EBV comme le premier virus directement impliqué dans le développement d'un cancer chez l'Homme [107, 106].

De plus, Pope et ses collaborateurs démontrèrent rapidement qu'il était possible de transformer *in vitro* des lymphocytes B provenant de patients EBV négatifs ou de cellules de sang de cordon et obtenir des lignées lymphoblastoïdes immortelles après infection par ce virus avec un rendement bien supérieur à celui observé pour les autres virus oncogènes. Cependant, au sein de ces lignées, on distingue les lignées productrices où la réplication complète du virus est réalisée des lignées non productrices où il n'y a pas production de particules infectieuses malgré la présence du génome viral. Le premier type de lignée permet ainsi d'étudier le cycle lytique du virus alors que le second permet d'étudier son cycle de latence [122,74].

## **2. PRESENTATION DU VIRUS ET DE L'INFECTION VIRALE.**

### **2.1. Caractéristiques générales du virus.**

#### **2.1.1. Famille virale et épidémiologie.**

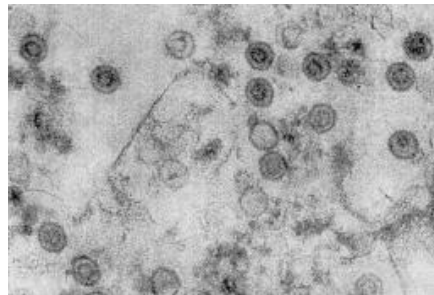
C'est un virus paradoxal de la famille des Hesperiviridae infectant de préférence les cellules épithéliales de l'oropharynx, les lymphocytes B et probablement les lymphocytes T. Cette famille contient également les Simplexvirus I et II et le Varicellovirus (sous-famille des alphaherpesvirinae), le Cytomégalovirus et les Herpesvirus humain 6 et 7 (sous-famille des bêtaherpesvirinae), l'Herpesvirus humain 8 (sous-famille des gammaherpesvirinae à laquelle appartient également le virus d'Epstein- Barr) [107,110,].

L'EBV est présent dans plus de 90% de la population adulte à travers le Monde [72]. On distingue deux type de virus d'Epstein Barr: le type 1 ou A et le type 2 ou B ; ces deux types de virus diffèrent dans l'organisation des gènes codant pour les protéines de latence (EBNA-2, 3A, 3B et 3C) et dans leur localisation géographique. De plus, l'EBV-2 transforme les cellules B avec un rendement plus faible que l'EBV-1. L'EBV-1 est présent en Europe, en Amérique et en Asie et est présent dans 85% des cas de carcinomes du nasopharynx ; l'EBV-2 est présent en Afrique, plus particulièrement en

Afrique équatoriale, en Nouvelle Guinée où il est retrouvé dans plus de 90% des lymphomes de Burkitt [46,113].

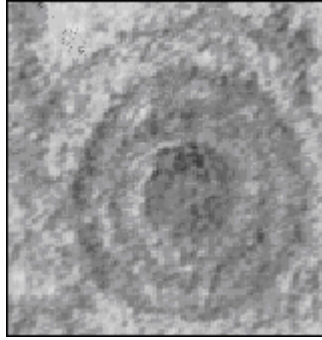
### **2.1.2. Le virion.**

C'est un virus enveloppé à ADN bicaténaire de 172 kb entièrement cloné et séquencé, entouré par une nucléocapside icosaédrique et par un tégument. Epstein et Barr distingue une forme immature et une forme mature du virus. La forme immature est retrouvée dans le noyau et le cytoplasme des cellules infectées. Dans les sections tissulaires, elle présente un profil hexagonal, mesure entre 75 et 80nm de diamètre et contient quelques nucléoles. La maturation de ce virus se déroule au niveau de la membrane nucléaire dans des zones de bourgeonnement et ainsi les formes matures sont observées dans des aires périphériques au noyau cellulaire, dans le cytoplasme. Cette forme mature mesure entre 110 et 120 nm de diamètre, est entourée par une membrane et contient un volumineux nucléole central d'environ 45 nm [105].



**Photographie 2: Groupe de particules virales immatures d'EBV dans les débris de cellules infectées.**

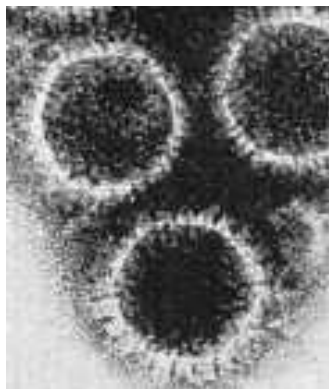
Ces particules ont un profil hexagonal et mesure entre 75 et 80 nm (d'après [105]).



**Photographie 3: Virion mature d'EBV.**

Cette particule virale mature est entourée par son enveloppe. Elle mesure environ 115 nm de diamètre et est entourée par un faible espace cytoplasmique bordée par une fine membrane (d'après [105]).

Comme tous les herpes virus, l'EBV possède une protéine enveloppant le double brin d'ADN, une nucléocapside formée de 162 capsomères, un tégument protéique entre la nucléocapside et l'enveloppe extérieure d'origine lipidique sur laquelle se trouve les protéines et les glycoprotéines de surface formant les spicules. Les capsomères mesurent environ 12 nm de longueur, présentent un trou central de 4 nm de diamètre et sont rangés régulièrement dans un schéma hexagonal (la majorité des capsomères possédant six voisins chacun) [107].



**Photographie 4: Vue par microscope électronique de trois virions immatures préparés avec un contraste négatif.(d'après [107]).**

### 2.1.3. Le Génome viral.

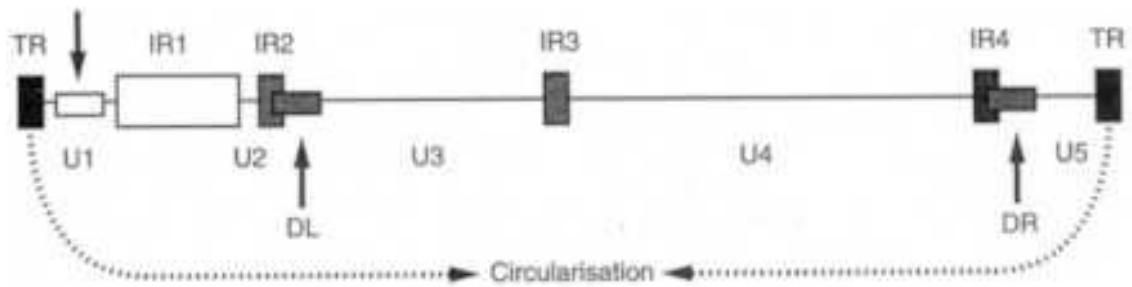
Le génome code pour plus de 85 protéines dont certaines présentent une forte homologie avec des protéines humaines

Gène humain	Gène homologue viral	Fonction humaine	Fonction virale
Interleukine10 (Il10)	BCRF1 84 % d'homologie avec l'Il10.	Inhibition de l'activation des lymphocytes T, des monocytes et des macrophages.	Joue un rôle dans l'établissement de la latence virale en supprimant le système immunitaire de l'hôte.
Cycline B1	BDLF2	Régulation de la transition G2-M dans la mitose par activation de protéines kinases.	Peu de connaissance ; suggestion d'être un gène tardif exprimé durant le cycle lytique.
BCL-2	BHRF1 25 % d'homologie	BCL-2 est un proto-oncogène qui protège les lymphocytes B contre l'apoptose.	Protection des lymphocytes B contre l'apoptose permettant ainsi une forte production de virion. Peut interférer dans la différenciation épithéliale.
IAM1 (Intracellular Adhesion Molecule 1)	BARF1	Molécule se fixant sur un TCR.	Production d'une protéine ayant une homologie avec IAM1 ; Bloquerait le récepteur sur les lymphocytes T entraînant une immunosuppression.

**Tableau 12: Les gènes viraux du virus d'Epstein-Barr et leurs homologues humains.**

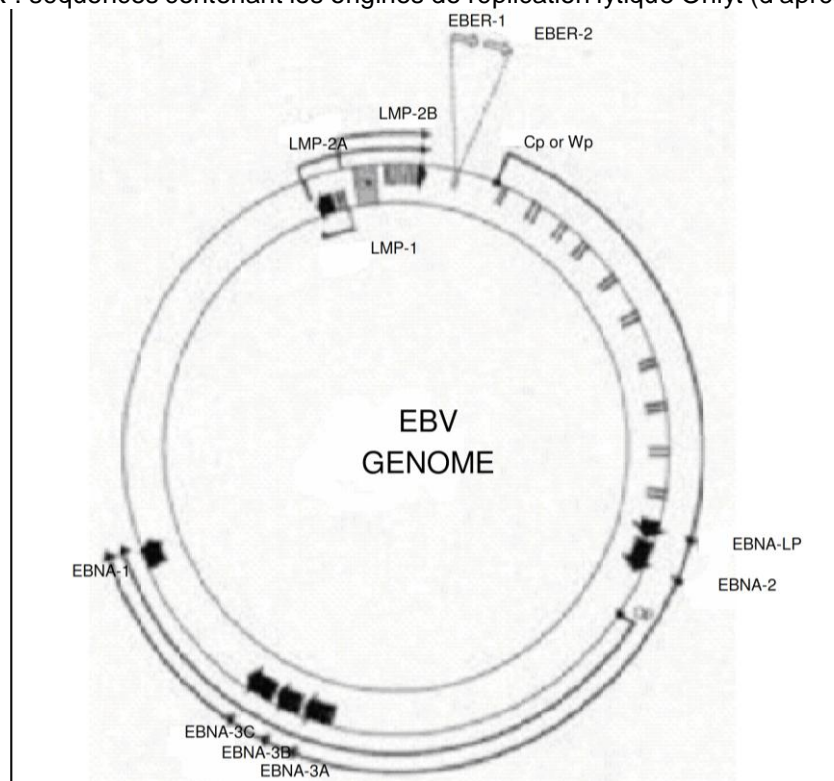
(d'après [107])

Il comporte cinq domaines de séquences uniques appelée U1 à U5 séparées par des séquences répétitives internes appelées IR1 à IR4 (Internal Repeat) (IR1 étant de grande taille et les autres de petite taille) ainsi que des séquences terminales répétées TR (Terminal Repeat), présentes à chaque extrémité et qui permettent la circularisation du génome. Le virus possède également une origine de réplication latente (OriP) et deux origines de réplication lytique (OriLyt) dans les séquences hautement conservées DR et DL [110].



**Figure 11: Génome linéarisé du virus d'Epstein-Barr.**

TR : séquences terminales répétées ; U1-U5 : séquences uniques ; IR : séquences internes répétées ; OriP : origine de réplication latente ; DL et DR : séquences contenant les origines de réplication lytique Orilyt (d'après [110]).

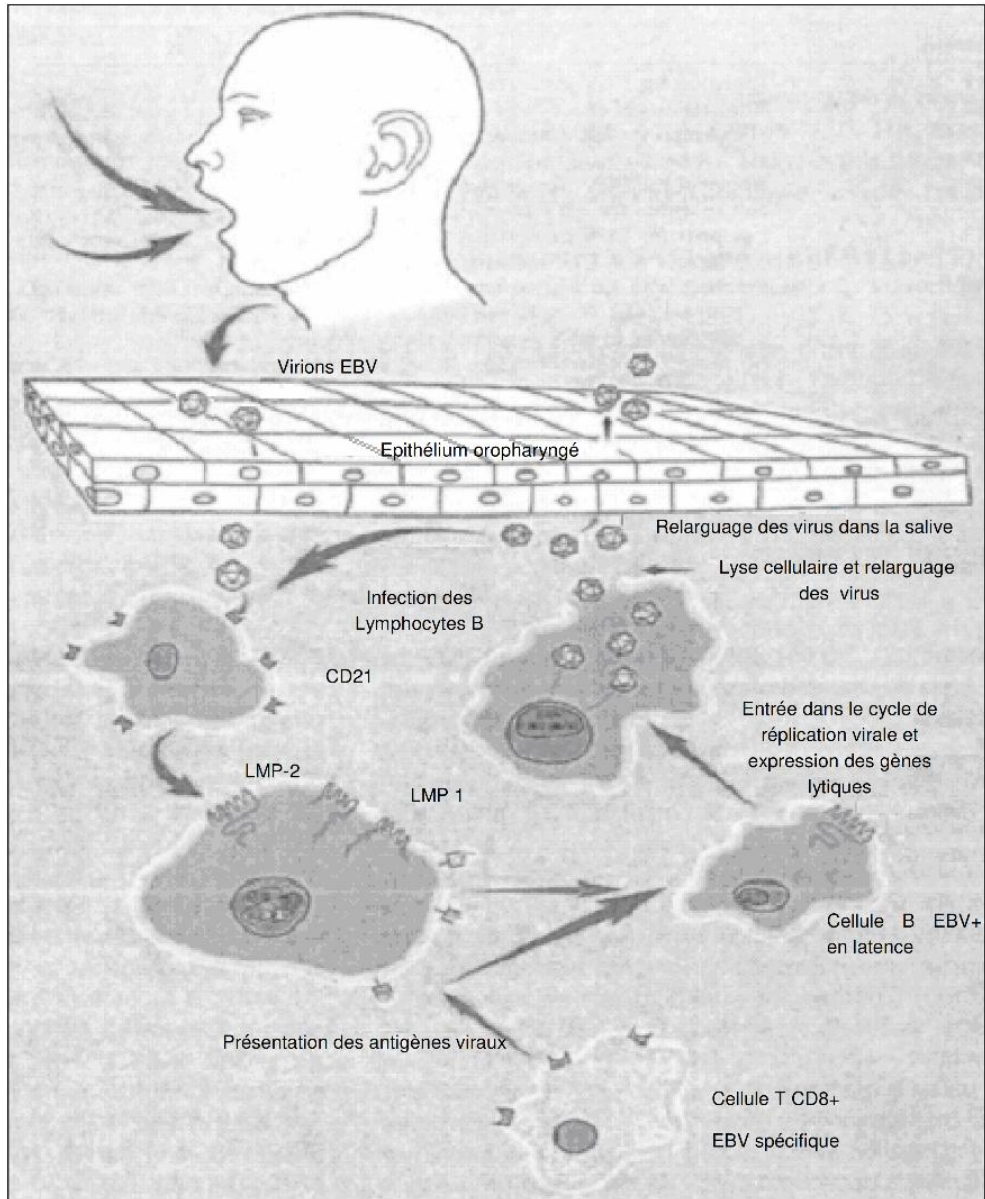


**Figure 12: Génome circularisé du virus d'Epstein-Barr.**

Diagramme présentant la localisation et la transcription des gènes de latence sur un double brin d'ADN (d'après [106]).

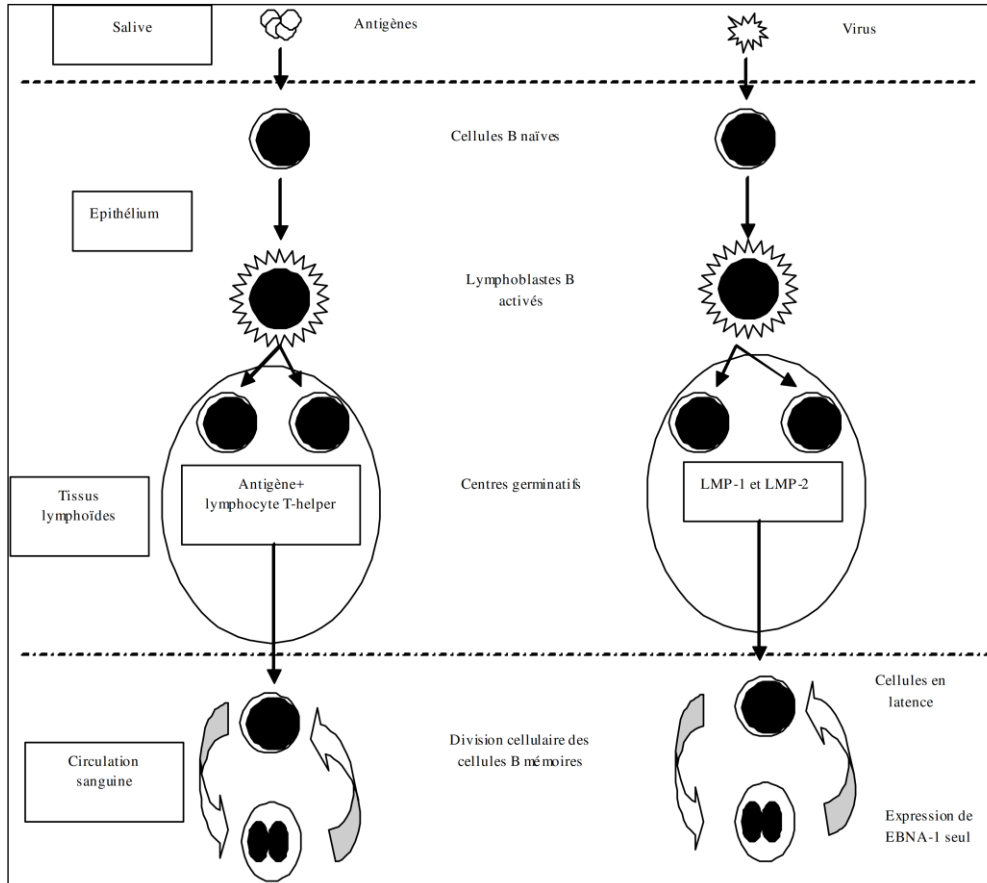
## **2.2. Biologie de l'infection.**

Le virus d'Epstein-Barr initie, établit et maintient son infection en utilisant la biologie des cellules B. Il transite par l'épithélium oropharyngé (glandes salivaires, épithélium buccal et pharyngé, épithélium lingual) mais il a été également retrouvé dans les cellules épithéliales du col utérin. Il infecte des cellules B naïves lors de leur passage dans les tissus lympho-épithéliaux pharyngés ; sur le même principe que la mise en contact des cellules avec des antigènes extérieurs, ces cellules sont alors activées (transformation en lymphoblastes), prolifèrent et migrent dans le follicule ganglionnaire, évoluent en cellules B mémoires où le virus entre en latence. Durant cette période de latence, les cellules infectées n'expriment pas les protéines virales sauf si elles sont amenées à effectuer une division cellulaire où il y a alors expression de EBNA-1 de manière isolée afin de permettre la réplication virale. [107,108].



**Figure 13: Cycle de vie du virus d'Epstein-Barr.**

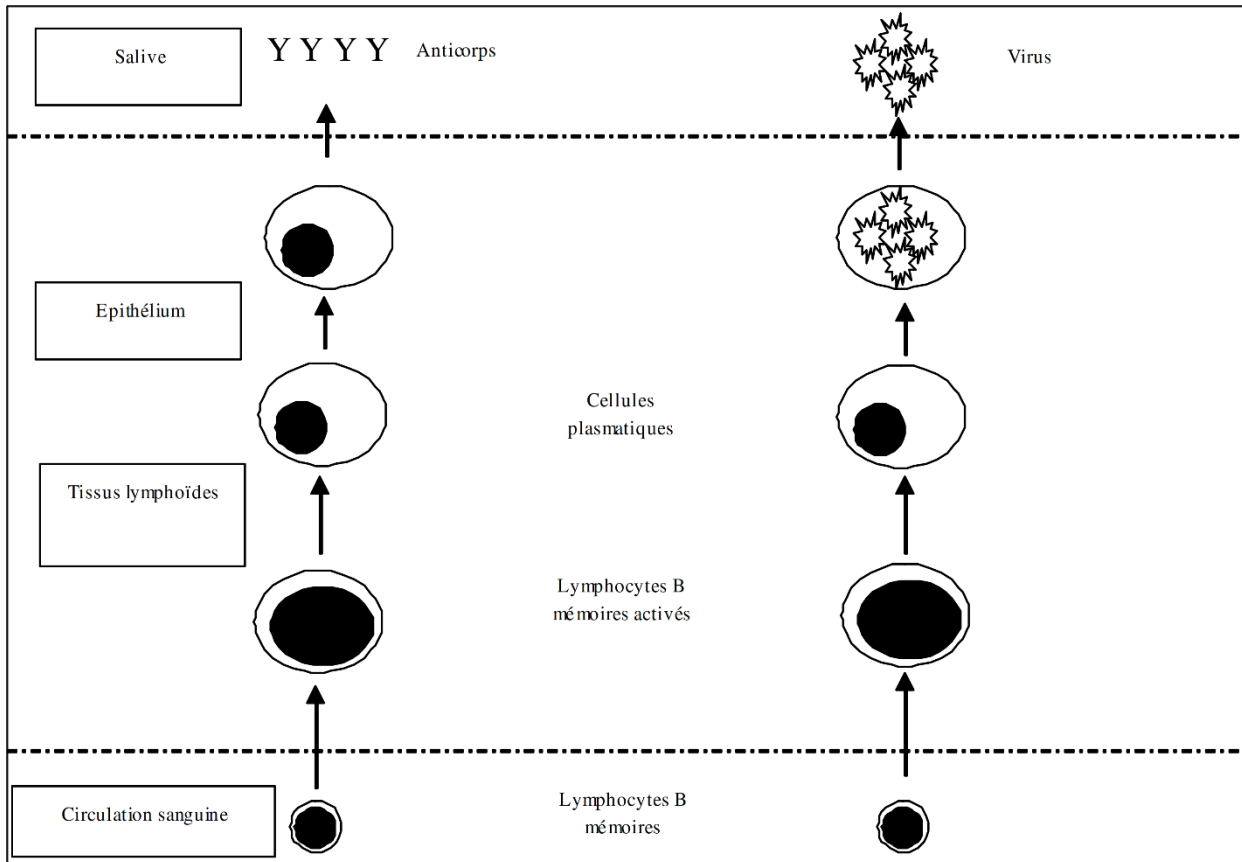
(d'après [107]).



**Figure 14: Modèle d'infection du virus d'Epstein-Barr.**

(d'après [111]).

Suite à cette période de latence, certaines cellules B mémoires se différencient en plasmocytes retrouvés dans l'anneau de Waldeyer. Cette différenciation terminale s'accompagne d'une réactivation virale avec entrée du virus dans un cycle lytique permettant la libération de virions et la transmission à un nouvel hôte : le relarguage des virions par la cellule-hôte suit donc le schéma de la biologie des cellules B mémoires. Les cellules-hôtes gagnent l'épithélium muqueux, permettant ainsi l'émission de virus dans la salive et les sécrétions génitales. Cependant, à l'heure actuelle, les conditions permettant la réactivation du virus par les signaux de différenciation des cellules B mémoires en plasmocytes ne sont pas connues et on ne peut expliquer pourquoi une affection maligne se développe chez certains individus et pas chez d'autres [111, 114].



**Figure 15: Modèle d'infection expliquant la production et le relargage des virions.**

(d'après[111])

Lors de la phase aiguë de la mononucléose infectieuse, plus de 50% des cellules B mémoires sont infectées par le virus ; par la suite, grâce à la réponse immunitaire, cette proportion diminue fortement et reste stable durant plusieurs années. En restant dans les cellules B mémoires et en arrêtant l'expression de ses gènes, le virus se protège du système immunitaire de l'hôte. La transmission de souches d'EBV au cours de transplantation de moelle osseuse suggère qu'il y a également mise en place d'une infection latente dans la moelle osseuse. En revanche, la persistance du virus dans les cellules de l'épithélium oropharyngé reste un sujet controversé : le virus peut infecter les cellules épithéliales puisqu'il est retrouvé dans des affections malignes comme le carcinome gastrique ou oropharyngé. Cependant, il apparaît peu probable que ces cellules aient un rôle dans la

latence du virus et il semble de plus en plus probable qu'elles soient un site de répllication et d'amplification du virus, sans que cela soit démontré pour le moment [157].

### **2.3. Primo-infection et cycle de latence de l'EBV.**

Cette primo-infection intervient durant les premières années de la vie (enfants de moins de 5 ans) et est généralement asymptomatique dans les pays sous-développés. Suivant la population étudiée, l'incidence chez les enfants de 2 à 3 ans varie entre 20 et 80%. Dans les pays développés, cette primo-infection intervient généralement à l'adolescence ou chez le jeune adulte et se manifeste par une mononucléose infectieuse dans 30 à 50% des cas. Cette primo-infection peut être compliquée d'un syndrome hémophagocytaire avec une prolifération histiocytaire, une hémophagocytose médullaire et ganglionnaire [116].

La transmission du virus peut se faire suivant différentes voies, la plus courante étant la voie salivaire. Cependant, il peut être transmis également lors de transfusion sanguine et de transplantation de moelle osseuse même si ces voies restent rares. Enfin, une transmission sexuelle est suggérée sans avoir été démontrée par la présence de virus au niveau du col de l'utérus et dans les sécrétions génitales mâles, la séroprévalence étant plus élevée chez les étudiants sexuellement très actifs. En revanche, la contamination de l'enfant durant la grossesse est relativement rare [112,113].

Une fois dans l'organisme, le virus infecte les cellules de l'épithélium stratifié de l'oropharynx (tropisme épithélial) où il se réplique. Par la suite, il infecte les lymphocytes de type B (tropisme lymphocytaire) présents dans les régions lymphoïdes adjacentes à l'épithélium oropharyngé : le virus se fixe à la membrane cellulaire par interaction entre une glycoprotéine d'enveloppe virale (gp220/350) et la molécule CD21, récepteur de la fraction C3b du complément, et entre la glycoprotéine virale gp42 et les molécules HLA de classe II. Il y a ensuite fusion de la membrane cellulaire et de l'enveloppe du virus grâce à la glycoprotéine virale gp85. Une fois dans la cellule, le génome linéaire du virion se circularise formant alors un épisome circulaire ; les cellules prolifèrent puis entrent en

phase de latence. Chaque cellule possède une grande quantité de génome viral puisqu'il y a entre deux et cinq copies par cellules ; ce nombre important va faciliter la mise en évidence du génome par hybridation *in situ*, cette dernière ne nécessitant que deux copies seulement du génome. Le génome viral peut également s'intégrer dans le génome cellulaire grâce à des séquences TR [116].

Pendant la phase de latence, seul un nombre limité de gènes est exprimé, ce nombre variant en fonction du type de lignée cellulaire considéré. Les gènes de latence permettent la production de différentes protéines dont les fonctions principales sont résumées dans le tableau 13 [116] :

- Six protéines de latence EBNA (Epstein Barr Nuclear Antigen) : EBNA-1, 2, 3A, 3B, LP (Leader Protein) et 3C,
  - Trois protéines de membrane LMP (Latent Membran Protein) : LMP-1, LMP-2A, LMP-2B,
  - Deux ARN nucléaires EBER (Epstein Barr Encoded small RNA) : EBER 1 et 2,
  - BART transcripts qui sont des transcriptions de la région BamHIA du génome viral.
- Parmi ces protéines, EBNA-1, 2, 3A, 3C, LP et LMP-1 jouent un rôle essentiel dans l'immortalisation des cellules, les plus importantes étant EBNA-2 et LMP-1. Parallèlement, les protéines EBER ont un rôle essentiel dans le maintien de cette immortalisation. Cette immortalisation ainsi que la transformation des cellules lymphoïdes sont le fruit de mécanismes complexes faisant intervenir les produits de plusieurs gènes viraux ayant la capacité de maintenir le virus dans la cellule et de transactiver les gènes cellulaires. La protéine EBNA-2 transactive l'expression de LMP-1 et 2 ainsi que de certains gènes cellulaires comme CD21, CD23 et l'oncogène c-fgr impliqué dans la régulation de la croissance cellulaire. De manière identique, LMP-1 transactive des gènes cellulaires comme CD23, récepteur de faible affinité pour IgE et facteur de croissance cellulaire [74,115].

Il existe trois types de latence *in vitro* : le type I, le type II et le type III selon l'expression des différents gènes de latence. Ainsi, la latence de type I est caractérisée par

la seule expression de EBNA-1 et est présente dans le lymphome de Burkitt ; la latence de type II est caractérisée par l'expression des protéines EBNA-1 et LMP-1 et est présente dans la maladie de Hodgkin et le carcinome du nasopharynx ; enfin, la latence de type III est caractérisée par l'expression des six EBNA, des trois LMP et est présente dans les lignées lymphoblastoïdes B et dans les désordres lymphoprolifératifs associés au SIDA. Dans ce dernier type de latence, les cellules expriment fortement les molécules d'adhésion et les antigènes d'activation B. Les EBERs sont exprimés dans les trois types de latence [116].

Protéine	Fonction
<b>EBNA-1</b>	Essentielle pour l'immortalisation des cellules-hôtes de l'EBV, la réplication et le maintien du génome (protéine associée à l'ADN) ainsi que la séparation des épisomes viraux lors de la mitose.
<b>EBNA-2</b>	Première protéine virale produite lors de l'infection par le virus. Coactivateur de la transcription qui régule l'expression des gènes viraux (LMP-1 et 2) et cellulaires (spécialement c-myc et c-fgr ainsi que CD21 et CD23), Essentielle pour l'immortalisation de la cellule-hôte (résistance accrue à l'IFN $\alpha$ ).
<b>EBNA-3A</b>	Essentielle pour l'immortalisation des cellules-hôtes, Interagit avec CBF-1 (Cp binding factor 1).
<b>EBNA-3B</b>	Non essentielle pour l'immortalisation des cellules-hôtes, Interagit avec CBF-1, Fonctions assez mal connues.
<b>EBNA-3C</b>	Essentielle pour l'immortalisation des cellules-hôtes, Maîtrise le « poste de contrôle » c'est-à-dire la protéine rétinoblastome (pRB) cellulaire, Interagit avec CBF-1, Accroît la production de LMP-1.
<b>EBNA-LP</b> (ou EBNA-5)	Interagit avec EBNA-2 afin d'inactiver p53 (protéine cellulaire induisant l'apoptose) et la protéine rétinoblastome cellulaire (pRB) et est également une des premières protéines produites au moment de l'infection, Interagit avec les facteurs de transcription, Redistribue EBNA-3A dans le noyau, Contribue à l'immortalisation de la cellule-hôte.
<b>LMP-1</b>	Protéine membranaire ayant des caractéristiques (localisation, structure, demi-vie) proche d'un récepteur cellulaire : agit comme un récepteur actif, Mime les signaux du ligand CD40 (signaux de croissance cellulaire) et permet l'expression des molécules d'adhésion, de CD23 et de CD54. Stimulation de la production des cytokines IL-6 et IL-8 Augmente les niveaux de bcl-2 et a20 (protéines cellulaires qui protègent contre p53 donc ce sont des protéines anti-apoptotiques), Essentielle pour l'immortalisation de la cellule-hôte.

<b>LMP-2A et 2B</b>	Conduisent l'entrée en latence de l'EBV et sont essentielles à l'immortalisation de la cellule, Peuvent jouer un rôle dans l'oncogenèse de la Maladie de Hodgkin et dans le carcinome nasopharyngien.
<b>EBER1 et 2</b>	Forment des complexes avec L22 (protéine ribosomale cellulaire), Essentielles pour le maintien de l'immortalisation de la cellule-hôte.
<b>BARTs</b>	Fonction exacte non connue mais doit avoir un rôle dans la persistance du virus dans la cellule.

**Tableau 13: Les protéines du virus d'Epstein-Barr et leurs fonctions.**

(d'après [119]).

## **2.4. Le cycle de réplication de l'EBV.**

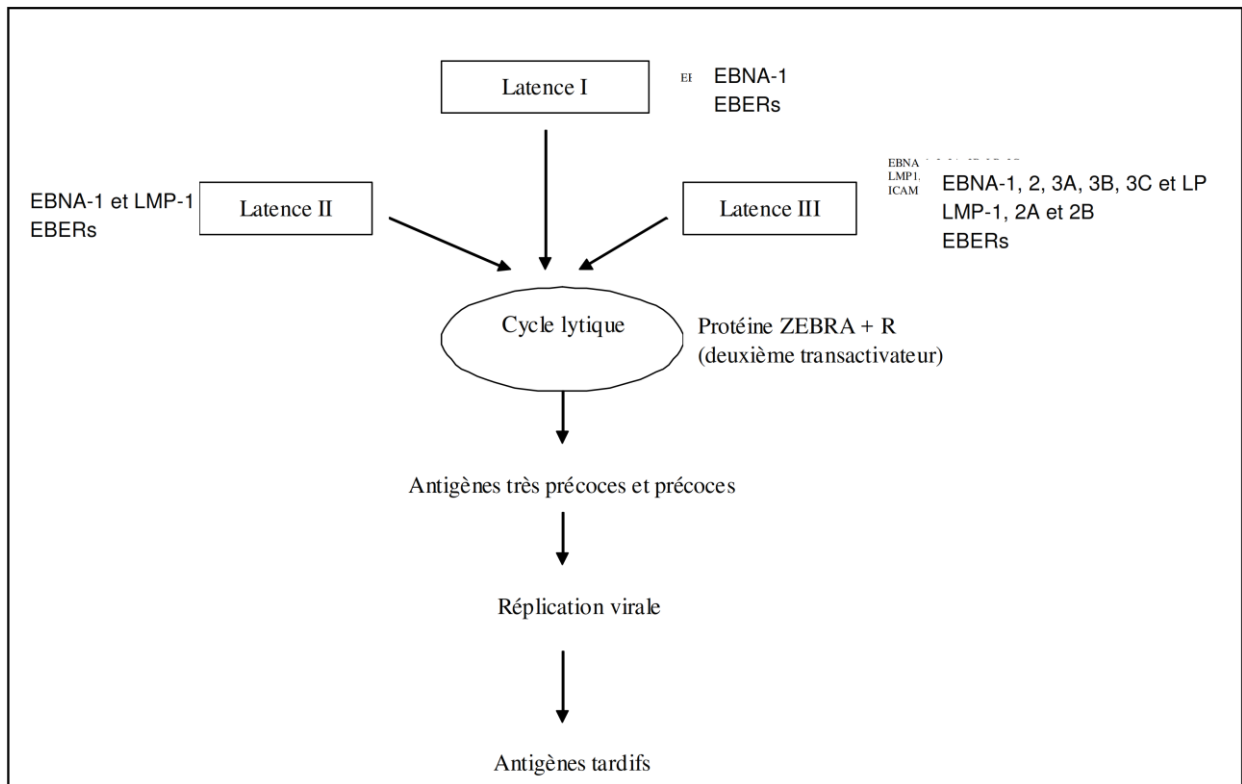
Après l'infection, l'EBV persiste donc dans les cellules B mémoires en circulation dans le sang. Ces cellules EBV positives cohabitent avec d'autres agents pathogènes sans conséquences dans la majorité des cas, en général chez des personnes immunocompétentes ; en revanche, dans certains cas comme l'immunosuppression, le virus entre spontanément dans un cycle de réplication et peut être impliqué dans le développement d'une affection maligne [107].

Le cycle lytique a pu être étudié *in vitro* en activant par des esters de phorbol les lignées lymphoblastoïdes infectées de façon latente. L'expression de la protéine ZEBRA (Z Epstein Barr Replication Activator) associée à un deuxième transactivateur R est déterminante pour l'entrée dans le cycle de réplication. Elle induit l'expression des autres gènes viraux et permet l'initiation du cycle de réplication. *In vivo*, cette protéine ZEBRA peut être observée dans des situations de déficit immunitaires: l'entrée dans le cycle réplcatif est observée dans 50% des lymphomes associés à un déficit immunitaire [75, 108].

Le cycle de réplication se déroule en quatre étapes:

- Une phase très précoce où il y a transcription de gènes très précoces sans qu'il y ait de synthèse protéique virale au préalable; ces protéines sont présentes au début du cycle de réplication mais elles peuvent être retrouvées tout au long du cycle,
- Une phase précoce avec transcription des gènes précoces EA (Early Antigen) seulement s'il y a eu transcription des ARNm très précoces,
- Une phase de réplication de l'ADN viral à partir des deux origines de réplication lytique Orilyt,
- Une phase tardive où il y a expression des gènes tardifs MA (Membran Antigen) et VCA (Virus Capsid Antigen) (gp350/220, gp140, gp110, gp85) et présence de BCRF-1.

Cette cascade de réaction permet d'aboutir à la production d'un grand nombre de virions qui vont aller infecter d'autres cellules [107].



**Figure 16: Latences et cycle de répliation du virus d'Epstein-Barr. (d'après[110])**

## **2.5. La réponse immunitaire.**

### **2.5.1. La réponse immunitaire humorale.**

Lors de l'infection primaire, il y a une réponse immunitaire humorale dirigée d'abord contre les antigènes du cycle lytique puis contre les antigènes de la phase de latence. Les anticorps présents sont dirigés contre :

- les protéines d'enveloppe comme les anticorps anti-MA gp85 et gp220/350
- les protéines de capsidie comme les anticorps anti-VCA,
- les protéines précoces ou très précoces comme les anticorps anti-ZEBRA et anti-EA,
- les protéines de la phase de latence comme les anticorps anti-EBNA (mise en place lors de la convalescence).

Les anticorps anti-EA et anti-ZEBRA disparaissent alors que les anticorps anti-EBNA et anti- VCA persistent.

Le rôle de la réponse humorale dans le contrôle de l'infection est minime voire nul. Il y a également production d'IgA spécifiques de l'EBV qui ont un rôle probable dans le contrôle de l'entrée du virus dans les cellules épithéliales [122,114].

### **2.5.2. La réponse immunitaire cellulaire**

Durant la primo-infection, dès l'entrée du virus dans l'organisme on observe une hyperlymphocytose formée de cellules NK, de lymphocytes T cytotoxiques anti-EBV. La majorité de ce dernier type cellulaire est CD8+ (reconnaissance des peptides du CMH I).

Les cellules NK sont les premières à agir ; elles sont capables de détruire les cellules infectées sans avoir été sensibilisées au préalable par un antigène spécifique. Elles sont également capables de produire des molécules ayant une activité anti-virale dont l'INF $\gamma$ . Cependant, en raison de leur non-spécificité, elles ont une action limitée et ce n'est que lors de la mise en place de la réponse cellulaire spécifique que l'on aura un réel contrôle de la prolifération.

Le rôle des lymphocytes T cytotoxiques semble donc être le contrôle de l'expansion des cellules B infectées de façon latente. Ils apparaissent dès le début de l'infection et ne sont plus présents durant la convalescence du malade. Ces cellules produisent une grande proportion de cytokines incluant la lymphotoxine, les interleukines 1 $\beta$  et 6, molécules à l'origine de la fièvre et de la fatigue observée dans la mononucléose infectieuse. Une réponse de ces lymphocytes T cytotoxiques est détectée contre les protéines de latence EBNA2 à 6, LMP-1 et LMP2 [122, 108].

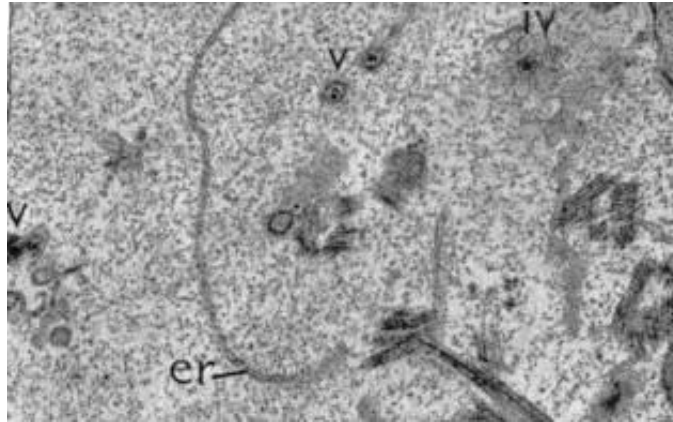
### **3. DIAGNOSTIC DE LA PRESENCE DU VIRUS.**

Les techniques utilisées permettent la détection du virus dans une population lymphoïde et l'analyse de l'expression des gènes viraux; elles reposent donc sur la mise en évidence directe du virus, d'un de ses antigènes ou de son génome mais également sur la détection d'anticorps spécifiques circulants [75, 122].

Contrairement aux autres herpesvirus, la détection de l'EBV dans des cultures cellulaires après inoculation n'est pas utilisée; en effet, c'est une technique relativement chère et longue utilisant des cellules de sang de cordon et réalisable dans quelques laboratoires performants et spécialisés. De plus, elle ne permet pas de faire la différence entre une infection aiguë et une infection latente [109].

#### **3.1. Le diagnostic par microscopie électronique.**

C'est grâce à cette technique que le virus d'Epstein-Barr a été découvert. Il y a donc mise en évidence du virion ou de particules virales dans le cytoplasme ou le noyau des cellules du malade. Cependant, elle met en évidence la présence d'un herpesvirus mais ne permet pas à elle seule de définir quel type d'herpesvirus. Cette technique ne peut donc pas être utilisée seule et elle a été plus ou moins abandonnée avec le développement de techniques plus performantes et utilisables en routine comme le diagnostic sérologique, la mise en évidence des antigènes du virus ou de ses acides nucléiques



**Photographie 5: Lymphoblaste contenant des particules virales.**

v : particules virales matures ; iv : particules virales immatures ; er : réticulum endoplasmique [105].

### **3.2. Le diagnostic sérologique.**

On différencie deux types d'anticorps : les anticorps hétérophiles et les anticorps spécifiques de l'EBV. Les anticorps hétérophiles sont essentiellement des IgM qui réagissent avec des antigènes présents sur des hématies de cheval. Ces anticorps ne réagissent pas avec un composant du virus mais sont présents dans 80 à 90% des patients atteints de mononucléose infectieuse aiguë. Ce diagnostic sérologique peut être réalisé grâce à des tests commerciaux peu chers et sensibles ; ils permettent ainsi un diagnostic facile de mononucléose infectieuse. Dans le cas des 10 à 20% des faux négatifs, il faut avoir recours à la sérologie spécifique. Pour les enfants, cette technique est beaucoup moins sensible car moins de 50 % des cas de mononucléose infectieuse vont être positifs [109, 124].

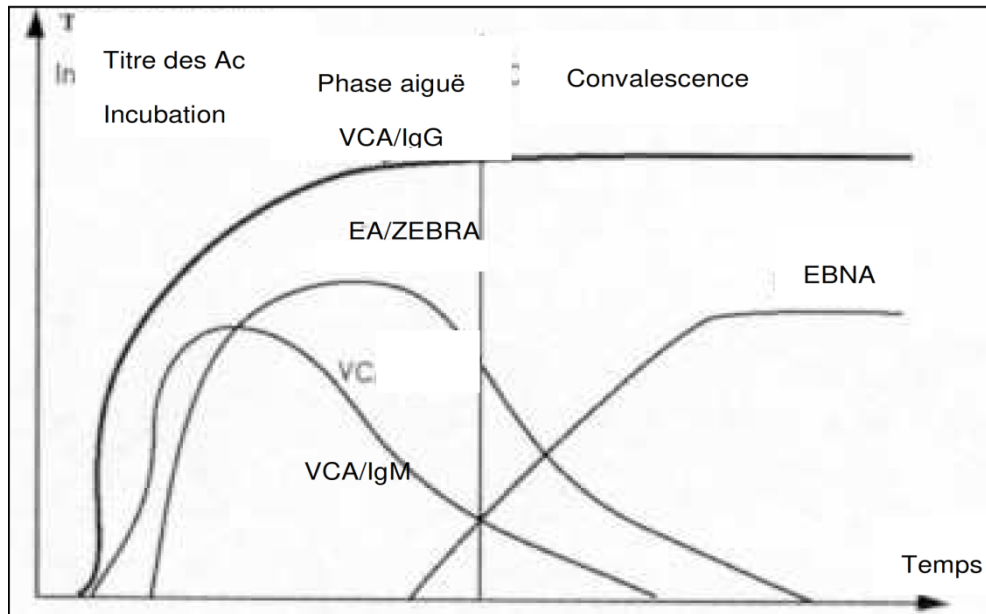
La sérologie spécifique (« technique en or » du sérodiagnostic) est basée sur la détection des anticorps dirigés contre les protéines EBNA, EA et VCA. La détection des anticorps se fait par immunofluorescence indirecte en utilisant comme source d'antigènes des lymphocytes B infectés par le virus. C'est une technique difficile et qui ne va être réalisable que dans certains laboratoires spécialisés. Malgré sa difficulté, c'est une technique extrêmement performante qui, suivant le profil sérologique du patient, va nous

permettre de déterminer le statut clinique du patient : primo-infection, infection ancienne ou réactivation virale [122, 108].

	VCA IgG	VCA IgM	VCA IgA	EA IgG	EA IgA	EBNA IgG
<b>Patient séronégatif</b>	<5	<5	<5	<5	<5	<5
<b>Patient séropositif avec infection ancienne</b>	40 à 640	<5	<5 à 10	<5 à 20	<5	20 à 320
<b>Réactivation possible</b>	>640	<b>&lt;5 à 80</b>	<5 à 40	<5 à 320	<5 à 40	20 à 320
<b>Patient séropositif avec infection primaire</b>	80 à 1280	10 à 640	<5 à 40	<5 à 160	<5	<5 à 10
<b>LM de Burkitt :</b>						
<b>-non associé 1</b>	<5	<5	<5	<5	<5	<5
<b>-non associé 2</b>	40 à 640	<5	<5 à 10	<5 à 20	<5	20 à 320
<b>-associé à EBV</b>	640 à 5210	<5	<5	80 à 640	<5	<5 à 160

**Tableau 14: Principaux profils sérologiques EBV.(d'après [122, 108]).**

Ces différents profils ont pu être déterminé grâce à la connaissance de la cinétique de ces anticorps en fonction de l'apparition des protéines du virus. Les protéines VCA sont présentes durant le cycle de réplication et apparaissent donc de façon précoce lors de la primo-infection tous comme leurs anticorps. Au contraire, les protéines EBNA sont des protéines de latence qui apparaissent lors de la mise en latence du virus et ce à la fin et après la primo-infection. Ainsi, un profil (Ac VCA+, Ac EBNA-) signe une primo-infection alors qu'un profil (Ac VCA+, Ac EBNA+) signe une infection plus ancienne.



**Figure 17: Cinétique des anticorps anti-EBV dans le sérum. [122].**

En parallèle de cette technique d'immunofluorescence, des techniques ELISA indirectes (Enzyme-Linked Immunosorbent Assays) ont été développées afin d'être utilisées en routine par les laboratoires. Il existe plusieurs générations d'ELISA anti-EBV ; la première génération utilisait des complexes protéiques provenant de cultures cellulaires ou des antigènes purifiés ayant une affinité immunologique. Par la suite, les ELISA anti-EBV utilisaient des recombinants d'EA et d'EBNA-1 ou des peptides synthétiques de VCA. La dernière génération développée utilise de petites protéines de capsides p18 et p23 qui ont été combinées dans un gène autologue de fusion (les deux protéines prises séparément ne donnant pas d'aussi bons résultats) et présentant une réaction avec les immunoglobulines de type IgG et IgM. Cette génération présente une très bonne corrélation avec la technique d'immunofluorescence (95% pour IgG et 94,4% pour IgM) ainsi qu'une excellente spécificité (97,8% pour les IgG et 96,5 à 100% pour les IgM) et une excellent sensibilité (94 à 100% pour les IgG et 97,1 à 100% pour les IgM) [125, 126].

La détection de ces anticorps spécifiques est également possible par la technique de Western Blot en particulier pour les anticorps IgG et IgM dirigés contre VCA et EBNA ; cette technique est principalement utilisée dans une étude de confirmation préliminaire de résultats obtenus par ELISA [124].

Bien que sensible et spécifique, cette technique diagnostique ne pourra être utilisée seule dans le diagnostic d'affections malignes et devra toujours être couplée à une technique histologique, immunohistochimique ou à des techniques d'hybridation [113].

### **3.3. La recherche des antigènes.**

Le développement des anticorps monoclonaux a permis le développement de cette technique. Les anticorps utilisés sont spécifiques de protéines de la phase de latence ou de la phase lytique ce qui permet, en plus de la détection de la présence du virus, de définir avec précision l'état du virus [122].

Les antigènes viraux détectés par ces anticorps monoclonaux sont LMP-1 ainsi que EBNA-2 et EBNA-LP. Pour ce dernier, il existe deux anticorps actuellement utilisés dont l'AcMo JF186, couramment utilisé dans les analyses, qui a comme épitope un peptide correspondant aux amino-acides 2 à 17. Cependant, il présente l'inconvénient majeur de ne pas détecter les EBNA-LP tronqués qui sont exprimés dans certaines lignées cellulaires comme les cellules P3HR1. Récemment, un autre AcMo d'origine murine, LP4D3, a été développé ; l'épitope de cet anticorps se situe dans le domaine répété W1 de EBNA-LP. Cet anticorps présente l'avantage de détecter toutes les formes de EBNA-LP, tronquées ou non. Ces deux anticorps peuvent être utilisés dans des techniques d'immunoprécipitation, d'immunofluorescence et d'immunoblotting [127].

DakoCytomation® propose un anticorps monoclonal de souris anti-LMP-1. Le réactif est un mélange de quatre anticorps (CS1, CS2, CS3, CS4) associé à un isotype IgG1,  $\kappa$  et qui va reconnaître les LMP-1 entier et tronqué. Il est utilisable sur coupes tissulaires

incluses en paraffine ou congelées et sur préparations cellulaires. Lorsque la réaction est positive, les cellules infectées par l'EBV présentent une coloration cytoplasmique et membranaire.

### **3.4. Les méthodes de biologie moléculaire.**

#### **3.4.1. L'hybridation *in situ*.**

Cette technique réalisée sur des tissus fixés par le formol et inclus en paraffine est devenue la technique standard d'évaluation du statut EBV des tissus lymphoïdes chez les personnes ayant subi une transplantation d'organes et présentant des proliférations lymphoïdes. Ainsi, elle devient une aide au diagnostic permettant de faire la différence entre une prolifération lymphoïde et un rejet de greffe, la première ayant une réponse positive à la détection du virus. Cette technique d'hybridation *in situ* est la méthode la plus sensible des méthodes *in situ* de détection de l'EBV [128, 129].

Pendant la phase de latence, deux ARN viraux non codants EBER 1 et 2 sont transcrits au niveau du noyau et sont abondamment exprimés (entre  $10^6$  et  $10^7$  copies par cellules). Cette abondance permet l'hybridation en un temps relativement court et ainsi d'obtenir des résultats en moins de 24 heures, une technique d'hybridation *in situ* rapide (environ trois heures) ayant été mise

au point. De plus, les EBERs sont présents dans les trois types de latence et la détection des cellules infectées se fait à des taux plus importants que lors de la détection du virus à l'aide d'anticorps monoclonaux. Enfin, cette détection est réalisable avec seulement deux copies du génome viral par cellule [129].

Les sections tissulaires à analyser sont placées en présence d'ADN du virus d'Epstein-Barr dénaturé (les brins d'ADN sont séparés) et marqué soit radioactivement soit par fluorescence. L'ensemble est placé à 37°C, température optimale

permettant l'appariement de la molécule d'ADN ajouté et des EBERs présents dans les cellules infectées.

Une technique d'hybridation *in situ* non radioactive a été développée : elle permet la détection d'EBV en latence dans des tissus fixés dans le formol ainsi qu'une localisation histologique précise des cellules infectées, le tout avec un haut degré de sensibilité . Il existe également une technique d'hybridation *in situ* avec fluorescence qui permet de différencier les épisomes circulaires des épisomes viraux inclus dans le génome cellulaire [123].

### **3.4.2. Les techniques de PCR.**

Les techniques de PCR sont une alternative à l'isolement viral sur culture cellulaire et à l'hybridation *in situ*, non utilisables en routine pour l'EBV ; elle est en effet plus rapide et demande moins de manipulations de la part des techniciens (3,5h au total dont 1h pour le technicien contre 7h au total dont 3h pour le technicien pour l'hybridation *in situ*). De plus, la technique de PCR sera également utilisée pour distinguer l'EBV 1 de l'EBV 2. La détection du virus dans les cellules de sérum ou de plasma de personnes non immunodéprimées est un test sensible (96%) et spécifique qui est de plus en plus utilisé et qui présente une très bonne concordance de résultat avec l'hybridation *in situ* (95% de concordance). Les faux positifs sont dus à la détection du virus dans les cellules B mémoires et non dans les cellules tumorales [130, 131].

La méthode PCR est fondée sur l'amplification spécifique grâce à une ADN polymérase résistante à haute température d'une région d'ADN délimitée par deux oligonucléotides d'environ 20 bases. Cette PCR se réalise en trois phases distinctes constituant un cycle :

- Dénaturation de l'ADN : l'ADN est dénaturé par chauffage à haute température (95°C), température à laquelle l'ADN polymérase n'est pas détruite ; les deux brins d'ADN se séparent.

- Hybridation : la température de la solution est descendue à 50-60°C pour permettre aux deux amorces (brins d'ADN d'une vingtaine de bases et complémentaires des régions encadrant la région à amplifier) de s'apparier à l'ADN dénaturé.

- Elongation : la température est remontée à 72°C, température optimale d'activité de la Taq polymérase ; cette Taq polymérase copie alors l'ADN simple brin à partir des deux amorces et le fragment d'ADN compris entre ces deux amorces est dupliqué.

Après n cycles, le nombre de copies de l'ADN est de  $2^n$  copies sachant qu'en général, on réalise 30 cycles donc le nombre de copies obtenu est supérieur au milliard. Le produit de l'amplification est ensuite visualisé sur gel d'agarose ou d'acrylamide [16].

Dans le cas de la recherche d'EBV, différentes amorces peuvent être utilisées:

- Amplification du gène BLRF2 : 5'ATCAGAAATTTGCACTTTCTTTGC3'  
et  
5'CAGCTCCACGCAAAGTCAGATTG3'.
- Amplification du gène de LMP-2 : 5'CTGTTTTGCAGCTGAGTCC3'  
et  
5'CAATGTTAAAAGGGCTGCACC3'.
- Amplification du gène IR1 : 5'CCAGGCACACACTACACACA3'  
et  
5'CTGGAGAGGTCAGGTTACTT3'.

On distingue les méthodes quantitatives et semi-quantitatives des méthodes qualitatives qui sont utilisées dans différents compartiments cellulaires (sérum, sang périphérique, liquide céphalo-rachidien). Les premières sont utilisées chez des patients chez qui l'on connaît la présence du virus ; elles vont par exemple permettre de suivre la charge virale chez des sujets séropositifs ou chez des patients en traitement. Les méthodes quantitatives et semi-quantitatives donnent d'aussi bons résultats l'une que

l'autre et pourront être utilisées dans des situations similaires. On utilise différentes cibles sur le génome viral dont BamH1W, EBNA-1, LMP-1, LMP-2 et BZLF-1 présentent un bon rendement. A l'opposé, les techniques qualitatives sont utilisées pour détecter la présence du virus dans un compartiment cellulaire chez un patient dont on ne connaît pas encore le statut viral [122,132].

Trois techniques de PCR peuvent être utilisées avec les mêmes résultats : la PCR simple, la nested PCR et la RT-PCR. Ces trois types de PCR peuvent être utilisée soit sur des cellules issues de prélèvement soit en technique *in situ* ; la PCR *in situ* est souvent utilisée en complément de l'hybridation *in situ* afin de détecter les cellules tumorales qui n'expriment pas les EBERs mais qui sont EBV positives . De plus, la technique PCR est un bon indicateur d'une infection active suspectée chez les patients présentant une sérologie négative (en particulier EBNA négatif) [131].

### **3.4.3. La technique NASBA.**

Cette technique a été développée afin de contrer certains désavantages de la RT-PCR (technique en deux étapes par exemple). La NASBA (Nucleic Acid Sequence-Based Amplification) est un procédé d'amplification de l'ARN qui se réalise en une seule étape. Ainsi, l'ARN est amplifié indépendamment en différents sites grâce à la présence de trois enzymes :

- avian myeloblastosis virus RT,
- T7 RNA polymerase,
- RNase H.

Deux oligonucléotides spécifiques, dont l'un contient un site promoteur pour la T7 ARN polymérase d'origine bactérienne, agissent de concert pour amplifier l'ARN en plus de  $10^{12}$  copies en 90 minutes.

Basée sur ces principes, la technique NASBA utilisée pour l'EBV possède cinq cibles à savoir EBNA-1, LMP-1, LMP-2, BARF1 et l'EBER-1 non codé et elle apparaît comme une technique sensible et spécifique [133].

## **4. VIRUS D'EPSTEIN–BARR ET LYMPHOMES**

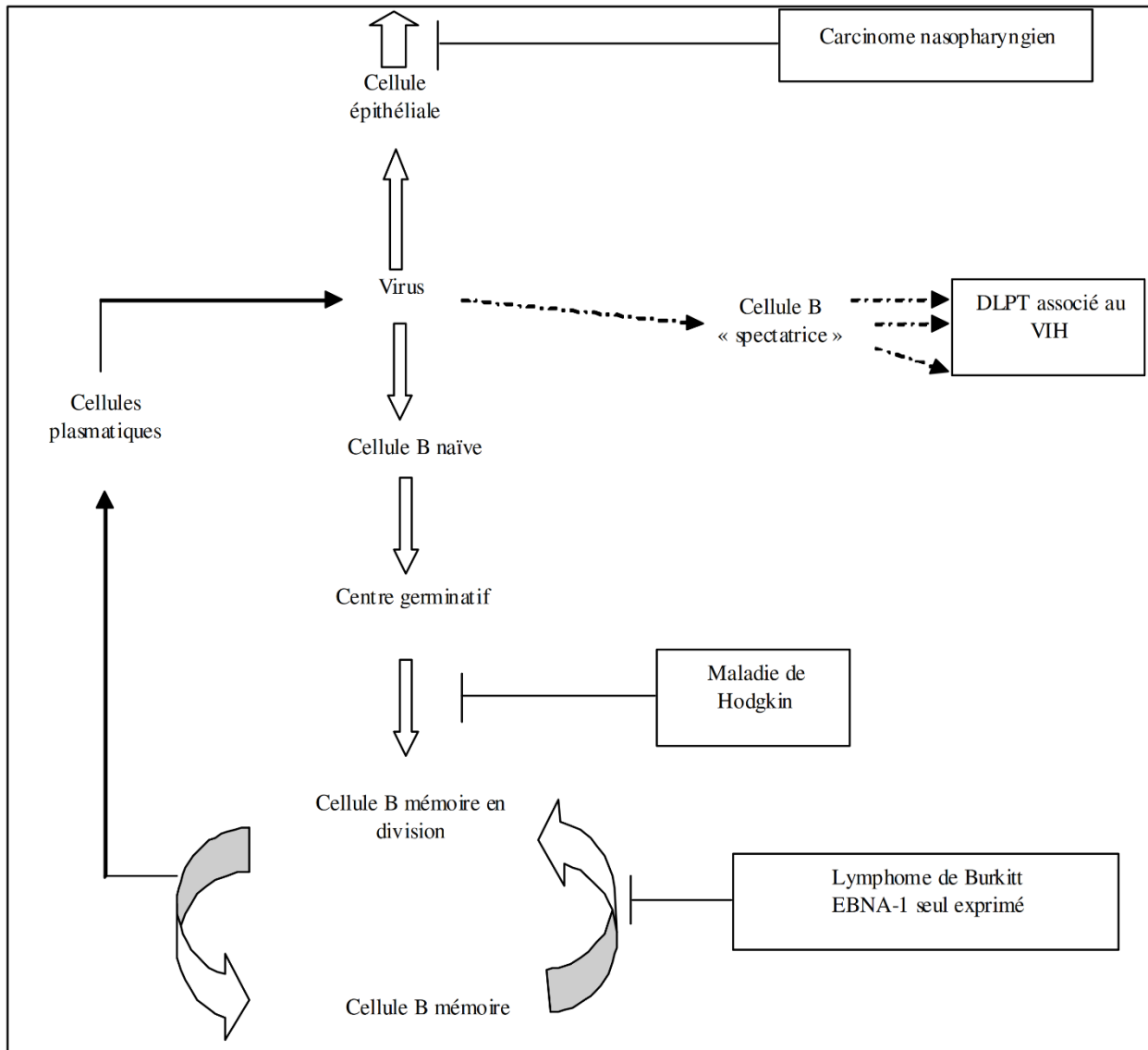
### **4.1. Caractéristiques oncogéniques du virus.**

Très tôt, le rôle oncogène du virus d'Epstein-Barr fut soupçonné suite à la capacité du virus à immortaliser *in vitro* des cellules B humaines formant ainsi des lignées de cellules lymphoblastoïdes ; ces cellules comportaient le génome viral sous la forme d'épisome et exprimaient différentes protéines virales comme les EBNAs, les LMP et les EBERs. Ainsi, les chercheurs conclurent qu'un virus pouvant induire une telle immortalisation *in vitro* pouvait avoir un rôle dans la lymphomagenèse *in vivo* [134].

Pour être oncogénique, un virus doit maintenir son génome dans la cellule sans la tuer et en la protégeant des attaques du système immunitaire. Afin de maintenir le génome dans la cellule, le virus d'Epstein-Barr entre en latence où il est maintenu dans la cellule sous la forme de multiples copies épisomales ou en intégrant directement son ADN dans l'ADN cellulaire. Suite à des mutations oncogéniques, les cellules-hôtes peuvent se transformer en cellules néoplasiques.

Les cellules-hôtes forment le réservoir du virus ; par intermittence, elles entrent dans un cycle lytique permettant ainsi la réplication du virus et la libération d'un grand nombre de virions qui vont infecter d'autres cellules : il y a alors un nombre important de cellules en latence dans le sang périphérique et dans différents tissus. Une affection maligne pourra se développer plusieurs années après la primo-infection à la condition de mutations oncogéniques cellulaires accompagnées d'une diminution du système immunitaire de l'hôte, de la présence d'un second agent infectieux ou de l'existence

d'autres aberrations ou mutations génétiques. De plus, cette affection pourra se développer si la cellule-hôte répond aux signaux la menant à une différenciation en cellule B mémoire et si la réponse cellulaire menée par les cellules T cytotoxiques n'empêche pas leur prolifération [107,111].



**Figure 18: Les hypothétiques étapes de la vie du virus d'Epstein-Barr menant à des tumeurs.**

DLPT: désordres lymphoprolifératifs post-transplantation (d'après [123]).

## **4.2. La mononucléose infectieuse.**

Elle survient chez l'adolescent et le jeune adulte avec une incidence plus marquée chez les personnes de 15 à 25 ans. On observe une hyperleucocytose associée à la présence de lymphocytes atypiques (plus de 10% de la population lymphoïde) correspondant en majorité à des lymphocytes T CD8+ activés; les cellules infectées par l'EBV sont concentrées dans le compartiment des cellules B mémoires IgD-,CD27+. Les patients présentent un fort taux en anticorps IgM anti-VCA qui évolue rapidement avec l'infection, persiste plusieurs semaines à plusieurs mois puis ne réapparaît plus, sa présence signant donc une primo-infection récente. A l'opposé, les patients en convalescence présente un taux persistant en anticorps IgG anti-VCA [116].

Les patients souffrant de mononucléose infectieuse aiguë présentent des lésions oropharyngées dues au cycle lytique viral. Le virus est dans un cycle d'infection et de contamination dans les cellules oro-paryngées [116].

## **4.3. Le lymphome de Burkitt.**

Le lymphome de Burkitt est caractérisé par une expression anormale de l'oncogène *c-myc* suite à une translocation entre le chromosome 8 et les chromosomes 2, 14 ou 22, localisation des gènes des chaînes lourdes et légères des immunoglobulines ; ainsi le gène *c-myc* se trouve sous le contrôle des gènes de l'une de ces deux chaînes. La relation entre l'EBV et l'expression anormale de *c-myc* est compliquée par la présence de deux types de lymphome de Burkitt : la forme endémique et la forme non endémique. La mutation du gène *p53* est également très fréquente dans les lymphomes de Burkitt [116].

Les cellules infectées par le virus sont en latence de type I. L'absence d'expression de EBNA-2, essentielle pour l'immortalisation des cellules, est compensée par l'expression anormale de l'oncogène *c-myc* qui induit la prolifération et inhibe la différenciation [116].

### **4.3.1. Lymphome de Burkitt, EBV et paludisme.**

La forme endémique du lymphome de Burkitt est présente en Afrique équatoriale et en Papouasie Nouvelle Guinée avec la présence du virus dans plus de 90% des cas dans les années 1960, 100% des personnes ayant un lymphome de Burkitt présentaient un très fort titre en anticorps). C'est le cancer le plus fréquent chez l'enfant puisqu'il représente plus de 74% des affections malignes de l'enfant et le virus est présent dans 94% des cas de lymphome de Burkitt de l'enfant [136].

La répartition de la forme endémique du lymphome de Burkitt est identique à la répartition géographique du paludisme appelé également malaria (Cf. figure 19). L'immunité contre la malaria est fonction de l'âge et du nombre d'infections par le parasite (les premières infections étant généralement asymptomatiques) ; la forme endémique du lymphome de Burkitt est observée chez les enfants de moins de 10 ans (pic autour de 5 à 8 ans) chez lesquels l'immunité contre la malaria n'est pas encore en place. De plus, le nombre de cellules B infectées par l'EBV est le plus haut lors d'un épisode aigu de paludisme. Ces différentes données laissent alors penser que le paludisme joue un rôle dans le développement de la maladie chez les jeunes enfants.



**Figure 19: Répartition géographique de la forme endémique du lymphome de Burkitt en Afrique. [136].**

Deux hypothèses sont avancées quant au rôle joué par le paludisme : ce dernier induit une immunosuppression qui permettrait au virus d'accroître le nombre de cellules infectées en latence I (la relation entre l'EBV et les anomalies génétiques restant alors inexplicée) ou stimulerait la prolifération des cellules des centres germinatifs infectées par le virus (ces cellules étant à l'origine du lymphome de Burkitt) tout en inhibant les lymphocytes T cytotoxiques anti-EBV. La probabilité d'avoir une translocation t(8 ; 14) et donc un lymphome de Burkitt est alors augmentée ; de plus, si l'infection par l'EBV est précoce et si le patient présente un nombre important d'épisodes aigus de paludisme, ce risque est encore plus élevé. Cependant la première hypothèse semble la plus plausible car ce lymphome est présent chez les enfants et la rapide progression des cellules lymphomateuses semble être plus une conséquence immédiate de la mutation [136].

Cependant, la mise en place des anomalies génétiques reste inexplicée et certains scientifiques émettent l'hypothèse de l'intervention d'autres cofacteurs. Parmi ces cofacteurs, se trouvent les arbovirus transmis par des moustiques (même transmission que la malaria), cette hypothèse se basant sur les fort titres en anticorps anti-arbovirus présents chez les patients atteints du lymphome de Burkitt (fait observé principalement pendant les épidémies de Chikungunya en 1987-

1988 au Malawi ainsi que pendant les périodes d'activité du virus o'nyong-nyong en 1961-1965 et du virus de Bwanba en 1972-1973 en Uganda). Il pourrait également y avoir intervention d'une plante, Euphorbia Tirucalli, utilisée comme plante médicinale et dont le caoutchouc est utilisé comme jeu par les enfants. Cette plante présente la même distribution géographique que le lymphome de Burkitt et est significativement plus fréquente au domicile des sujets malades qu'à celui des sujets sains. Elle contient une substance fortement apparentée au TPA qui est un promoteur de tumeur présent dans une autre euphorbe ; ainsi, cette plante activerait l'EBV en latence dans les cellules infectées, modulerait l'activité des cellules T cytotoxiques et induirait la translocation chromosomique, le tout en synergie avec la présence d'arbovirus. Cependant, l'existence de

ces cofacteurs n'est encore qu'une hypothèse et il convient de mener de plus amples études afin de comprendre les mécanismes d'action et les parts de responsabilité de chacun dans le lymphomagenèse du lymphome de Burkitt [136].

La forme non endémique est présente dans les pays de l'Ouest où son incidence augmente de façon importante chez les malades du SIDA. Seuls 30 à 40% des cas sont associés à l'EBV sauf au Brésil où l'EBV est présent dans 85% des cas. Là encore tout comme en Algérie et en Egypte où le lymphome de Burkitt et le paludisme ne sont pas à l'état endémique, ce dernier est suggéré comme étant un facteur d'accroissement du pouvoir oncogénique du lymphome sans que cela soit démontré ; l'immunosuppression induite par l'infestation chronique par *Plasmodium falciparum* favoriserait le développement de l'EBV [46, 135]

### **4.3.2. Lymphome de Burkitt, EBV, tcl-1 et bcl-2.**

Le rôle de l'EBV et de ses différents gènes a pu être étudié grâce à une lignée cellulaire particulière du lymphome de Burkitt, les cellules Akata. Lorsque ces cellules sont inoculées à des souris, il n'y a pas développement de tumeurs si l'EBV est absent ; en revanche, après inoculation du virus, ces cellules présentent une transformation néoplasiques ceci confirmant le rôle indispensable de l'EBV dans le développement tumoral.

De plus, lors de la culture de ces cellules, certaines d'entre elles ne présentent plus le génome viral : elles semblent l'avoir perdue au cours de la culture cellulaire formant ainsi un groupe de clones négatifs. La perte de ce génome entraîne une diminution de la capacité de survie de la cellule ainsi qu'une diminution de sa capacité à former des colonies *in vitro* et à former des tumeurs *in vivo*. Une étude précise des produits cellulaires chez des lignées EBV-positives et EBV-négatives a mis en évidence un niveau élevé des oncogènes tcl-1 et bcl-2 chez les cellules EBV-positives.

Dans les cellules en latence de type II et III, le gène de la protéine LMP-1 augmente l'expression de bcl-2 renforçant la résistance à l'apoptose. Dans le cas des

cellules Akata, la latence est de type I induisant l'absence de LMP-1 ; il existe donc un autre mécanisme régulateur de bcl-2 qui intervient dans ces cellules et donc dans le lymphome de Burkitt.

Quant à tcl-1, c'est un oncogène présent dans les cellules naïves et germinales B ainsi que dans les stades précoces des thymocytes ; de plus, les tumeurs des cellules B naïves et des cellules des centres germinatifs, dont fait partie le lymphome de Burkitt, sont tcl-1 positives. Cependant, Kiss et al démontrèrent que l'expression de cet oncogène dépend de différents mécanismes et dans le cas de la forme endémique du lymphome de Burkitt, l'expression dépend du virus d'Epstein-Barr. De plus, il semble renforcer la résistance de la cellule à l'apoptose.

Comme pour tout oncogène, une hyperexpression de tcl-1 et bcl-2 entraîne le développement d'une tumeur ; ainsi, en contrôlant ces oncogènes et en induisant leur hyperexpression, le virus d'Epstein-Barr induit la formation d'une tumeur [135, 137].

## **4.4. Les affections suivant l'immunocompétence du patient.**

### **4.4.1. Chez les sujets immunocompétents.**

En dehors du lymphome de Burkitt, l'EBV est présent dans 5 à 7% des cas de LMNHsde type B, essentiellement dans les lymphomes à grandes cellules. Dans les cas de lymphomes primitifs à grandes cellules de la plèvre faisant suite à des séquelles de tuberculose, l'EBV est présent dans pratiquement tous les cas [110].

L'EBV est connu pour infecter les cellules B mais il peut infecter d'autres types cellulaires comme les cellules T et NK. Une étude récente menée *in vitro* a mis en évidence la capacité du virus a infecté des cellules NK : 48 heures après l'infection, le virus était présent dans 30% des cellules issues de deux lignées différentes et dans plus de 40% des

cellules NK du sang périphérique de trois volontaires. De plus, au sein de ces lignées, le virus était à la fois en état de latence et en cycle de réplication [117].

De plus, le virus a été retrouvé dans 20 à 40% des lymphomes T et NK, l'incidence étant la plus forte pour le lymphome NK de type nasal et le lymphome angioimmunoblastique T et ceci principalement dans le sud-est asiatique. Ce type de lymphome apparaît après un épisode infectieux aigu caractérisé par un syndrome hémophagocytaire. Cependant, la signification pathologique de l'EBV dans ces lymphomes T/NK reste à élucider ; en effet, suivant le type de lymphome, le virus est présent dans la totalité ou dans une partie seulement (5 à 50%) des cellules tumorales. Ce dernier cas correspond par exemple au lymphome angioimmunoblastique T où les lymphocytes et les blastes lymphoïdes non tumoraux sont tous EBV-positifs alors qu'une partie seulement des cellules tumorales sont EBV-positives. Ainsi, la présence du virus dans une partie seulement de la population tumorale laisse penser que soit l'infection à l'EBV est secondaire à l'affection maligne et participe au développement du cancer soit le génome viral a été perdu par les cellules tumorales comme c'est le cas dans les lignées cellulaires Akata du lymphome de Burkitt [116, 117, 115].

Enfin, une dernière hypothèse est avancée pour le rôle de l'EBV dans la pathogénie des lymphomes T et NK : EBV permettrait l'immortalité des cellules T et NK infectées par la coexpression des molécules CD40 et CD40L. Une étude récente démontre que les cellules T néoplasiques dérivant d'un lymphome T/NK de type nasal associé à l'EBV présentent cette coexpression et qu'elles perdent leur immortalité en présence d'un AcMo anti-CD40. Ainsi, en favorisant la coexpression de ces deux molécules, l'EBV promouvoit leur immortalité et donc une lymphoprolifération . De plus, l'EBV favoriserait l'expression de l'Il-9 *in vitro*, Il-9 qui apparaît comme un facteur de croissance pour les cellules T infectées [118].

#### **4.4.2. Chez les sujets présentant des désordres immunitaires.**

Chez le sujet immunodéprimé et plus particulièrement chez le malade du SIDA (affection présente chez 30% des sujets VIH-positifs), on peut observer une affection bénigne appelée leucoplasie chevelue de la langue. Elle est la conséquence d'une infection chronique des cellules épithéliales de la langue et se traduit par une hyperplasie de ces cellules [108, 113].

- **Désordres immunoprolifératifs associés au chromosome X :**

Le syndrome lymphoprolifératif associé au chromosome X ou syndrome de Purtilo ou Maladie de Duncan est une forme grave de la primo-infection à l'EBV survenant chez les garçons présentant un déficit immunitaire lié au chromosome X, l'évolution étant mortelle dans les deux-tiers des cas. Cette maladie est caractérisée par une altération de l'immunosurveillance contre l'EBV et le malade peut développer trois types d'affections : la mononucléose infectieuse fatale ou fulminante, les lymphomes B (majoritairement extranodaux et souvent intestinaux, de type Burkitt) et la dysgammaglobulinémie. Le rôle de l'EBV dans le développement de ces maladies est maintenant bien établi: il apparaît comme étant l'amorce de la dérégulation du système immunitaire, elle-même étant due à une anomalie du gène SH2D1A/SAP situé sur le chromosome X et indispensable pour l'homéostasie des cellules B et T après une infection virale [107].

- **Désordres lymphoprolifératifs suite à une transplantation d'organes :**

Ils apparaissent suite à la mise en place d'un traitement immunosuppresseur après une greffe d'organe, la plus grande proportion de désordres lymphoprolifératifs post-transplantation ayant été observée chez les patients traités par l'anticorps monoclonal OKT3 anti-CD3. Les proliférations lymphoïdes observées suite à des transplantations d'organes sont dues dans 85 à 90% des cas à l'EBV. Leur délai d'apparition, leur présentation clinique et leur incidence dépendent du type de traitement immunosuppresseur

(durée de l'immunosuppression, dose et nombre d'agents utilisés) et du type d'organe greffé ; ainsi elle est de 1% lors de greffe de reins et de 4 à 10% lors de greffe cardio-pulmonaire. Ces proliférations lymphoïdes qui peuvent être polyclonales ou oligoclonales évoluent rapidement en lymphomes malins [46, 55].

Les proliférations lymphoïdes sont extraganglionnaires et touchent les sphères digestive, pulmonaire, cérébrale ou le greffon lui-même. La haute incidence de ces proliférations au sein du greffon suggère qu'une stimulation antigénique chronique peut être importante dans la pathogénie de ces lésions. De plus, la présence indispensable de cellules T dans le développement de ces proliférations lymphoïdes lors d'immunodéficience sévère suggère que ces cellules ont également un rôle important dans la pathogénie de ces affections [106].

Différentes affections sont rapportées : hyperplasie plasmocytaire, désordres lymphoprolifératifs polymorphes (hyperplasie B polymorphe, lymphome B polymorphe), lymphome malin non hodgkinien et hodgkinien, myélome multiple. 80% des ces affections sont des affections polymorphes de type B. Le virus est présent dans la totalité des cellules tumorales qui peuvent être en latence de type I ou de type III ; il y a expression des protéines EBNA-2 et LMP-1 surtout si la prolifération est polymorphe ainsi que des marqueurs d'activation cellulaire et des molécules d'adhésion [107].

- **Désordres lymphoprolifératifs associés au SIDA :**

C'est un groupe hétérogène de maladies qui apparaissent à un stade avancé du SIDA permettant une prolifération importante des lymphocytes B infectés ; ces proliférations lymphoïdes présentent généralement une origine monoclonale signalée par un réarrangement des gènes codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines.

L'incidence de l'EBV chez les patients atteints du SIDA est de 82% contre 50% chez les personnes VIH négatives, son absence signant un meilleur pronostic ; il est responsable de 30 à 60% des cas de lymphomes de Burkitt et a un rôle majeur dans le

développement des lymphomes immunoblastiques à grandes cellules et en particulier des lymphomes du système nerveux central (90% des cas sont EBV positifs). Les désordres lymphoprolifératifs présents chez un patient atteint du SIDA entraînent une diminution de la surveillance des virus oncogènes (EBV et herpesvirus humain de type 8) par le système immunitaire déjà déficient [46, 55].

Le type d'affection observée dépend du degré de déficit immunitaire : par exemple, lors de déficit modéré ( $>200$  cellules  $CD4^+/mm^3$ ), le patient développe un lymphome de Burkitt et si le déficit est sévère ( $<50$  cellules  $CD4^+/mm^3$ ), le patient développe un lymphome à grandes cellules immunoblastiques. Le type de latence dépend du type de lymphome : dans le lymphome de Burkitt, les cellules infectées sont en latence de type I alors que dans le lymphome à grandes cellules immunoblastiques, le type de latence est variable et on peut retrouver les trois types, le type III étant présent dans plus de 50% des cas des lymphomes cérébraux primitifs [75].

Lors de lymphome des séreuses et en particulier de la plèvre, l'EBV est associé à l'herpesvirus 8 [75].

#### **4.5. Le carcinome indifférencié du nasopharynx.**

L'association de l'EBV avec le carcinome du nasopharynx est bien démontrée alors qu'elle reste controversée pour les autres cancers nasopharyngiens, 100% des cellules tumorales présentant le virus.

Le carcinome du nasopharynx est relativement rare dans le Monde sauf en Chine (Canton, HongKong, Taiwan où il est le premier cancer chez l'homme et le troisième chez la femme et représente 20% des cancers en Chine et à Taiwan), en Alaska et au Groenland chez les Inuits où son incidence est forte. Il touche les adultes entre 20 et 50 ans, avec une

incidence de 20 à 30 cas pour 100 000 personnes. Cependant, l'étiologie de ce cancer n'est pas seulement représentée par l'EBV et il semble que des prédispositions génétiques ainsi que des facteurs environnementaux comme les habitudes alimentaires (poisson salé) soient des cofacteurs importants dans le développement de la maladie [116].

L'EBV infecte les cellules épithéliales du nasopharynx postérieur dans la fosse de Rosenmuller dans l'anneau de Waldeyer ; il y a deux modèles expliquant l'infection de ces cellules : EBV entre dans la cellule grâce à une endocytose médiée par IgA ou grâce à l'existence d'un récepteur membranaire compatible avec l'EBV, le CD21 ayant souvent été présenté comme la porte d'entrée de l'EBV. La tumeur est alors caractérisée par la présence de cellules carcinomateuses indifférenciées associées à un infiltrat lymphocytaire important, l'interaction entre les deux types cellulaires semblant indispensable pour la propagation de la tumeur.

EBV-1 et EBV-2 sont tous les deux impliqués dans le carcinome du nasopharynx, le premier étant présent dans le sud de la Chine et de l'Asie, dans le pourtour méditerranéen, en Afrique et aux Etats-Unis alors que le second est présent en Alaska.

Avant d'entrer dans son cycle lytique, le virus est en latence de type II. L'entrée en cycle lytique est associée à des anomalies présentes sur le chromosome 3 aux loci 3p25 et 3p14 ; cependant, les mécanismes entraînant ces délétions et leur association avec EBV n'ont pas été déterminés. De plus, EBNA-1 est exprimé dans tous les cas de carcinomes nasopharyngiens associés à l'EBV et les EBERs sont présents dans plus de 65% des cas.

A ce jour, une des principales questions restant sans réponse est la faculté du virus à échappé au système immunitaire de l'hôte ; la production importante des  $II1\alpha$  et  $II1\beta$  par les cellules épithéliales et par les cellules T CD4+ et due à la forte expression de BCRF1 expliquerait la protection des cellules épithéliales face aux cellules immunitaires [107].

## **4.6. Le carcinome gastrique.**

L'EBV est présent dans plus de 90% des carcinomes gastriques et entre 5 et 25% des adénocarcinomes gastriques avec plus de 75 000 nouveaux cas par an ; cependant, le rôle pathogénique joué par le virus n'est pas très clair. Un parallèle a été réalisé entre le carcinome nasopharyngien et le carcinome gastrique vu les similitudes morphologiques existant entre les deux, posant l'hypothèse que l'EBV passe du nasopharynx vers l'estomac. De plus, tout comme le carcinome du nasopharynx, il existe des variations géographiques de répartition de la maladie qui peuvent être dues à des différences génétiques et/ou ethniques.

L'entrée dans la cellule se ferait sans intervention d'un récepteur mais par le biais d'IgA associés à des particules virales qui sont « absorbés » par les cellules épithéliales gastriques. De plus, les cellules tumorales expriment EBNA-1, LMP-2A, BARTs ainsi que les EBERs [107,120].

## **5. TRAITEMENT DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS ASSOCIES AU VIRUS D'EPSTEIN BARR**

Malgré notre manque de connaissance sur l'EBV et sur la pathogénie des affections auxquelles il est associé, les traitements antiviraux, l'immunothérapie et l'utilisation d'anticorps monoclonaux donnent des résultats encourageants.

## 5.1. Traitement antiviral.

Il existe de nombreux antiviraux ayant une activité contre l'EBV. Cependant, il est difficile de démontrer leurs effets positifs sur les tumeurs et peu de cas de régression de tumeur lors d'utilisation de ces antiviraux ont été rapportés à ce jour.

La majorité de ces molécules ont un spectre d'activité large touchant les herpesvirus et les cytomégalovirus. Parmi ces molécules, on a : ganciclovir, famcyclovir, acyclovir, valacyclovir, foscarnet, cidofovir. Tout comme les interférons  $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , elles inhibent la réplication de l'EBV ou la transformation initiale de la cellule B infectée.

Ganciclovir et acyclovir sont des analogues nucléosidiques qui sont convertis par la thymidine kinase en une forme monophosphate puis par des enzymes cellulaires en triphosphates ; ces derniers sont incorporés dans l'ADN induisant une apoptose cellulaire. Cependant, ces deux molécules ne peuvent pas être utilisées seules dans les cas de lymphomes car les cellules sont en état de latence et la thymidine kinase n'est pas exprimée ; elles sont donc associées à de l'arginine butyrate permettant une activation de la thymidine kinase.

Le foscarnet agit directement contre l'ADN polymérase virale ; des cas de rémission complète suite à l'utilisation de cet agent antiviral, ont été rapportés chez des patients atteints de désordres lymphoprolifératifs.

Le cidofovir agit directement contre l'ADN polymérase virale et c'est un inhibiteur de l'EBV *in vitro* ; il présente des effets antitumoraux sur les carcinomes nasopharyngiens. Associé à l'anticorps monoclonal anti-CD20, il induit une rémission complète chez les patients présentant des désordres lymphoprolifératifs post-transplantation.

La zidovudine associé à l'IFN $\alpha$  (utilisés dans le traitement du SIDA) peut induire une apoptose (*in vitro*) des cellules lymphomateuses EBV positives provenant de patients atteints du SIDA [107,112, 113].

## **5.2. Immunothérapie.**

Le côté négatif du traitement antiviral est qu'il n'a pas d'influence sur l'immunosuppression du patient ce qui favorise l'action oncogène du virus ; cependant, l'utilisation de lymphocytes T cytotoxiques anti-EBV permet de parer à cette lacune. L'immunothérapie est principalement utilisée chez les patients recevant des dons d'organes et commence à être mise au point pour la Maladie de Hodgkin et le carcinome du nasopharynx. Ces lymphocytes T cytotoxiques sont principalement dirigés vers les protéines virales EBNA-3A, EBNA-3B, EBNA-3C, LMP-1 et LMP-2 (ces deux derniers étant encore à l'état d'expérimentation). Ces lymphocytes T cytotoxiques peuvent provenir de donneur et être transfusés directement au patient ou être fabriqués *in vitro*. L'obtention de lymphocytes T cytotoxiques chez des donneurs prend 8 à 12 semaines, cette méthode étant donc plutôt utilisée en prophylaxie.

Des recherches poussées sont réalisées afin de mettre en place un vaccin anti-EBV ayant un effet protecteur face à une éventuelle primo-infection (en particulier dans les régions endémiques où l'EBV est associé à des affections malignes) ou tout du moins stimuler le système immunitaire des patients ayant des tumeurs EBV-positives. Un vaccin vivant ne pouvant être utilisé car le virus garde son potentiel oncogène, les recherches se concentrent sur un vaccin sous-unité (en utilisant la glycoprotéine d'enveloppe virale gp350) ou un vaccin inactivé [107, 113].

## **5.3. Traitement par anticorps.**

Le traitement anti-viral peut être réalisé à l'aide d'anticorps monoclonaux. L'anticorps monoclonal anti-CD20 appelé Rituximab<sup>®</sup> présente de nombreux succès dans le

traitement de lymphome CD20+, 69% des lymphomes post-transplantation répondant à ce traitement [107].

L'utilisation d'hyperimmunoglobulines-cytomégalovirus (Cytotect®) présentant un fort titre en anticorps anti-EBV (IgG dirigés contre des antigènes de la capside) dans le traitement anti-EBV présente d'aussi bons résultats que l'utilisation d'acyclovir et de cidofovir [121].

## **5.4. Thérapie génique.**

Cette technique thérapeutique consiste en l'expression de cytokines ou de protéines inhibitrices par les cellules tumorales. Par exemple, la base OriP, responsable de l'expression endogène de EBNA-1 dans les cellules infectées, a été utilisée pour permettre l'expression de protéines cytotoxiques ainsi que le type « sauvage » p53 dans des modèles *in vitro* et *in vivo* de carcinome du nasopharynx [116].

Une autre technique est basée sur l'induction rapide du virus en cycle lytique par des agents pharmacologiques ou par la délivrance de gènes précoces d'EBV. Ces derniers codent pour des kinases virales comme l'EBV thymidine kinase ou la protéine kinase BGLF4 ; ces protéines phosphorylent l'analogue nucléosidique gancyclovir et permettent alors la production de protéines cytotoxiques [116].

# Conclusion

---

La capacité de la persistance asymptomatique tout au long de leur vie, qualifie le Virus Epstein Barr comme l'un des plus réussies de virus. Il dérégule le système immunitaire de l'hôte, tout en exerçant son rôle pathogène, contribuant principalement l'induction de plusieurs lymphomes non hodgkiniens chez l'hôte. Son infectiosité dans l'hôte humain rend l'EBV parmi les Virus les plus étudiés. Des études moléculaires approfondies ont montré que la virulence de l'EBV est due à un certain nombre de protéines et d'ARN viral codé par son génome, ce qui donne des antigènes spécifiques contribuant plus aux fonctions critiques que d'autres. Les Protéines virales identifiées comme essentielles pour la transformation dans les cellules hôtes, sont à la base de la conception des médicaments pour traiter les lymphomes induits par l'EBV. Cependant, à ce jour, les thérapies impliquant la manipulation du système immunitaire ont semblé être plus progressives et prometteuses. La thérapie combinatoire conçue sur la base de l'état clinique du patient peut être plus utile dans la plupart des cas, car elle peut avoir un meilleur potentiel de réussite.

## **RESUME**

**Titre** : Lymphome malins non hodgkiniens : Role particuliere du virus Epstein Barr

**Auteur** : Mohamed ARJDALI

**Directeur de thèse** : Professeur MOUNA NAZIH

**Mots Clés** : Lymphomes non hodgkinien – lymphome de Burkitt – Epstein barr virus –

Les LMNH constituent une pathologie maligne dont l'incidence a particulièrement cru ces dernières décennies. Pour autant, il n'est pas possible de l'expliquer complètement en raison des connaissances biologiques, notamment génétiques, encore insuffisantes. Ils correspondent à des proliférations clonales de cellules des lignées lymphocytaires B et T bloquées à différents stades de différenciation et d'activation entraînant l'apparition de tumeurs ganglionnaires et extra-ganglionnaires. Leur hétérogénéité se traduit par des présentations cliniques, morphologiques, immunologiques et cytogénétique variées qui expliquent leurs différentes classifications. Les lymphomes comme tous les cancers, dépendent de plusieurs facteurs, et depuis longtemps, le rôle du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans ces lymphomes, a été suggéré, car il est toujours présent dans certains troubles lymphoprolifératifs. Plus de 90% de la population est exposée au virus, habituellement pendant l'enfance, et après l'exposition initiale, le virus survit pendant la durée de vie des individus comme un épisode, et exprime un ensemble limité de protéines en fonction du statut immunitaire de l'hôte. Dans ce travail, nous analysons la structure du virus et de son interaction chez les sujets immunocompétents, ainsi que chez les immunodéprimés, et de discuter les rôles possibles de EBV dans les lymphome Non hodgkiniens.

# Summary

- **Title**: Non Hodgkinien Lymphoma : Particular role of the Epstein- Barr virus
- **Author**: Mohamed ARJDALI
- **Supervisor**: Professor MOUNA NAZIH
- **Keywords**: Non Hodgkinien Lymphoma - Epstein- Barr virus - Burkitt Lymphoma.

NHL are a malignant pathology whose incidence has particularly increased in recent decades. Although, we can't explain it completely because of biological knowledge, including genetic, still insufficient. They correspond to clonal proliferation of cells of B and T lymphocytic lines blocked at different stages of differentiation and activation leading to the appearance of nodal and extra nodal tumors. Their heterogeneousness is translated by clinical, morphological, immunological presentations and cytogenetics varied which explain their various classifications. Lymphomas like all cancers, depends on many factors , and for a long time , the role of Epstein- Barr virus (EBV ) in these lymphomas has been suggested, because it is consistently found in some lymphoproliferative disorders. More than 90% of the population is exposed to the virus, usually during childhood, and after initial exposure, the virus survives for the lifetime of individuals as an episome, and expresses a limited set of proteins depending on the immune status of the host. In this thesis we analyze the structure of the virus and its interaction in the immunocompetent as well as in the immunocompromised host, and discuss the possible roles of EBV products in various lymphoproliferative disorders.

## ملخص

**العنوان :** السرطانات اللمفية اللاهدشكينية : الدور الخاص للفيروس ابشتين بار

**الكاتب :** أرجدالي محمد

**المشرف:** استاذة منى نزيه

**كلمات اساسية :** اللمفيات اللاهدشكينية – فيروس ابشتين بار – لمفومة بيركت

السرطانات اللمفية اللاهدشكينية هي مجموعة من الامراض الخبيثة التي اصبح تأثيرها كبيرا في العقود الأخيرة. و لكن, لا يمكن تفسيرها كليا لعدم توفر معارف بيولوجية و وراثية كافية. فهي تعتبر تكاثرات نسلية للخلايا اللمفاوية B و T الموقوفة في مراحل مختلفة من التمايز الخلوي مما يؤدي الى ظهور أورام غدية و أخرى خارج الغدد. فهي مختلفة عن بعضها, هذا الاختلاف يتمثل في مظاهر سريرية، شكلية، مناعية ومظاهر للوارثات الخلوية متنوعة. لهذا حضيت هذه اللمفاويات بتصنيفات مختلفة . فالسرطانات اللمفية كجميع السرطانات, تعتمد على مجموعة من العوامل, و منذ القدم كان دور فيروس ابشتين بار مطروحا لانه كان حاضرا دائما في بعض امراض التكاثر اللمفاوي. اكثر من 90% من السكان معرضون لهذا الفيروس, في العادة خلال الطفولة, و بعد التعرض الاول, الفيروس يبقى حيا طوال عمر المصاب على شاكلة يصبوغ, الذي يقوم بتعبير مجموعة محدودة من البروتينات بحسب الحالة المناعية للشخص. في هذا العمل, سوف نحلل البنية الفيروسيية للابشتين بار و كيف تاتر على سلمي المناعة و فاقدوهاو سنناقش الدور الممكن لهذا الفيروس في السرطانات اللمفية اللاهدشكينية.

# Bibliographie

---

1. *Lymphomes non hodgkiniens: Les organes Lymphoïdes* URL: [www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/lymphomes-non-hodgkiniens.html](http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/hemopathies-malignes-cancers-du-sang/lymphomes-non-hodgkiniens.html)
2. *Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes* URL : <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoides.html>
3. Zahran Soumia Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des lymphomes malins non hodgkiniens (à propos de 1104) Thèses, Faculté de médecine et de pharmacie de rabat, 2003
4. DELSOL, G., BROUSSET, P., and SCHLAIFER, D., Histogenèse des lymphomes malins. *Rev. Prat.*, 1993. 43(13): p. 1627-1632.
5. CHATENOU, L., Cellules de l'immunité, in *Immunologie 3ème édition*, J.-F. Bach, Editor. 1999, Médecine-Sciences Flammarion: Paris.
6. HARRIS, N.L., *Mature B-cell neoplasms : introduction*, in *World Health Organization Classification of tumours. Pathology & genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, E.S. JAFFE, et al., Editors. 2001, IARC Press: Lyon. p. 121-126.
7. MOLINA, T., DIEBOLD, J., and AUDOUIN, J., *Classification des lymphomes*. *Rev. Prat.*, 2002. 52(9): p. 951-958.
8. BROUSSE, N., GAULARD, P., and PEUCHMAUR, M., *Méthodes histologiques et immunohistochimiques d'étude des lymphomes*, in *Lymphomes : lymphomes non hodgkiniens et maladie de Hodgkin*, P. Solal-Céligny, et al., Editors. 1997, Frison Roche: Paris. p. 90-111.
9. PERKINS, S.L. and KJELDSBERG, M.D., *Immunophenotyping of lymphomas and leukemias in paraffin-embedded tissues*. *Am. J. Clin. Pathol.*, 1992. 99(4): p. 362-373.
10. de LEVAL, L. and HARRIS, N.L., *Variability in immunophenotype in diffuse large B-cell lymphoma and its clinical relevance*. *Histopathology*, 2003. 43: p. 509-528.
11. MULLER-HERMELINK, H.K., CATOVSKY, D., MONTSERRAT, E., and HARRIS, N.L., *Chronic lymphocytic leukaemia / small lymphocytic lymphoma*, in *World Health Organization Classification of tumours. Pathology & genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, E.S. Jaffe, et al., Editors. 2001, IARC Press: Lyon. p. 127-130.
12. CATOVSKY, D., MONTSERRAT, E., MULLER-HERMELINK, H.K., and HARRIS, N.L., *B-cell prolymphocytic leukaemia*, in *World Health Organization Classification of tumours. Pathology & genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, E.S. Jaffe, et al., Editors. 2001, IARC Press: Lyon. p. 131-132.
13. FOUCAR, K. and CATOVSKY, D., *Hairy cell leukaemia*, in *World Health Organization Classification of tumours. Pathology & genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, E.S. Jaffe, et al., Editors. 2001, IARC Press: Lyon. p. 138-141.
14. SWERDLOW, S.H., BERGER, F., ISAACSON, P.G., MULLER-HERMELINK, H.K., NATHWANI, B.N., PIRIS, M.A., and HARRIS, N.L., *Mantle cell lymphoma*, in *World Health Organization Classification of tumours. Pathology & genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, E.S. Jaffe, et al., Editors. 2001, IARC Press: Lyon. p. 168-170.
15. DELSOL, G., RALFKIAER, E., STEIN, H., WRIGHT, D., and JAFFE, E.S., *Anaplastic large cell lymphoma*, in *World Health Organization Classification of tumours. Pathology &*

- genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues*, E.S. Jaffe, et al., Editors. 2001, IARC Press: Lyon. p. 230-235.
16. DELABESSE, E. and MacINTYRE, E., *Méthode d'étude par biologie moléculaire*, in *Lymphomes : lymphomes non hodgkiniens et maladie de Hodgkin*, P. Solal-Céligny, et al., Editors. 1997, Frison-Riche: Paris. p. 114-124.
  17. COIFFIER, B., *Lymphomes non hodgkiniens : facteurs pronostiques*. Hematologie, 1996. **2**: p. 519-529.
  18. CHAGANTI, S.R., MITRA, J., and LOBUE, J., *Detection of canine homologs of human MYC, BCL-2, IGH and TCRB genes by southern blot analysis*. Cancer Genet. Cytogenet., 1992. **62**: p. 9-14.
  19. TRUMPER, L.H., BRITTINGER, G., DIEHL, V., and HARRIS, N.L., *Non-Hodgkin's lymphoma : a history of classification and clinical observations*, in *Non-Hodgkin's Lymphoma*, P.M. Mauch, et al., Editors. 2004: Philadelphia, U.S.A. p. 3-19.
  20. BROUSSE, N. and SOLAL-CELIGNY, P., *Classifications histologiques des lymphomes non hodgkiniens*, in *Lymphomes : lymphomes non hodgkiniens et maladie de Hodgkin*, P. Solal- Céligny, et al., Editors. 1997, Frison-Roche: Paris. p. 144-151.
  21. HARRIS, N.L., *Revised European-American and World Health Organization classifications of non-Hodgkin's lymphomas*, in *Non-Hodgkin's lymphomas*, P.M. Mauch, et al., Editors. 2004: Philadelphia, U.S.A. p. 45-58.
  22. HARRIS, N.L., JAFFE, E.S., STEIN, H., BANKS, P.M., CHAN, J.K.C., CLEARY, M.L., DELSOL, G., DE WOLF-PEETERS, C., FALINI, B., GATTER, K.C., GROGAN, T.M., ISAACSON, P.G., KNOWLES, D.M., MASON, D.Y., MULLER-HERMELINK, H.K., PILERI, S.A., PIRIS, M.A., RALFKIAER, E., and WARNKE, R.A., *A Revised European-American classification of lymphoid neoplasms : a proposal from the International Lymphoma Study Group*. Blood, 1994. **84**: p. 1361-1392.
  23. SWERDLOW SH, CAMPO E, HARRIS NL, JAFFE ES, PILERI SA, STEIN H, THIELE J, VARDIMAN JW (EDS) *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. IARC : Lyon 2008
  24. HARRIS, N.L., *Principles of the revised European-American lymphoma classification (from the International Lymphoma Study Group)*. Ann. Oncol., 1997. **8**(supp 2): p. s11-s16.
  25. HARRIS, N.L., JAFFE, E.S., DIEBOLD, J., FLANDRIN, G., MULLER-HERMELINK, H.K., and VARDIMAN, J., *Lymphoma classification - from controversy to consensus : the REAL and WHO classification of lymphoid neoplasms*. Ann. Oncol., 2000. **11**(supp1): p. s3-s10.
  26. COIFFIER B. *Les lymphomes non hodgkiniens: présentation Clinique, traitements et évolution*. PUBLICATION ROCHE 1999.
  27. VOSE JM, CHIU BC, CHESON BD, et al. *Update on epidemiologie and therapeutics for non-Hodgkin's lymphoma*. Hématologie (Am Soc Hematol Educ Program) 2002: 241-262
  28. Registre des cancers de la région du Grand Casablanca, 2004
  29. BACH JF, LESAVRE PH, *Immunologie*. Paris, Flammarion Médecine-sciences, 1989
  30. DEVESA SS, FEARS T. *Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and International data*, Cancer Res 1992; 52: 5432-40.
  31. GRULICH A and VAJDIC C M. *The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma*. Pathology 2005 ; 37(6): p. 409-419.
  32. MULLER A.M.S, IHORST G, MERTELSMANN R, and ENGELHARDT M., *Epidemiology of Non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution and etiology*. Ann Hematol 2005; 84(1): p. 1-12.

33. HENRY-AMAR M., *Epidémiologie des lymphomes. in Lymphomes. Troisième édition. Ed. Frison-Roche, Paris, 1997 : 16-34*
34. CHASSAGNE-CLEMENT C., BLAY J.Y, TREILLEUX 1. et al. *Epidémiologie des LMNH : Données actualisées. Bull. Cancer 1999 ; 86, 6 : 529-36*
35. SANDLUND J.T., DOWNING J.R., CRISTW.M. *Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. N. Engl. J. Med. 1996; 334, 19: 1238-48*
36. FERLAY J et al. *International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2002: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide. Lyon, France: IARCPress; 2004.*
37. DAVIS, S., *Nutritional factors and the development of non-hodgkin's lymphoma : a review of the evidence. Cancer Res., 1992. 52(supp): p. 5492s-5495s.*
38. HENRY-AMAR, M., *Epidémiologie, in Lymphomes : lymphomes non-hodgkiniens et maladie de Hodgkin, P. Solal-Céligny, et al., Editors. 1997, Frison-Roche: Paris. p. 16-34.*
39. TALAMINI, R., POLESEL, J., MONTELLA, M., DAL MASO, L., CROVATTO, M., CRISPO, A., SPINA, M., CANZONIERI, V., LA VECCHIA, C., and FRANCESCHI, S., *Food groups and risk of non-hodgkin lymphoma : a multicenter, case-control study in Italy. Int. J. Cancer, 2006. 118(11): p. 2871-2876.*
40. CHANG, E.T., EKSTROM-SMEDBY, K., ZHANG, S.M., HJALGRIM, H., MELBYE, M., OST, A., GLIMELIUS, B., WOLK, A., and ADAMI, H.-O., *Dietary factors and risk of non-hodgkin lymphoma in men and women. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., 2005. 14(2): p. 512-520.*
41. E.DE STEFANI, H.D.P., M.MENDILAHARSU,A.RONCO, *Diet and risk of cancer of the upper aerodigestive tract I. Foods. Oral oncology, 1999. 35(1): p. 17- 21.*
42. E.DE STEFANI, P.B., M.MENDILAHARSU,J. CARZOGLIO,et al., *Dietary nitrosamines, heterocyclic amines, and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. Nutr. Cancer, 1998. 30(2): p. 158-162.*
43. GALEONE C, P.C., TALAMINI R, LEVI F, BOSETTI C, NEGRI E, FRANCESCHI S, LA VECCHIA C., *Role of fried foods and oral/pharyngeal and oesophageal cancers. British journal of cancer, 2005. 92(11): p. 2065-9.*
44. DE STEFANI E, R.A., MENDILAHARSU M, DENEOPELLEGRINI H., *Case-control study on the role of heterocyclic amines in the etiology of upper aerodigestive cancers in Uruguay. Nutr Cancer., 1998. 32(1): p. 43-8.*
45. CERHAN, J.R., BERNSTEIN, L., SEVERSON, R.K., DAVIS, S., COLT, J.S., BLAIR, A., and HARTGE, P., *Anthropometrics, physical activity, related medical conditions, and the risk of non-hodgkin lymphoma. Cancer Causes Control, 2005. 16: p. 1203-1214.*
46. GRULICH, A.E. and VAJDIC, C.M., *The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. Pathology, 2005. 37(6): p. 409-419.*
47. EKSTROM-SMEDBY, K., *Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma - a review. Acta Oncologica, 2006. 45(3): p. 258-271.*
48. WILETT, E.V., SMITH, A.G., DOVEY, G.J., MORGAN, G.J., PARKER, J., and ROMAN, E., *Tobacco and alcohol consumption and the risk of non-hodgkin lymphoma. Cancer Causes Control, 2004. 15: p. 771-780.*
49. MORTON, L.M., HARTGE, P., HOLFORD, T.R., HOLLY, E.A., CHIU, B.C.H., VINEIS, P., STAGNARO, E., WILETT, E.V., FRANCESCHI, S., LA VECCHIA, C., HUGHES,

- A.M., COZEN, W., DAVIS, S., SEVERSON, R.K., BERNSTEIN, L., MAYNE, S.T., DEE, F.R., CERHAN, J.R., and ZHENG, T., *Cigarette smoking and risk of non-hodgkin lymphoma : a pooled analysis from the international epidemiology consortium (Interlymph)*. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005. **14**(4): p. 925-933.
50. NIETERS, A., DEEG, E., and BECKER, N., *Tobacco and alcohol consumption and risk on lymphoma : results of a population-based case-control study in Germany*. *Int. J. Cancer*, 2006. **118**(2): p. 422-430.
51. TALAMINI, R., POLESEL, J., MONTELLA, M., DAL MASO, L., CRISPO, A., SPINA, M., FRANCESCHI, S., CROVATTO, M., and LA VECCHIA, C., *Smoking and non-hodgkin lymphoma : case-control study in Italy*. *Int. J. Cancer*, 2005. **115**(4): p. 606-610.
52. LIGHTFOOT, T.J. and ROMAN, E., *Causes of childhood leukaemia and lymphoma*. *Toxico. Appl. Pharmacol.*, 2004. **199**(2): p. 104-117.
53. GANDHI, M.K. and KHANNA, R., *Viruses and lymphoma*. *Pathology*, 2005. **37**(6): p. 420-433.
54. BERNSTEIN, L. and ROSS, R.K., *Prior medication use and health history as risk factors for non-hodgkin's lymphoma : preliminary results from a case-control study in Los Angeles county*. *Cancer Res.*, 1992. **52**(supp): p. 5510s-5515s.
55. MULLER, A.M.S., IHORST, G., MERTELSMANN, R., and ENGELHARDT, M., *Epidemiology of on-Hodgkin's lymphoma (NHL) : trends, geographic distribution and etiology*. *Ann. Hematol.*, 2005. **84**(1): p. 1-12.
56. CHASSAGNE-CLEMENT, C., BLAY, J.-Y., TREILLEUX, I., SEBBAN, C., BERGERON, C., BIRON, P., and PHILIP, T., *Epidémiologie des lymphomes malins non hodgkiniens : données actualisées*. *Bull. Cancer*, 1999. **86**(6): p. 529-536.
57. ADAMI, H.-O., TSAIH, S.-W., LAMBE, M., HSIEH, C.-C., ADAMI, J., TRICHOPOULOS, D., MERLBYE, M., and GLIMELIUS, B., *Pregnancy and risk of non-hodgkin's lymphoma : a prospective study*. *Int. J. Cancer*, 1997. **70**: p. 155-158.
58. CERHAN, J.R., HABERMANN, T.M., VACHON, C.M., PUTNAM, S.D., ZHENG, W., POTTER, J.D., and FOLSOM, A.R., *Menstrual and reproductive factors and risk of non-hodgkin lymphoma : the iowa women's health study (United States)*. *Cancer Causes Control*, 2002. **13**: p. 131-136.
59. TESKE, E., *Canine malignant lymphoma : a review and comparison with human non-Hodgkin's lymphoma*. *Vet. Q.*, 1994. **16**(4): p. 209-219.
60. CHANG, E.T., EKSTROM-SMEDBY, K., HJALGRIM, H., PORWIT-MacDONALD, A., ROOS, G., GLIMELIUS, B., and ADAMI, H.-O., *Family risk of hematopoietic malignancy and risk of lymphoma*. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005. **97**(19): p. 1466-1474.
61. ALTIERI, A., BERMEJO, J.L., and HEMMINKI, K., *Familial risk for non-hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype : the swedish family-cancer database*. *Blood*, 2005. **106**(2): p. 668-672.
62. BASTARD, C. and TILLY, H., *Anomalies génétiques dans les lymphomes malins non hodgkiniens*, in *Lymphomes : lymphomes non hodgkiniens et Maladie de Hodgkin*, P. Solal- Céligny, et al., Editors. 1997, IARC Press: Lyon. p. 46-52.
63. ZAHM, S.H. and BLAIR, A., *Pesticides and non-Hodgkin's lymphoma*. *Cancer Res.*, 1992. **52**(19 supp): p. 5485s-5488s.

64. HARTGE, P., COLT, J.S., SEVERSON, R.K., CERHAN, J.R., COZEN, W., CAMANN, D., ZAHM, S.H., and DAVIS, S., *Residential herbicide use and risk of non hodgkin lymphoma*. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2005. **14**(4): p. 934-937.
65. FLORET, N., MAUNY, F., CHALLIER, B., ARVEUX, P., CAHN, J.-Y., and VIEL, J.-F., *Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of non-hodgkin lymphoma*. *Epidemiology*, 2003. **14**(4): p. 392-398.
66. FRANCHINI, M., RIAL, M., BUIATTI, E., and BIANCHI, F., *Health effects of exposure to waste incinerator emissions : a review of epidemiological studies*. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 2004. **40**(1): p. 101-115.
67. PEARCE, N. and BETHWAITE, P., *Increasing incidence of non-hodgkin's lymphoma : occupational and environmental factors*. *Cancer Res.*, 1992. **52**(supp): p. 5496s-5500.
68. SCHERR, P.A., HUTCHISON, G.B., and NEIMAN, R.S., *Non-hodgkin's lymphoma and occupational exposure*. *Cancer Res.*, 1992. **52**(supp): p. 5503s-5509s.
69. EKSTROM-SMEDBY, K., HJALGRIM, H., MELBYE, M., TORRANG, A., ROSTGAARD, MUNKSGAARD, L., ADAMI, J., HANSEN, M., PORWIT-MacDONALD, A., JENSEN, B.A., ROOS, G., PEDERSEN, B.B., SUNDSTROM, GLIMELIUS, B., and ADAMI, H.-O., *Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas*. *J. Natl. Cancer Inst.*, 2005. **97**(3): p. 199-209.
70. HU, S., MA, F., COLLADO-MESA, F., and KIRSNER, R.S., *Ultraviolet radiation and incidence of non-hodgkin's lymphoma among hispanics in the United States*. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2004. **13**: p. 59-64.
71. HUGHES, A.M., ARMSTRONG, B.K., VAJDIC, C.M., TURNER, J., GRULICH, A.E., FRITSCHI, L., MILLIKEN, S., KALDOR, J., BENKE, G., and KRICKER, A., *Sun exposure may protect against non-hodgkin lymphoma : a case-control study*. *Int. J. Cancer*, 2004. **112**: p. 865-871.
72. CUTTNER, J., SPIERA, H., TROY, K., and WALLENSTEIN, S., *Autoimmune disease is a risk factor for the development of non-hodgkin's lymphoma*. *J. Rheumatol.*, 2005. **32**(10): p. 1884-1887.
73. KELLER, E.T., *Immune-mediated disease as a risk factor for canine lymphoma*. *Cancer*, 1992. **70**(9) : p. 2334-2337.
74. TALBOT, S.J. and CRAWFORD, D.H., *Viruses and tumours - an update*. *Eur. J. Cancer*, 2004. **40**(13): p. 1998-2005.
75. RAPHAEL, M., *Rôle du virus Epstein-barr dans les proliférations lymphoïdes*. *Bull. Acad. Natle. Med.*, 1997. **181**(6): p. 999-1008.
76. CARBONE, A., GLOGHINI, A., VACCHER, E., CERRI, M., GAIDANO, G., DALLA-FAVERA, R., and TIRELLI, U., *Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus/human herpes virus type 8- positive solid lymphomas*. *J. Mol. Diagn.*, 2005. **7**(1): p. 17-27.
77. SCHLEGEL HEALTHWORLD AG, STEINHAUSEN, *Lymphomes non hodgkiniens: diagnostic, traitement et gestion de la maladie*; Bayer 2007.

78. DEVESA SS, FEARS T. , *Non\_Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data*; Cancer Res 1992; 54:32-40
79. Pr Antoine Thyss, *Diagnostiquer un lymphome malin* ; Mars 2006 polycopié national de cancérologie
80. CARLI PM, BOUTRON MC, MAYNADIE M, BAILLY F, CAILLOT D, PETRALLA T. *Increase in the incidence of non-Hodgkin's lymphomas: evidence for a recent sharp increase in France independent of Aids*. Br J cancer 1994; 70:713-5
81. MAZZARO C, EFREMOV DG, BURRONE O, POZZATO G., *Hepatitis C virus, mixed cryoglobulinaemia and Non-Hodgkin's lymphoma*. Ital J Gastroenterol Hepatol 1998; 30:428-34
82. KARILA-COHEN P, PETIT, CHOSIDOW D ET MERRAN S. *Lymphome gastrique*, J Radiol 2005; vol 86 ; N° 3 : page : 295-298
83. ZAHARAN SOUMIA, *Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des lymphomes malins non hodgkiniens ( à propos de 1104 )* ;Thèses, Faculté de medecine et de pharmacie de rabat, 2003
84. World Health Organization, *handbook for reporting result of cancer treatment*, Genève, 1979
85. THIBAUT, SCHNEIDER MAURICE, *Anémie et lymphome*, Bulletin du cancer 2005 ; Vol 92, N° 5, page : 429-431
86. CASASSUS PH., *Manifestations hématologiques révélatrices des cancers Cancers : évaluation, traitement et surveillance*. JM Andrieu & P Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997.
87. WINTROBE M., *Hématologie clinique (traduction française sous la direction de A. Herrera et Ph. Solal-Celigny)*. Piccin, ed. Padoue : 1990;2 volumes.
88. MLE. SELMA DAOUDI, *Le rôle du RITUXIMAB dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens de type B* Thèse, Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie ; Rabat 2006
89. COIFFIER B ET LEPAGE E., *Prognosis of aggressive lymphoma: a study of five prognostic models with patients included in the LNH-84 regimen* Blood 1989; 74: 558-64
90. BRUYAND M, THIEBAUT R, LAWSON-AYAYI S, JOLY P, PELLEGRIN J, NEAUF B, UWAMALIYA G, MORLAT H, CHENEB F, DABIS B, BONNET H. *Immunodepression, réplication virale et risque de lymphome malin non hodgkinien chez les patients infectés par le VIH Cohorte CO3 Aquitaine, (1998-2006)* ;Rev Med, 2008,10, 029
91. CACOUB C, HAUSFATER P, PIETTE JC., *Manifestations extrahépatiques liées au virus de l'hépatite C*. Med Ther 1999;5:522–30
92. BESSON C, PIALOUX G, LEFRERE F, BRECHOT C, HERMINE O. *Lymphomes non hodgkiniens et virus de l'hépatite C*. Hématologie 2000;2:156–63.
93. KHOURY MB, GODWIN JD, HALWORSEN R ET COLL, *Role of chest city CT in Non-hodgkin's lymphoma*. Radiology 158 : 659-662, 1986
94. DANIEL JEANBOURQUIN, ALEXANDRE BANKIER, *Lymphomes non hodgkiniens :Imagerie thoracique de l'adulte sous l'égide du club thorax (France)* 2004, page 674.
95. LEE KS, KIM Y, PRIMACK SL *Imaging of pulmonary lymphomas* AJR 1997; 168, 339-345.

96. PETER RENTON, PETER RENTON PAUL BUTLER, *Lymphomes :Imagerie médicale* ; page 143, 2005
97. FELIX REYES, *Démarche diagnostique initiale : Les lymphomes malins non hodgkiniens* 2001 ; page 110.
98. CHESON BD, HORNING SJ, COIFFIER B, et al. *Report of an international workshop to standardize response criteria for Non-Hodgkin's Lymphoma*. J Clin Oncol 1999; 17: 1244-53
99. CARBONE PP. KAPLAN HS. MUSSHOF K. SMITHERS DW. TUBIANA M. *Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification*. Cancer Res 1971; 31: 1860-1861.
100. *Lymphome: Cheminement du patient : Stades*. URL : [https://www.lymphoma.ca/sites/default/files/images/stages\\_fr.jpg](https://www.lymphoma.ca/sites/default/files/images/stages_fr.jpg)
101. COIFFIER B, GISSELBRECHT C, VOSE JM ET COLL. *Pronostic factors in aggressive malignant lymphomas. Description and validation of a pronostic index that could identify patients requirring a more intensive therapy*. J Clin Oncol : 1991, 9, 211-9.
102. SANGARE A, TEA N, BASSIMBIE J, TOUTOUKPO Y, SANOGO I, CABANNE R. *Aspects cliniques, généraux des LMNH en Côte d'Ivoire*. Ann. de l'université d'Abidjan, Tome XII 1988 : 69-80
103. Les lymphomes non hodgkiniens URL : [www.gela.org/section\\_lymphomes](http://www.gela.org/section_lymphomes)
104. MOUNIER N, MOREL P, HAIOUN C ET COLL., *A multivariate analysis of the survival of patients with aggressive lymphoma variations in the predictive value of prognostic factors during the course of the disease*; 1998; 82; 1952-62
105. EPSTEIN, M.A., *Aspects of the EB virus*. Adv. Cancer Res., 1970. **13**: p. 383-411.
106. YOUNG, L.S. and MURRAY, P.G., *Epstein-Barr virus and oncogenesis : from latent genes to tumours*. Oncogene, 2003. **22**: p. 5108-5121.
107. THOMPSON, M.P. and KURZROCK, R., *Epstein-Barr virus and cancer*. Clin. Cancer Res., 2004. **10**(1): p. 803-821.
108. NICOLAS, J.-C. and SEIGNEURIN, J.-M., *Herpesviridae : virus Epstein-Barr*, in *Virologie médicale*, A. Mammette, Editor. 2002, Presses universtaires de Lyon: Lyon. p. 523-534.
109. ERLICH, K.S., *Laboratory diagnosis of herpesvirus infection*. Lab. Clin. Med., 1987. **7**(4): p. 759-776.
110. RAPHAEL, M., FEUILLARD, J., MARTIN, A., and GAULARD, P., *Lymphomagenèse virale ; rôle du virus Epstein-Barr*, in *Lymphomes : lymphomes non-hodgkinien et maladie de Hodgkin*, P. Solal-Céligny, et al., Editors. 1997, IARC Press: Lyon. p. 66-71.
111. THORLEY-LAWSON, D.A., *EBV the prototypical human tumor virus - just how bad is it?* J. Allergy Clin. immunol., 2005. **116**: p. 251-261.
112. JUNKER, A.K., *Epstein-Barr virus*. Pediatrics Rev., 2005. **2**-(3): p. 79-84.
113. STRAUS, S.E., COHEN, J.I., TOSATO, G., and MEIER, J., *Epstein-Barr virus infections : biology, pathogenesis, and management*. Ann. Inter. Med, 1993. **118**(1): p. 45-58.
114. DEPIL, S., MORALES, O., and AURIAULT, C., *Maladie de Hodgkin et virus d'Epstein-Barr : physiopathologie et perspectives thérapeutiques*. Ann. Biol. Clin., 2004. **62**(6): p. 639-648.
115. AMBINDER, R.F., *Epstein-Barr virus-associated lymphoproliferative disorders*. Rev. Clin. Exp.

Hematol., 2003. **7**(4): p. 362-274.

116. YOUNG, L.S. and RICKINSON, A.B., *Epstein-Barr virus : 40 years on*. Nat. Rev. Cancer, 2004. **4**(10): p. 757-768.
117. ISOBE, Y., SUGIMOTO, K., TAMAYOSE, K., EGASHIRA, M., KANEKO, T., TAKADA, K., and OSHIMI, K., *Epstein-Barr virus infection of human natural killer cell lines and peripheral blood natural killer cells*. Cancer Res., 2004. **64**(15): p. 2167-2174.
118. YANG, L., AOZASA, K., OSHIMI, K., and TAKADA, K., *Epstein-Barr virus (EBV)-encoded RNA promotes growth of EBV-infected T-cells through interleukin-9 induction*. Cancer Res., 2004. **64**(1): p. 5332-5337.
119. CAMILLERI-BROET, S. and RAPHAEL, M., *Les lymphomes cérébraux primitifs associés au SIDA : aspects physiopathogéniques*. Rev. Neurol., 2006. **162**(1): p. 57-61.
120. DONGHOON, K., YOUNGHYEH, K., YEONLIM, S., HONGHOE, K., JOORYUNG, H., and WONKEUN, L., *Characteristics of Epstein-Barr virus associated childhood non-hodgkin's lymphoma in the Republic of Korea*. Virchows Arch., 2005. **447**: p. 593-596.
121. MEERBACH, A., GRUHN, B., EGERER, R., REISCHL, U., ZINTL, F., and WUTZLER, P., *Semiquantitative PCR analysis of Epstein-Barr virus DNA in clinical samples of patients with EBV-associated diseases*. J. Med. Virol., 2001. **65**(2): p. 348-357.
122. NICOLAS, J.-C., MARCECHAL, V., and DEHEE, A., *Le virus Epstein-Barr*. Bull. Acad. Natle. Med., 1997. **181**(6): p. 981-997.
123. REISINGER, J., RUMPLER, S., LION, T., and AMBROS, P.F., *Visualization of episomal and integrated Epstein-Barr virus DNA by fiber fluorescence in situ hybridization*. Int. J. Cancer, 2006. **118**(7): p. 1603-1608.
124. TANG, Y.-W., HEGALSON, J.A., WOLD, A.D., and SMITH, T.F., *Detection of Epstein-Barr virus-specific antibodies by automated enzyme immunoassay. Performance evaluation and cost analysis*. Diagn. Microbiol. Infect. Dis., 1998. **31**(4): p. 549-554.
125. HINDERER, W., LANG, D., ROTHE, M., VORNHAGEN, R., SONNEBORN, H.H., and WOLF, H., *Serodiagnosis of Epstein-Barr virus infection by using recombinant viral capsid antigen fragments and autologous gene fusion*. J. Clin. Microbiol., 1999. **37**(10): p. 3239-3244.
126. FARBER, I., HINDERER, W., ROTHE, M., LANG, D., SONNEBORN, H.H., and WUTZLER, P., *Serological diagnosis of Epstein-Barr virus infection by novel ELISAs based on recombinant capsid antigen p23 and p18*. J. Med. Virol., 2001. **63**(4): p. 271-276.
127. SHAKU, F., MATSUDA, G., KAMAGATA, C., IGARASHI, M., TANAKA, M., KANAMORI, M., NISHIYAMA, Y., YAMAMOTO, N., and KAWAGUCHI, Y., *Development of a monoclonal antibody against Epstein-Barr virus nuclear antigen leader protein (EBNA-LP) that can detect EBNA-LP expressed in P3HR1 cells*. Microbiol. Immunol., 2005. **49**(5): p. 477-483.
128. BARLETTA, J.M., KINGMA, D.W., LING, Y., CHARACHE, P., MANN, R.B., and AMBINDER, R.F., *Rapid in situ hybridization for the diagnosis of latent Epstein-Barr infection*. Mol. Cell. probes, 1993. **7**(2): p. 105-109.
129. TAKEUCHI, H., KOBAYSHI, R., HASEGAWA, M., and HIRAI, K., *Detection of latent Epstein-barr virus (EBV) DNA in paraffin sections of nasopharyngeal carcinomas*

expressing no EBV- encoded small RNAs using *in situ* PCR. Arch. Virol, 1997. **142**(9): p. 1743-1756.

130. HASSAN, R., WHITE, L.R., STEFANOFF, C.G., ELGUI de OLIVEIRA, D., FELISBINO, F.E., KLUMB, C.E., BACCHI, C.E., SEUANEZ, H.N., and ZALCBERG, I.R., *Epstein-barr virus (EBV) detection and typing by PCR : a contribution to diagnostic screening of EBV-positive Burkitt's lymphoma*. Diagn. Pathol., 2006. **7**: p. 1-17.
131. MOURITSEN, C.L., WITWER, C.T., REED, G., KHAN, T.M., MARTINS, T.B., JASKOWSKI, T.D., LITWIN, C.M., and HILL, H.R., *Detection of Epstein-Barr viral DNA in serum using rapid-cycle PCR*. Biochem. Mol. Med., 1997. **60**(2): p. 161-168.
132. RYAN, J.L., FAN, H., GLASER, S.L., SCHICHMAN, S.A., RAAB-TRAUB, N., and GULLEY, M.L., *Epstein-Barr virus quantification by real-time PCR targeting multiple gene segments*. J. Mol. Diagn., 2004. **6**(4): p. 378-385.
133. BRINK, A.A.T.P., VERVOORT, M.B.H.J., MIDDELDORP, J.M., MEIJER, C.J.L.M., and van den BRULE, A.J.C., *Nucleic acid sequence-based amplification, a new method for analysis of spliced and unspliced Epstein-Barr virus latent transcripts, and its comparison with reverse transcriptase PCR*. J. Clin. Microbiol., 1998. **36**(11): p. 3164-3169.
134. BELL, A. and RICKINSON, A.B., *Epstein-Barr virus, the TCL-1 oncogene and Burkitt's lymphoma*. Trends Microbiol., 2003. **11**(11): p. 495-497.
135. KISS, C., NISHIKAWA, J., TAKADA, K., TRIVEDI, P., KLEIN, G., and SZEKELY, L., *T-cell leukemia 1 oncogene expression depends on the presence of Epstein-Barr virus in the virus-carrying Burkitt lymphoma lines*. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A, 2003. **100**: p. 4813-4818.
136. van den BOSCH, C.A., *Is endemic Burkitt's lymphoma an alliance between three infections and a tumour promoter?* Lancet Oncol., 2004. **5**(12): p. 738-746.
137. KOMANO, J., SUGIURA, M., and TAKADA, K., *Epstein-Barr virus contributes to the malignant phenotype and to apoptosis resistance in Burkitt's lymphoma cell line Akata*. J. Virol., 1998. **72**: p. 9150-9156.
138. M.BRADAI, H. ABID, M. JARRAYA, S. HADDAR, W. KTATA\* , E. FOURATI, A. AYOUB\*, J. MNIF, *apport de l'imagerie dans les manifestations thoracique des Lymphomes, à propos de 30 cas*. Observation 3.
139. PIOLTELLI P, GARGANTINI L, CASSI E, ET AL, *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.



## Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements



جامعة محمد الخامس  
كلية الطب والصيدلة  
- الرباط -

قسم الصيدلي



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

## أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.
- "والله على ما أقول شهيد"

العنوان:

## السرطانات اللمفية اللاهدشكينية :

### الدور الخاص للفيروس ابشتين بار

أطروحة قدمت ونوقشت علانية يوم.....

من طرف:

السيد: أوجدالي محمد

المزاد في : 07 يونيو 1989 بكلميم

### لنيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية : اللمفيات اللاهدشكينية – فيروس ابشتين بار – لمفومة بيركت

تحت اشراف اللجنة المكونة من :

رئيس اللجنة

المشرفة

اعضاء اللجنة

السيدة : سكيبة الحمزاوي

استاذة في علم الأحياء الدقيقة

السيدة: منى نزيه

استاذة في علم الدم البيولوجي

السيدة: سعيبة طلال

استاذة في الكيمياء الاحيائية

السيدة : حكيمة قباچ

استاذة في علم الأحياء الدقيقة