

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université Djillali Liabes Sidi Bel Abbès

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie

Thèse

Pour l'obtention du diplôme de Doctorat 3^{ème} cycle LMD

Discipline : Biologie

Option : Biologie de la cellule normale et pathologique

THEME

Étude épidémiologique, histo-pathologique et immuno-moléculaire des lymphomes gastro-intestinaux dans l'Ouest Algérien

Présentée par : **Soumia Zeggai**

Le: 24/02/2016

Devant le jury composé de :

Présidente : MOULESSEHOUL. S

Professeur UDL Sidi Bel Abbès

Examineur : TOU. A

Professeur UDL Sidi Bel Abbès

Examineur : SLIMANI. M

Professeur Université de Saida

Directeur de thèse : HARIR .N

MCA UDL Sidi Bel Abbès

Année universitaire : 2015-2016



Remerciements

Au terme de ce travail, il m'est très agréable d'exprimer ma gratitude envers toutes les personnes qui m'ont aidé, soutenu et supporté.

A Madame. Le Docteur **HARIR NOURIA**, ma directrice de thèse, d'avoir bien assuré la direction et l'encadrement de mon travail de thèse, merci pour votre gentillesse, patience, disponibilité ainsi pour l'orientation, la confiance et vos précieux conseils qui ont constitué un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas peut-être mené au bon port . Je garde toujours beaucoup de plaisir à discuter avec vous et bénéficier de vos conseils.

A Madame. Le Professeur S. **MOULESSHOUL** qui m'a fait l'honneur de présider le jury de ma thèse de doctorat, et d'avoir accepté l'évaluation de ce travail. Veuillez trouver l'expression de ma profonde gratitude.

A M. Le Professeur **A.TOU**, chef de service d'anatomie pathologie du CHU de Sidi Bel Abbes, qui en plus de m'avoir fait bénéficier de stages formateurs dans son service, a accepté de faire partie du jury.

A M. Le Professeur **M.SLIMANI** d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse en tant que examinateurs, et d'avoir consacré du temps pour examiner mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et profond respect.

A M. Le Pr **A.MAALEM** qui m'a accueilli dans son laboratoire d'anatomo-pathologie du CHU d'Oran et pour son soutien et son encouragement.

A M. Le Maitre-assistant **M.MEDJAMIA** qui m'a accueilli dans son laboratoire d'anatomo-pathologie de l'hôpital militaire d'Oran et pour son encouragement.

Ce travail est le résultat d'une collaboration avec le laboratoire de cytopathologie du CHU d'Amiens (France). Je tiens à remercier vivement **Pr. H.SEVESTRE** pour m'avoir permis de réaliser la partie expérimentale de ma thèse dans son laboratoire et pour m'avoir conseillée et guidée avec bienveillance.

Je remercie chaleureusement tous les membres de son équipe pour leur grande disponibilité et l'ambiance décontractée qui m'a facilité le travail.

Je souhaite remercier également les professeurs, les maitres Assistants, les médecins spécialistes, les résidents, et tous le personnel du services d'hématologie des CHU et des hôpitaux de l'Ouest algérien pour leurs accueils, leurs conseils et leurs patiences durant la période de la réalisation de ce travail.

Je remercie tous ceux qui par leurs encouragements, leur aide, leurs conseils ou leurs critiques, ont contribué à la réalisation de ce travail.

A toutes et tous, un grand merci !

Résumé

Les lymphomes non hodgkiniens sont des hémopathies lymphoïdes caractérisées par une infiltration à point de départ ganglionnaire ou extra-ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes et monoclonales issues soit de la lignée B soit de la lignée T. Notre étude de type rétrospectif, qui s'étalait sur une période de 11 ans de 2001 à 2011, visait à dresser un profil histo-épidémiologique des lymphomes dans l'Ouest Algérien. On a pu recruter dans ce but 1544 cas de lymphome (1018 cas de lymphome non hodgkinien, 526 cas de lymphome hodgkinien) diagnostiqués histologiquement et pris en charge au niveau des services d'hématologie des CHU et des hôpitaux de l'Ouest Algérien.

Les résultats de notre étude ont démontré que l'âge moyen des patients était de 44,90. Le sexe masculin était prédominant avec un sex-ratio H/F de 1,33. La localisation ganglionnaire était principalement des lymphomes Hodgkiniens dans 505 cas (96%) et la localisation extra-ganglionnaire était essentiellement des lymphomes non Hodgkiniens dans 633 cas (62,2 %). Les lymphomes à grandes cellules étaient majoritaires avec 28,6% de lymphome non Hodgkinien, les lymphomes hodgkiniens étaient dominés par le lymphome scléro-nodulaire avec 51% des cas. Les lymphomes non hodgkiniens étaient dominés par un stade avancé (Stade VI) dans 29,17% des cas et les lymphomes hodgkiniens par un stade précoce (Stade II) dans 35% des cas.

La prédominance de lymphome digestif (dominé par le lymphome gastro-intestinal) dans notre étude, nous a conduits à étudier les aspects épidémiologiques et histopronostiques des lymphomes gastro-intestinaux grâce à une étude rétrospective réalisée au niveau du laboratoire d'anatomopathologie du CHU d'Oran sur une période de 7 ans (2006-2012). Nos résultats ont souligné une série de 45 cas de lymphome gastro-intestinal avec un âge moyen des patients de 52,06 ans et un sex-ratio de 2,64. Les lymphomes gastro-intestinaux étaient situés au niveau de l'estomac dans 80% des cas avec une prédominance histologique de type B du MALT de faible degré histologique de malignité dans 37,8% et une fréquence élevée des stades 1E. La prévalence d'infection à *helicobacter pylori* était de 82,5%. Par la suite, nous avons essayé de souligner l'expression aberrante de

certaines molécules impliquées dans la tumorigénèse, la survie cellulaire et la régulation de la croissance cellulaire dans les lymphomes gastro-intestinaux. 58 biopsies tissulaires issues de lymphome gastro-intestinal humain ont été analysées par immunohistochimie pour détecter l'expression de la P53, Mdm2, Bcl-2 et Ki67. Les résultats obtenus ont montré que l'expression de Mdm2 était cytoplasmique et présente dans 1(1,7%) des cas, alors que 44,8% et 56,9% des échantillons exprimaient respectivement la P53 et Bcl-2. La moyenne de l'expression du Ki67 était de 42,28% et variait de 5% à 90%. En outre, la corrélation entre l'expression de p53 et le grade histologique de lymphome B était significative ($P=0,001$) et une inverse corrélation était observée entre l'expression de Bcl-2 et p53 ($P=0,01$). Aucune corrélation n'a été observée entre l'expression de Mdm2, p53, Bcl2, Ki67 et les paramètres clinico-pathologiques dans les échantillons étudiés.

Malheureusement, il persiste beaucoup de cas qui nous échappent, par manque de moyens de diagnostic plus précis au moment de l'examen. Cependant, beaucoup de travail reste à faire pour une meilleure étude épidémiologie descriptive de ces pathologies dans le but d'améliorer leur prise en charge. Les résultats de l'étude immunohistochimies nous permettent de conclure que les Mdm2 ne sont pas importantes dans la progression des lymphomes gastro-intestinaux. Néanmoins le collectif de patients de notre étude était réduit ; c'est pourquoi il serait intéressant de faire une étude sur un collectif plus grand. Il serait également intéressant de chercher par techniques moléculaires les mutations de la P53 dans ces pathologies.

Mots clés : lymphome gastro-intestinal, profil histo-epidemiologique, immunohistochimie, p53, Mdm2, Bcl-2, Ki67, l'Ouest Algérien.

Abstract

Non hodgkin lymphomas are lymphoid malignancies characterized by nodal or extra-nodal infiltration at point of departure by malignant lymphoid monoclonal cells from either the B or T lineage. Our retrospective type of study, which was spread over a period of 11 years from 2001 to 2011, aimed to establish a histo-epidemiological profile of lymphomas in western Algeria. We have been able to recruit for this purpose in 1544 cases of lymphomas (including 1018 non-hodgkin lymphomas and 526 hodgkin diseases) histologically diagnosed and managed at the hematology departments of university hospitals and hospitals in western Algeria.

The results of our study showed that the average age of the patients was 44.90. Male sex was predominant with a sex ratio M / F 1.33. Ganglionic localization was mainly hodgkin lymphoma in 505 cases (96%) and extra-nodal non hodgkin lymphoma localization was mainly in 633 cases (62.2%). Large cell lymphomas were in the majority with 28.6% of non-hodgkin lymphoma; hodgkin lymphomas were dominated by sclerosus follicular lymphoma with 51% of cases. Non-hodgkin lymphomas were dominated by advanced (Stage VI) in 29.17% of cases and hodgkin lymphoma early (Stage II) in 35% of cases.

The prevalence of digestive lymphoma (dominated by the gastrointestinal lymphoma) in our study led us to study the epidemiology and histo-prognostic gastrointestinal lymphomas thanks to a retrospective study conducted at the pathological laboratory of University Hospital of Oran region, over a period of 7 years (2006-2012). Our results show a series of 45 cases of gastrointestinal lymphoma with a mean age of 52.06 years and a sex ratio of 2.64. The gastrointestinal lymphoma was situated at the level of the stomach in 80% of cases with a predominance of low grade of malignancy of B cell MALT lymphoma in 37.8% and a high frequency of 1E stages. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection was 82.5%. Subsequently, we tried to emphasize the aberrant expression of certain molecules implicated in tumorigenesis, cell survival and regulation of cell growth in the gastrointestinal lymphoma. 58 tissue biopsies from human gastrointestinal lymphoma were analyzed by immunohistochemistry to detect expression of P53, Mdm2, Bcl-2 and Ki67. The results obtained showed that the expression of Mdm2 was cytoplasmic and present in 1 (1.7%) cases, while 44.8% and 56.9% of the samples respectively expressed P53 and Bcl-2. The average of the expression of Ki67 was

42.28% and ranged from 5% to 90%. In addition, the correlation between p53 expression and histological grade lymphoma B was significant ($P = 0.001$) and an inverse correlation was observed between the expression of Bcl-2 and p53 ($P = 0.01$). No correlation was observed between the expression of Mdm2, p53, Bcl2, Ki67 and clinicopathological parameters in the studied samples.

This investigation allowed us to make the current situation of lymphomas in West Algeria. However, much work remains to be done to better study the descriptive epidemiology of these diseases in order to improve their care. From the results of the immunohistochemical study, we conclude that Mdm2 doesn't play a major role in gastrointestinal lymphomas evolution. Nevertheless, the collective of patients in our study was small; that is why it would be interesting to do a study on a larger group. It would also be interesting to look by molecular techniques for P53 mutations in these pathologies.

Key words: Gastrointestinal lymphoma, histo-epidemiological profile, immunohistochemistry p53, Mdm2, Bcl-2, Ki67, western Algeria.

المخلص

الاورام الغير هودجكينية هي اورام خبيثة تتميز بتسلل خلايا لمفاوية خبيثة وحيدة النسل من نوع ب او من نوع ت بدا من عقدة لمفاوية او خارجها.

ان دراستنا هي من نوع دراسات السلسلة بأثر رجعي، امتدت على مدى فترة 11 سنة من 2001 الى 2011، و تهدف الى تحديد الخصائص الوبائية للاورام اللمفاوية في الغرب الجزائري. لقد جندت 1544 حالة من الاورام اللمفاوية (1018 اورام لمفاوية غير هودجكينية، 544 اورام لمفاوية هودجكينية) شخضت و عولجت في قسم امراض الدم على مستوى المستشفيات و المستشفيات الجامعية المتواجدة بالغرب الجزائري (المستشفى الجامعي بتلمسان، المستشفى الجامعي بسبيدي بلعباس، المستشفى الجامعي بوهرا، المستشفى العسكري بوهرا، مستشفى سعيدة، مستشفى معسكر، مستشفى مستغانم).

-اظهرت نتائج دراستنا ان متوسط عمر المرضى كان 44.9. كما لوحظت هيمنة الذكور بمعدل الذكور للاناث 1.33. حدد موقع الاورام اللمفاوية الغير هودجكينية خارج العقد اللمفاوية في 62.2% من الحالات، اما بالنسبة للاورام اللمفاوية الهودجكينية فموقع الاورام كان داخل العقد اللمفاوية بنسبة 90% من الحالات.

-مثلت الاورام اللمفاوية الغير هودجكينية الاغلبية مع 28.6% من نوع الخلايا الكبيرة الحجمو سكلير نوديلار بالنسبة للاورام اللمفاوية الهودجكينية بنسبة قدرت ب 51%.

-تم تشخيص معظم الحالات من الاورام اللمفاوية الغير هودجكينية في المرحلة الرابعة ب 29.19% من تصنيف اناربور اما الاورام الهودجكينية بالمرحلة الثالثة ب 35% من الحالات.

ان انتشار الاورام اللمفاوية الهضمية (و التي تهيمن عليها الاورام اللمفاوية المعدية و المعوية) في دراستنا، ادت بنا الى اجراء دراسة الخصائص الوبائية للاورام المعدية و المعوية من خلال جراسة السلسلة باثر رجعي اجريت في المستشفى الجامعي بوهرا، بقسم علم الامراض على مدى 07 سنوات (2006-2012).

ابرزت النتائج 45 حالة من الاورام اللمفاوية المعدية و المعوية مع متوسط عمر المرضى 52.06 عام، كما لوحظت هيمنة الذكور بنسبة مقدارها 2.64 . 80% من هذه الاورام موقعها المعدة مع انتشار نوع الخلايا ب مالت ذات اقل درجة من الخطورة ب 37.8 % من الحالات، كما تم ملاحظة ارتفاع المرحلة الاولى ا من تصنيف اناربور. كان انتشار العدوى هيليكوبكتر بلوري في 82.5% من الحالات.

-و في وقت لاحق، حاولنا التاكيد على التعبى الشاذ لبعض الجزئيات المسؤولة في تكون الاورام، بقاء الخلية، و تنظيم نمو الخلايا في الاورام اللمفاوية المعدية و المعوية. لهذا الغرض قمنا بتحليل و دراسة 58 خزع نسيجي من الاورام اللمفاوية المعدية و المعوية للكشف عن تعبير :

p53. MDM2. bcl2. ki67

وأظهرت النتائج أن التعبير عن MDM2 كانهولي وإيجابي في حالة واحدة (1.7%) من الحالات، في حين أن 44.8% و 56.9% من العينات أعرب التوالي P53 وبي سي إل 2. كان المتوسط للتعبير عن Ki67 42،28% وتراوح بين 5% إلى 90%. بالإضافة إلى ذلك، كان الارتباط بين التعبير البروتين p53 والنسجي الصف سرطان الغدد الليمفاوية B معنوي ($P = 0.001$) ولوحظ وجود علاقة عكسية بين التعبير عن بي سي إل 2 و البروتين p53 ($P = 0.01$). وقد لوحظ عدم وجود ارتباط بين التعبير عن MDM2، البروتين p53، Bcl2، Ki67 و الخصائص الوبائية للعينات المدروسة.

للأسف، لا يزال هناك الكثير من الحالات التي تفلت منا، لعدم وجود وسائل تشخيصية أكثر دقة في وقت الفحص. ومع ذلك، لا يزال هناك الكثير من العمل الذي يتعين القيام به لدراسة أفضل الوبائيات الوصفية لهذه الأمراض. من خلال نتائج دراسة الكيمياء الهيستولوجية المناعية ومع MDM2 ليست مهمة في تطور الاورام اللمفاوية المعدية ذلك، كانت جماعية للمرضى في دراستنا الصغيرة؛ هذا هو السبب في أنه سيكون من المثير للاهتمام أن القيام بدراسة على مجموعة أكبر.

والبحث عن طفرات P53 باستعمال التقنيات الجزيئية

الكلمات المفتاحية: الاورام اللمفاوية، سرطان الغدد اللمفاوية المعدية و المعوية، الكيمياء الهيستولوجية .

الغرب الجزائري. p53. MDM2. bcl2. ki67.

SOMMAIRE

Remerciements

Résumé

Abstract

Résumé en arabe

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des Figures

Liste des Tableaux

INTRODUCTION

1^{ère} partie : Rappel anatomique, histologique et fonctionnel p1

I-Organisation du tissu lymphoïde p1

II-Les ganglions lymphatiques p2

III-Les follicules primaires et secondaires p4

IV-Physiopathologie p5

V. La différenciation des cellules lymphoïdes p5

V.1-La différenciation des cellules B normales p5

V.2-Les modifications morphologiques de lymphocytes B secondaires à une stimulation antigéniques p6

V.3-La différenciation des cellules T normales p7

V.4-Les modifications morphologiques des lymphocytes T secondaires à une stimulation p7

2^{ème} partie : Description des pathologies lymphoïdes tumorales p9

I- Lymphome non Hodgkinien p10

I.1- Définition p10

I.2-Epidémiologie p11

I.2.1-Incidence p11

I.2.2-Mortalité p13

I.3-Les facteurs de risques p13

I.4-Symptomatologie p15

I.4.1-Formes ganglionnaires p15

I.4.2-Formes extra-ganglionnaires p15

I.5-Diagnostic p15

I.6-Classification des LNH	p16
I.6.1-Classification histopathologie	p16
I.6.2-Classification d'Ann Arbor	p20
I.7-Traitements	p21
I.7.1-La Chirurgie	p22
I.7.2-Chimiothérapie	p22
I.7.3-Immunothérapie	p23
I.7.4-Radiothérapie	p24
I.7.5-Greffe de cellules souches hématopoïétiques	p24
II-Lymphome Hodgkinien	p25
II.1-Définition	p25
II.2-Epidémiologie	p26
II.3-Etiologie	p27
II.4-Diagnostic	p27
II.5-Les stades de progression	p28
II.6-Dérégulation des voies de signalisation cellulaire	p30

3^{ème} partie : Lymphome gastro-intestinal

I-Rappel anatomique et histologique du tractus gastro-intestinal	p32
I.1-L'œstomac	p33
I.1.1-Anatomie descriptive de l'œstomac	p33
I.1.2-Histologie de l'œstomac	p34
I.1.3-Rôles de l'œstomac	p35
I.2- L'intestin grêle	p36
I.2.1-Anatomie descriptive de l'intestin grêle	p36
I.2.2-Histologie de l'intestin grêle	p37
II-Les lymphome gastro-intestinal	p41
II.1-Définition	p41
II.2-Épidémiologie	p41
II.3-Classifications anatomo-pathologiques	p42
II.4-Etiopathogénie	p43
II.4.1- Les Facteurs de risques	p43

II.4.1.a- L'infestation chronique par <i>HP</i>	p43
II.4.2.b-La maladie cœliaque et autres entéropathies chroniques	p46
II.4.3.c-Autres facteurs de risque	p46
II.4.2-Désordres immunitaires	p46
II.4.2.a- Déficits immunitaires primaires	p46
II.4.2.b-Déficits immunitaires acquis	p47
II.4.2c-Virus	p47
II.4.2.d-Autres facteurs	p47
II.5-Aspects anatomopathologiques	p48
II.5.1-Lymphomes gastro-intestinaux B (LGIB)	p48
II.5.1.a- Lymphome de la zone marginale du MALT	p48
II.5.1.b-Maladie des chaînes légères alpha immunoproliférativesmall intestinal disease (IPSID)	p51
II.5.1.c-Lymphome B diffus à grandes cellules	p52
II.5.1.d- Lymphome à cellules du manteau ou polyposelymphomateuse (LCM)	p53
II.5.1.e-Lymphome folliculaire	p55
II.5.1.f-Lymphome de Burkitt	p56
II.5.2-Lymphomes gastro-intestinaux T	p58
II.5.2.a-Lymphomes T intestinaux associés à une entéropathie (EATCL ou EATL)	p58
II.5.2.b- Lymphomes T intestinaux sans entéropathie	p59
II.5.2.c- Autres types de lymphomes T	p59
II.5.3-Les lymphomes associés à un déficit immunitaire	p59
II.6-Diagnostic	p60
II.7-Bilan d'extension	p60
II.8-Traitement	p61
II.8.1-Moyens thérapeutiques	p61
II.8.1.a-Traitement de l'éradication de l' <i>HP</i>	p61
II.8.1.b-Chirurgie	p62
II.8.1.c-Chimiothérapie	p62
II.8.1.d -Rituximab	p63
II.8.1.e-Radiothérapie	p63
II.8.2-Stratégie thérapeutique	p64
II.8.2.a-Lymphomes gastro-intestinaux B	p64

II.8.2.b-Lymphomes gastro-intestinaux T	p67
---	-----

4^{ème} Partie : Gène et Cancer

I-Gène suppresseur de la tumeur <i>TP53</i>	P70
I.1-Structure du gène <i>TP53</i>	p70
I.2-La protéine p53	p70
I.3-Structure de P53	p71
I.4-Régulation de P53	p73
I.5-Altérations de p53 et cancer	p74
II-MDM2	p76
III-Bcl-2 et cancer	p77
III.1-Classement des protéines de la famille Bcl-2	p78
III.2-La protéine anti-apoptotique Bcl-2	p79
III.2.1-Structure	p79
III.2.2-Régulation de Bcl-2	p79
III.2.3-Altérations de Bcl-2 et cancer	p81
IV-Intérêt pronostique du marqueur de prolifération tumorale Ki-67	p83

BUT DU TRAVAIL	P85
-----------------------	-----

MATERIELS ET METHODES	p87
------------------------------	-----

RESULTATS	p90
------------------	-----

Article 1 :

Profil histoépidémiologique des lymphomes des adultes dans l'ouest algérien à propos de 1 544 cas. (Epidemiology and pathological profile of lymphomas of the adults in the Algerian West)	p90
--	-----

1-Contexte	p90
------------	-----

2- Résumé des résultats	p90
-------------------------	-----

Article 2 :

Aspects épidémiologiques et histo-pronostiques des lymphomes gastrointestinaux à Oran (Epidemiological and prognosis aspects of gastro-intestinal lymphomas in Oran)	p92
--	-----

1-Contexte	p92
------------	-----

2- Résumé des résultats	p92
-------------------------	-----

Article 3:

P53/Mdm2 aberrant immunohistochemical expression in gastrointestinal lymphoma; a study over 58 Northern African patients, Article en soumission

p93

1-Contexte

p93

2- Résumé des résultats

p93

DISCUSSION

p95

CONCLUSION

p104

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

p106

Liste des abréviations

ACVBP : Adriamycine, cyclophosphamide, vindésine, bléomycine, prednisone

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADP : Adénopathie

AEC: Antigène carcino-embryonnaire

Akt : Du nom d'une souche de souris

ARN: Acide ribonucléique

ARF: Alternate Reading Frame protein

ATM: Ataxia telangiectasia mutated

ATR: Ataxia Telangiectasia Related

BAD: Bcl-XL/bcl-2 associated death promoter homolog

BAK : Bcl-2 homologous antagonist/killer

BAX : Bcl-2 associated X protein

Bcl-2: B cell lymphoma 2

Bcl6: B cell lymphoma 6

Bcl-XL: longer alternatively splice form of Bcl-2 homolog X protein from avian

BH: Bcl-homology

BID: BH3 interacting death domain agonist

BIK : Bcl-2 Interacting Killer

Bim: Bcl-2 interacting mediator of cell death

CHOP: Cyclophosphamide Hydroxydaunomycin Oncovin Prednisonel

CHK: Checkpoint Kinase

CHU : Centre hospitalier Universitaire

C-myc : Cellular- myelocytose

CVP : Cyclophosphamide – Oncovin – Prédnisone

DAB : 3,3' diaminobenzidine

EBER: Epstein–Barr Encoded RNA

EBNA 1: Epstein–Barr Nuclear Antigène 1

EBV : Virus d'Epstein-Barr

EE: Echoendoscopie

ERK: Extracellular signal- regulated Kinase

FKBP38: FK506-binding protein 38

GELA : Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte

HCl : Le Chlorure d'Hydrogène

HE : Hématoxyline-éosine

HFL: L'hyperplasie folliculaire lymphoïde

HHV8: Human herpes virus 8

Hdm2: Human double minute 2

HP: Helicobacter pylori

HPV : Papillomavirus humains

HTLV1: Humain T-cell Lymphocytic Virus

IARC : Agence Internationale pour la recherche contre le Cancer

Ig : Immunoglobuline

IHC : Immunohistochimie

IL : Interleukine

JAK: Janus kinase

kDa: Kilo Dalton

KSHV: Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus

LDGB : Lymphome diffus à grand cellule B

LDH : Lactate déshydrogénase

LGI: Lymphome gastro-intestinal

LH: Lymphome Hodgkin

LLC. B : Leucémie lymphoïde chronique B

LLE: Lésions lympho-épithéliales

LMP : Latent Membrane Protein

LNH: Lymphome non Hodgkin

MALT : Tissu lymphoïde associé aux muqueuses

Mdm2 : Murine double minute 2

MEK: Mapk-Erk Kinase

MOPP : Métoprolole – oncovin – Procarbasine – Prédnisone

NF- κ B: Nuclear Factor kappa β

OMS: L'Organisation Mondiale de la Santé

ORL: Otorhinolaryngologie

PCR: Polymerase chain reaction

PI3K: Phosphatidylinositol3-Kinase

PP : Plaques de Peyer

P53: Protéine 53

RAG: Recombination Activating Genes

Rb: Retinoblastoma protein

RCH : Rectocolite ulcéro-hémorragique

REAL: Revised European American Lymphoma

RS: Reed-Sternberg

STAT: Signal Transducers Activators of Transcription

TCR: T Cell Recepteur

TdT : Terminal deoxynucleotidyl Transferase

TP53 : Tumor Protein 53

TRAF1: TNF receptor activating factor

VIH: Virus de l'immunodéficience humaine

WHO: World Health Organization

Liste des Figures

Figure 1 : l'organisation du système lymphoïde	02
Figure 2 : Structure du ganglion lymphatique	03
Figure 3 : Composition du follicule secondaire	04
Figure 4 : Différenciation lymphoïde B	06
Figure 5 : La différenciation des cellules T	08
Figure 6 : Répartitions des différents types de lymphomes parmi les hémopathies Malignes	09
Figure 7 : Diversité des lymphomes	11
Figure 8 : Incidence des lymphomes non hodgkiniens selon l'âge chez l'homme, en 1975-1977 par rapport à 2005-2007	12
Figure 9 : Les cancers les plus fréquents en Algérie en 2012 pour les 2 sexes	13
Figure 10 : Cellule de Reed-Sternberg	25
Figure 11 : Incidence du LH selon l'âge et le sexe en Ecosse	26
Figure 12 : NF- κ B dans les cellules de Reed-Sternberg	31
Figure 13 : Disposition générale de l'appareil digestif	32
Figure 14 : Anatomie de l'estomac	33
Figure 15 : Musculature de l'estomac	35
Figure 16 : Anatomie de l'intestin grêle	36
Figure 17 : La muqueuse de l'intestin grêle en coupe transversale	37
Figure 18 : Les glandes de Brunner	38
Figure 19 : L'image d'une plaque de Peyer	39
Figure 20 : Organisation du système lymphoïde associé à l'intestin	40
Figure 21 : Cascade hypothétique d'apparition du lymphome du MALT au niveau de la muqueuse gastrique après infection à <i>HP</i>	46
Figure 22 : lymphome de la zone marginale du MALT : les petites cellules dites centrocytes-like infiltrant l'épithélium des glandes pour former des lésions Lymphoépithéliales (HESx400)	50
Figure 23 : Lymphome B diffus à grandes cellules : grandes cellules centroblastiques polymorphes	53

Figure 24 : Lymphome du manteau: présence de lymphocytes de petite taille	54
Figure 25 : Caryotype partiel montrant la t (11;14) (q13;q32)	55
Figure 26 : Prolifération lymphoïde monomorphe de cellules de taille moyenne (H.E. x 400)	57
Figure 27 : Schéma de prise en charge des lymphomes gastriques de la zone marginale du MALT et éradication de Helicobacterpylori : schéma de prise en charge	65
Figure 28 : Stratégie thérapeutique des lymphomes gastriques localisés du MALT de faible malignité : stratégie thérapeutique	65
Figure 29 : Stratégie thérapeutique des lymphomes gastriques diffus à grandes cellules B de haute malignité	67
Figure 30 : Exemple d'accumulation de mutations dans les cancers du côlon	69
Figure 31 : Schéma simplifié des voies de l'apoptose	70
Figure 32 : Structure de la protéine p53	72
Figure 33 : Schématisation des voies d'activation de p53	72
Figure 34 : La régulation p53/Mdm2	74
Figure 35 : Mécanisme d'inactivation de la voie p53	75
Figure 36 : Représentation schématique de la structure de la protéine HDM2	76
Figure 37 : Les membres de la famille des protéines Bcl-2	78
Figure 38 : Régulation de l'apoptose par la famille de Bcl2	80
Figure 39 : La surexpression des membres anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 maintient la survie des cellules tumorales	82
Figure 40 : Variations quantitatives de Ki-67 lors du cycle cellulaire	84

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2008 des Lymphomes	19
Tableau 2 : Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2008 des lymphomes T	20
Tableau 3 : Classification d'Ann Arbor	21
Tableau 4 : Exemples de régimes de chimiothérapie utilisés dans le cadre des lymphomes malins non hodgkiniens	23
Tableau 5 : Classification d'Ann Arbor	29
Tableau 6 : Taux de survie associé au lymphome de Hodgkin en fonction du stade	29
Tableau 7 : Liste des facteurs associés à un pronostic défavorable pour le lymphome de Hodgkin	30
Tableau 8 : Différents types histopathologiques de lymphomes digestifs selon la classification des lymphomes non hodgkiniens de l'OMS (2008)	43
Tableau 9 : Classification d'Ann Arbor modifiée par Musshoff	61
Tableau 10 : Prévalence de l'infection <i>HP</i> en Afrique	100

INTRODUCTION

1^{ère} Partie : Rappel anatomique, histologique et fonctionnel

I-Organisation du tissu lymphoïde

Le tissu lymphoïde représente le lieu de différenciation et de maturation des différentes lignées lymphocytaires. Ce tissu se répartit soit en organes, soit qu'il forme des infiltrats lymphoïdes diffus (**Maloum et al., 2009**).

Deux variétés des organes lymphoïdes sont individualisées :

- ✓ **Les organes lymphoïdes primaires ou centraux** correspondent à la **moelle osseuse** et au **thymus** (le thymus est une glande située à la base du cou). Ce sont des lieux de production, de différenciation et de maturation des cellules lymphoïdes.
- ✓ **Les organes et formations lymphoïdes secondaires ou périphériques** correspondent aux ganglions lymphatiques, au tissu lymphoïde présent au niveau des muqueuses (amygdales, tube digestif, voies respiratoires), et à certaines régions de la rate appelées « pulpe blanche ». Les organes et formations lymphoïdes périphériques sont peuplés de lymphocytes B et de lymphocytes T qui ont migré des organes lymphoïdes centraux. C'est à ce niveau que les lymphocytes vont pouvoir se multiplier et participer au bon déroulement de la réponse immunitaire.
- ✓ **Le système lymphoïde tertiaire** correspond à **tous les autres organes** où peuvent migrer et se localiser les cellules de l'immunité, et en particulier les lymphocytes, à l'occasion d'une réaction inflammatoire par exemple (**Figure 01**).

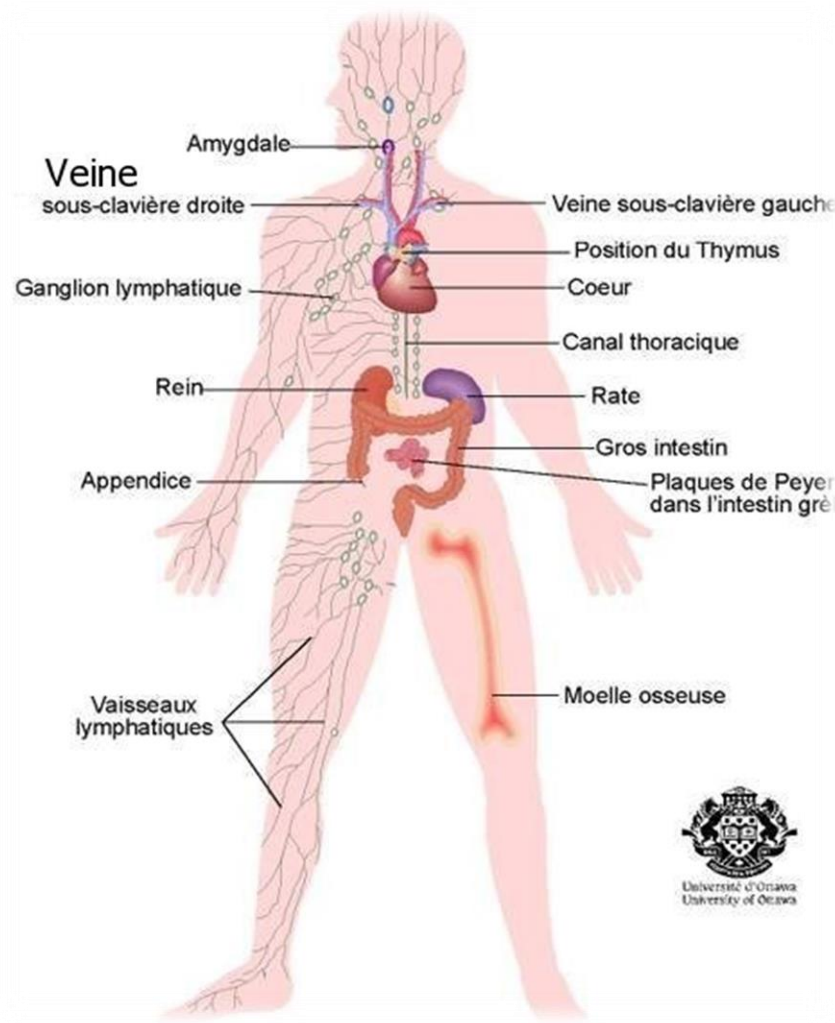


Figure 01: L'organisation du système lymphoïde (Dadoune, 1990).

II-Les ganglions lymphatiques

Les ganglions sont des formations nodulaires dispersées le long des voies lymphatiques, entourées d'une capsule fibreuse, et mesurent de façon physiologique moins d'un centimètre (Dadoune, 1990) (Figure 02).

On distingue 2 sortes de ganglions lymphatiques :

- ✓ **Les ganglions superficiels** : ils sont facilement palpables à l'examen clinique. On en retrouve au niveau de l'aine, des aisselles, du cou, etc...
- ✓ **Les ganglions profonds** (à l'intérieur de l'abdomen ou du thorax par exemple) : ils ne sont pas accessibles à la palpation mais peuvent être mis en évidence par des examens d'imagerie (Delmer, 2009).

Trois zones peuvent être individualisées au niveau d'un ganglion lymphatique:

- ✓ **La zone corticale externe** qui est le siège des follicules, donc des **lymphocytes B**
- ✓ **La zone parocorticale** qui est le siège des **lymphocytes T**
- ✓ **La zone médullaire** centrale comportant peu de cellules (**Bernard *et al.*, 1998**).

Les ganglions sont alimentés par une double vascularisation lymphatique et sanguine. Des vaisseaux lymphatiques afférents abordent les ganglions par leur face convexe et se déversent dans les sinus périphériques puis médullaires collectés au sein d'un lymphatique efférent, ils permettent la pénétration des antigènes dans les ganglions (**Felman et Gentilhomme, 1997**).

Au niveau des ganglions lymphatiques, les lymphocytes séjournent et se multiplient : les lymphocytes B y sont regroupés en amas et forment des structures que l'on appelle **follicules lymphoïdes**. Les lymphocytes T sont situés en bordure des follicules (**Delmer, 2009**).

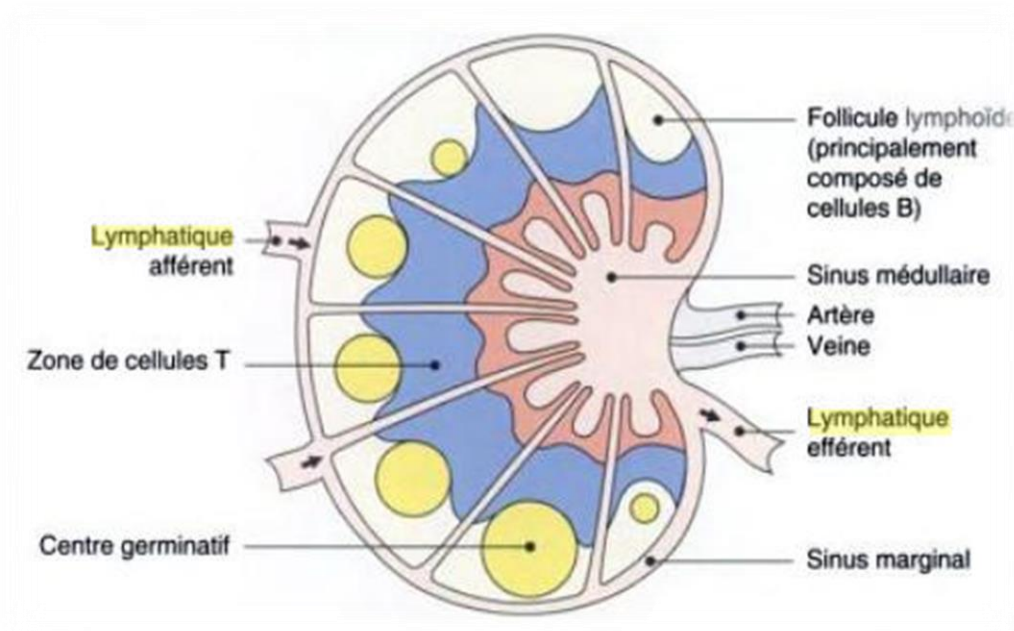


Figure 02 : Structure du ganglion lymphatique (**Bernard *et al.*, 1998**).

III-Les follicules primaires et secondaires

Les follicules sont des agrégats de lymphocytes et de cellules présentatrices d'antigène. Les ganglions non stimulés contiennent des follicules primaires qui se différencient en follicules secondaires après stimulation antigénique. Les follicules primaires sont constitués de petits lymphocytes B au repos et de cellules folliculaires dendritiques localisées au périphérique du ganglion. Les follicules secondaires sont constitués d'une zone du manteau, en périphérie, reste du follicule primaire et d'un centre germinatif. Ce centre germinatif présente une zone sombre faite de centroblastes (grandes cellules, à noyaux non clivés) siège de la prolifération lymphoïde, et une zone claire faite de centrocytes (petites cellules à noyaux clivés) et de cellules dendritiques. Les centres germinatifs sont importants pour le développement des cellules B mémoires et pour la réponse anticorps secondaires (Dadoune, 2007) (Figure 03).

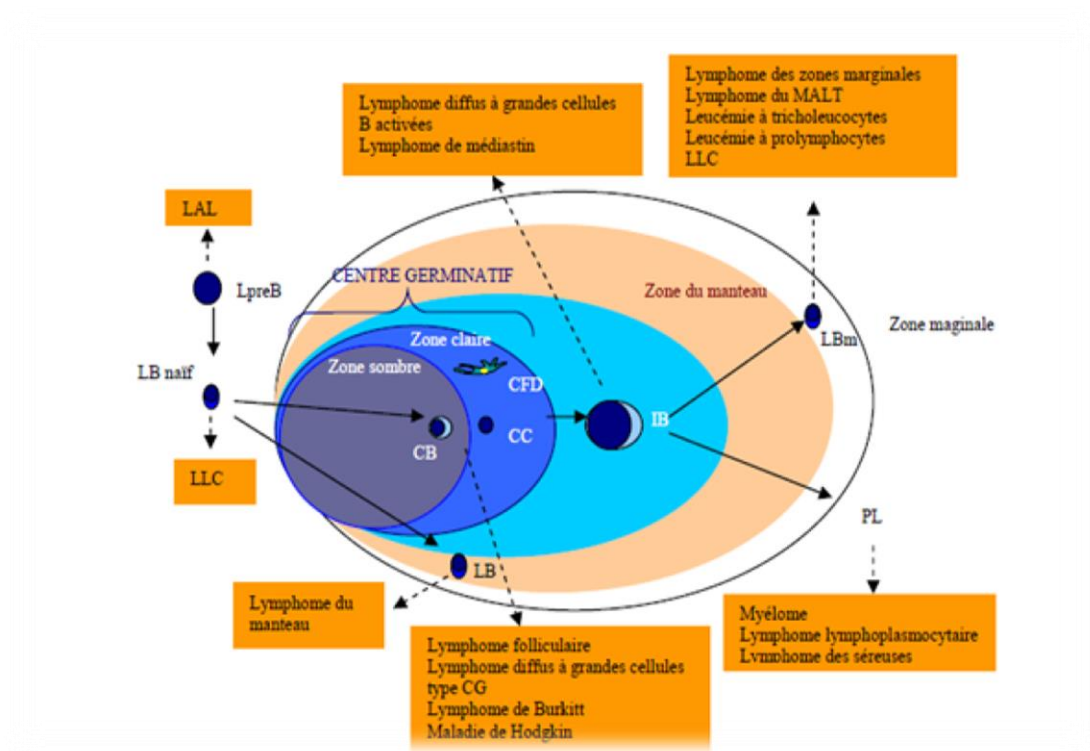


Figure 03 : Composition du follicule secondaire (Alloua-Aliouane, 2014).

IV-Physiopathologie

Les ganglions sont des organes de drainage et de filtration de la lymphe provenant d'un territoire anatomique. Ils mettent, précocement, en contact les antigènes et les lymphocytes, assurant une veille immunitaire permanente. L'hypertrophie ganglionnaire fait suite à :

- ✓ Une prolifération lymphocytaire réactionnelle due à une stimulation antigénique locale (infectieuse ou tumorale) ou générale (infectieuse ou dysimmunitaire).
- ✓ Une prolifération tumorale primitive du tissu lymphoïde (lymphome hodgkinien ou non Hodgkinien).
- ✓ Une accumulation de cellules pathologiques filtrées par le ganglion (bactéries ou cellules tumorales).
- ✓ Une infiltration par des cellules cancéreuses.
- ✓ Une infiltration des macrophages chargés de métabolites dans les dyslipoidoses **(Delmer, 2009; Freemont, 1983).**

V- La différenciation des cellules lymphoïdes

V-1.La différenciation des cellules B normales

Les précurseurs lymphoïdes B médullaires comportent trois stades de différenciation : pro-B, pré-B et cellules B immatures. Les cellules pro-B évoluent sous l'action de transcriptase PAX5 en cellules pré-B avec l'apparition des premiers marqueurs B : CD19 et CD79a, puis l'expression de C22 et CD20 et l'antigène CALLA (CD10) **(Ploriquet, 2006)**. C'est à ces stades de différenciation médullaire que s'effectuent les réarrangements des gènes V (pour variable), D (pour diversité), J (pour jonction) codant pour les chaînes lourdes et légères des Ig, en absence de contact avec l'antigène. La cellule B gagne alors le sang et les organes lymphoïdes secondaires (rate, ganglion et le système MALT : tissu lymphoïde associé aux muqueuses). Les cellules B matures naïves périphériques s'associent aux cellules folliculaires dendritiques pour former les follicules primaires. Une sous population de lymphocytes B « naïfs » expriment des antigènes normalement associés aux lymphocytes T **(figure 04) (Russano et al., 2009)**.

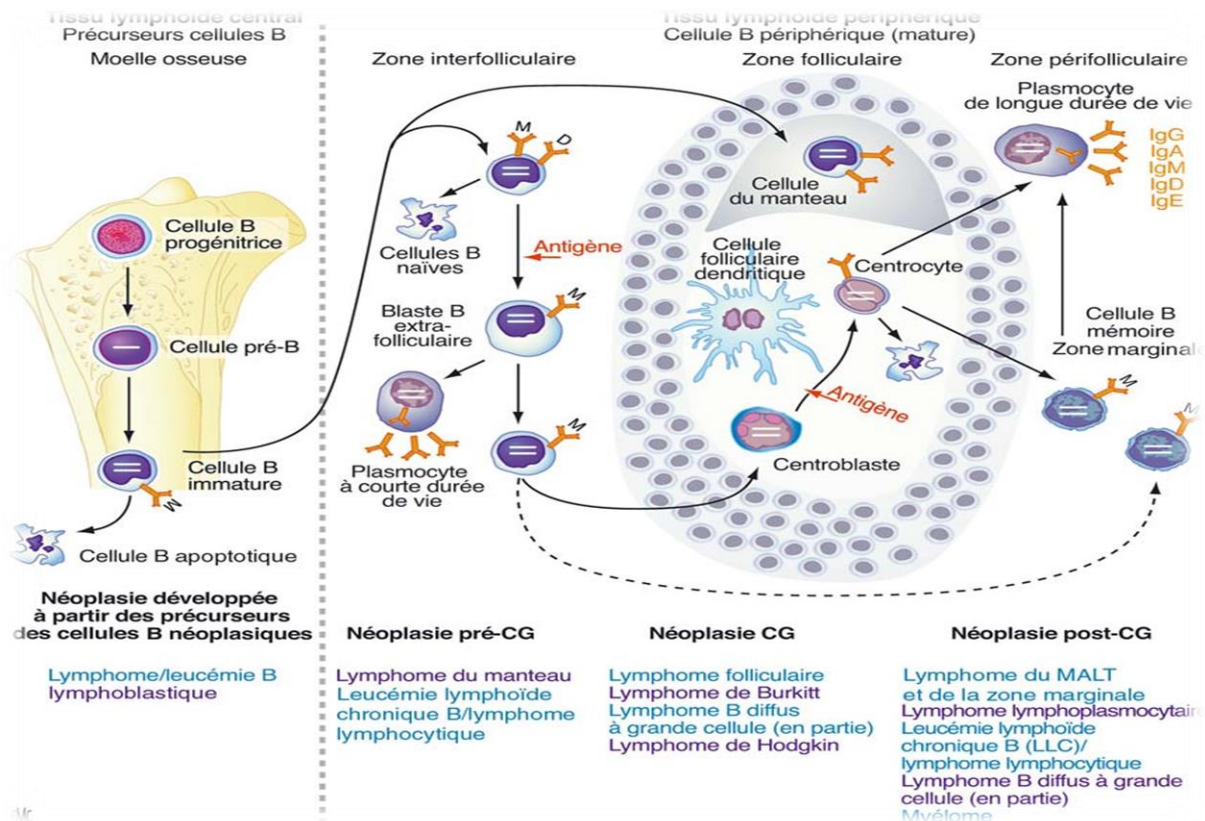


Figure 04: Différenciation lymphoïde B (Russano *et al.*, 2009).

V-2. Les modifications morphologiques de lymphocytes B secondaires à une stimulation antigéniques

Après stimulation antigénique, certaines cellules naïves se différencient en centroblastes, d'autres lymphocytes ne participant pas à la réaction immunologique se placent en périphérie et forment la zone du manteau et ainsi se forment les follicules secondaires avec un centre germinatif, qui est la source de nombreux types de lymphomes. Le lymphocyte prolifère alors dans la zone sombre du centre germinatif en centroblastes, ces derniers perdent leurs Ig de surface. Les centroblastes se différencient à leur tour en cellules à noyaux encochés : les centrocytes qui migrent dans la zone claire. Les centrocytes expriment de nouveau les Ig de surface (le plus souvent IgG), ils se différencient en lymphocytes B mémoires et quittent le centre germinatif pour constituer un pool au niveau de la zone marginale où ils deviennent des plasmablastes qui terminent leurs différenciation en plasmocytes dans la moelle osseuse. La différenciation vers la lignée plasmocytaire se caractérise par l'apparition d'Ig

cytoplasmique, l'acquisition de nouveaux antigènes (CD38) et la perte de la plupart des antigènes B (CD19, CD20, CD22) (Mcbride *et al.*, 2009).

V-3. La différenciation des cellules T normales

Les futurs lymphocytes T, issus des cellules souches de la moelle osseuse, trouvent dans le thymus un microenvironnement favorable à leur différenciation. On y distingue trois populations différentes : le pro-thymocyte (stade I) et les thymocytes intermédiaires (stade II) dans la zone corticale, les thymocytes matures (stade III) dans la zone médullaire qui représentent trois stades de la différenciation des lymphocytes T (Figure 05) (Potet *et al.*, 1988; Russano *et al.*, 2009).

Les pro-thymocytes et les thymocytes intermédiaires possèdent une activité TDT et recombinaison (Rag-1, Rag-2). Les pro-thymocytes expriment : les antigènes CD2, CD7, CD38 et l'antigène HLA-DR (stade I). A ce stade l'antigène pan T CD3 serait uniquement présent dans le cytoplasme.

Les thymocytes intermédiaires (stade II) : marqués par la migration de la molécule CD3 à la surface des cellules où elle formerait avec le récepteur de la cellule T pour l'antigène (TCR) le complexe CD3/TCR α/β . Associée à l'expression des antigènes CD1a, CD5, CD4 et CD8.

La maturation des thymocytes dans la zone médullaire conduirait à la perte de la molécule CD1 et à l'individualisation (stade III) des lymphocytes auxiliaires (CD4+) et suppresseurs/ cytotoxiques (CD8+). Ces cellules passeraient alors dans le sang pour aller coloniser le tissu lymphoïde périphérique.

V-4. Les modifications morphologiques des lymphocytes T secondaires à une stimulation antigénique

Dans les tissus lymphoïdes périphériques, après stimulation antigénique les lymphocytes T donnent naissance à un immunoblaste T avec apparition d'antigènes dits d'activation, tels que le récepteur pour l'interleukine 2 (CD25), les antigènes Ki-1 (CD30), CD70, CD71 et HLA-DR. La majorité des lymphocytes thymiques possèdent le 71 récepteur α/β (TCR α/β) et seulement 1% le TCR γ/δ (Figure 05). Cependant, les étapes intermédiaires entre le T lymphocyte « vierge » et l'immunoblaste sont mal connues (Gressin *et al.*, 2009; Russano *et al.*, 2009).

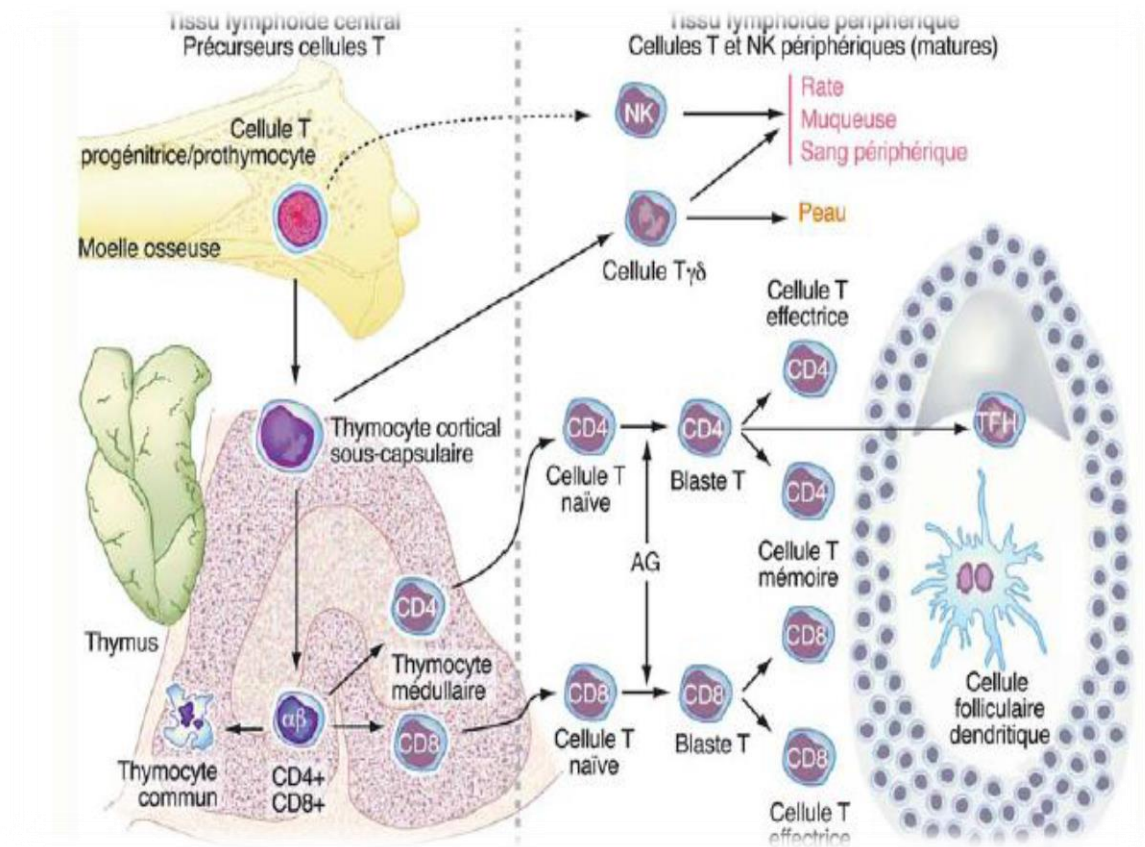


Figure 05: Schéma représentant la différenciation des cellules T (Russano *et al.*, 2009).

2^{ème} Partie : Description des pathologies lymphoïdes tumorales

Introduction générale des lymphomes

Les lymphomes sont des cancers hématopoïétiques d'origine lymphocytaire. Ils présentent une dérégulation du cycle cellulaire et une prolifération autonome liée à des altérations génétiques (activation ou inactivation de gène) **(de Jong et Enblad, 2008)**. Les lymphomes représentent respectivement 3 et 4% des cancers dans le monde chez l'homme et la femme **(Roman et Smith, 2011)** et 32% des hémopathies malignes **(Smith et al., 2010)** (Figure 06).

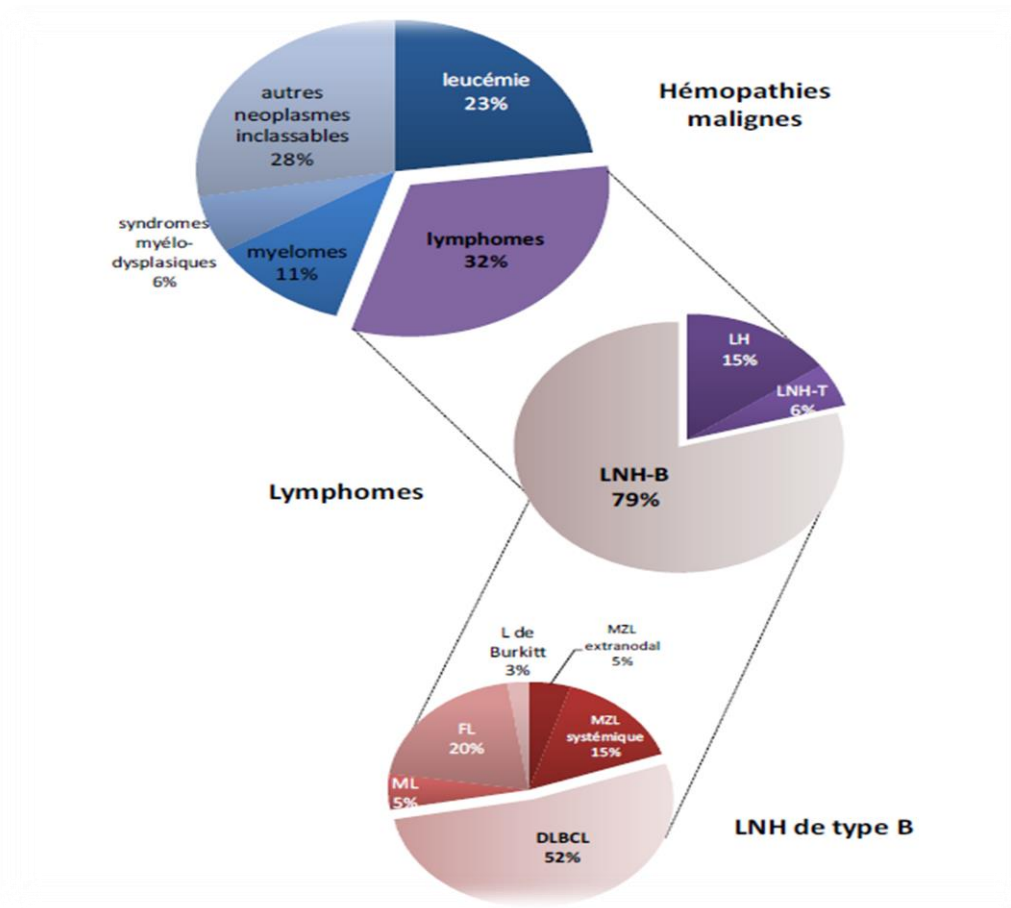


Figure 06 : Répartitions des différents types de lymphomes parmi les hémopathies Malignes **(Smith et al., 2010)**.

Les 2 grands types de lymphomes sont les lymphomes Hodgkiniens (LH) et les lymphomes non hodgkiniens (LNH). Cette caractérisation est basée sur des critères morphologiques, cliniques et évolutifs. La présence de grosses cellules atypiques, malignes, binucléées, avec des nucléoles proéminents et un immuno-phénotype B, CD15+, CD25+, CD30+, nommées cellules de Reed-Sternberg, est déterminante dans le diagnostic du LH.

I-Lymphomes non Hodgkinien

I.1- Définition

Les lymphomes non Hodgkiniens représentent un groupe hétérogène d'hémopathies caractérisées par une prolifération monoclonale maligne du système lymphoïde (les cellules B ou T) qui tendent à envahir tout l'organisme (**Fattorusso et Ritter, 2004**). Ainsi beaucoup de LNH sont interprétés comme la prolifération d'une variété de cellules lymphoïdes apparaissant au cours des réponses immunes, tout se passant comme s'il y a un blocage de l'évolution normale des réactions permettant l'accumulation des certains types de cellules entraînant l'apparition de tumeurs ganglionnaires et extra-ganglionnaires (**Swerdlow et al., 2008**).

L'hétérogénéité des lymphomes non-Hodgkiniens est démontrée par la classification OMS de 2001(**Harris et al., 2001**) et se traduit par des présentations cliniques, anatomopathologiques, immunologiques et cytogénétiques variées et de ce fait, par un pronostic très différent d'une forme à l'autre (**Fattorusso et Ritter, 2004**). La grande variété des réponses immunitaires cellulaires et humorales explique l'existence de plusieurs types de lymphomes T ou B (**Harris et al., 1994**) (**Figure 07**).

On distingue d'une part les lymphomes malins agressifs, parmi lesquels les lymphomes diffus à grande cellule B sont majoritairement représentés (37% des LHN en Algérie), et d'autres parts les lymphomes dits indoles au sein desquels les lymphomes folliculaires occupent une place prépondérante (**Hamladji, 2009**).

Cette incidence est de 4,3 et 2,6 dans des pays moins développés (**Mueller et al., 2007**); bien que l'incidence globale des lymphomes ait doublée entre 1970 et 1990 dans les pays développés (**Alexander et al., 2007**) (**Figure 08**).

Dans l'union européenne, les LNH demeurent à la 11^{ème} place parmi les cancers fréquents, avec 79312 nouveaux cas par ans, et 30730 de décès estimés en 2012 (**Ferlay et al., 2012**).

Aux états unis, les LNH représentent 4 % de tous les cancers, Environ 71 850 personnes (39 850 hommes et 32 000 femmes) étaient diagnostiquées de LNH, cela inclut les adultes et les enfants, et environ 19 790 personnes mourraient de ce cancer (**Ferlay et al., 2010**).

En Algérie, les travaux actuels ne permettent pas encore d'évaluer l'incidence exacte des LNH, selon GLOBOCAN ils constituent la 11^{ème} place parmi les cancers les plus fréquents, avec 1442 nouveaux cas par an, et 886 de décès, soit une incidence de 3.8 (**Ferlay et al., 2012**) (**Figure 09**).

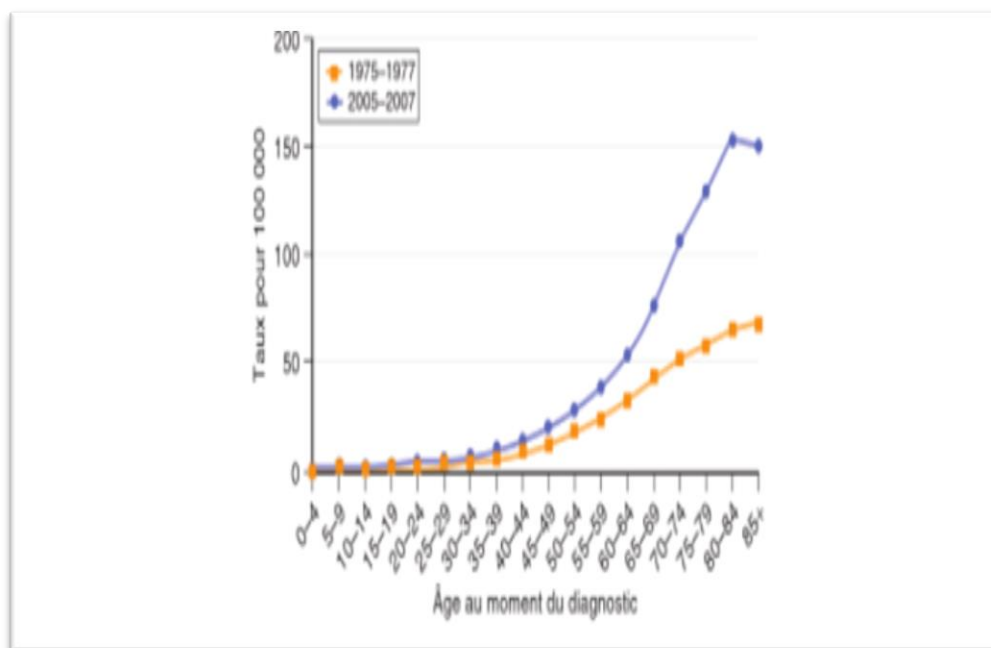


Figure 08 : Incidence des lymphomes non hodgkiniens selon l'âge chez l'homme, en 1975-1977 par rapport à 2005-2007 (**Alexander et al., 2007**).

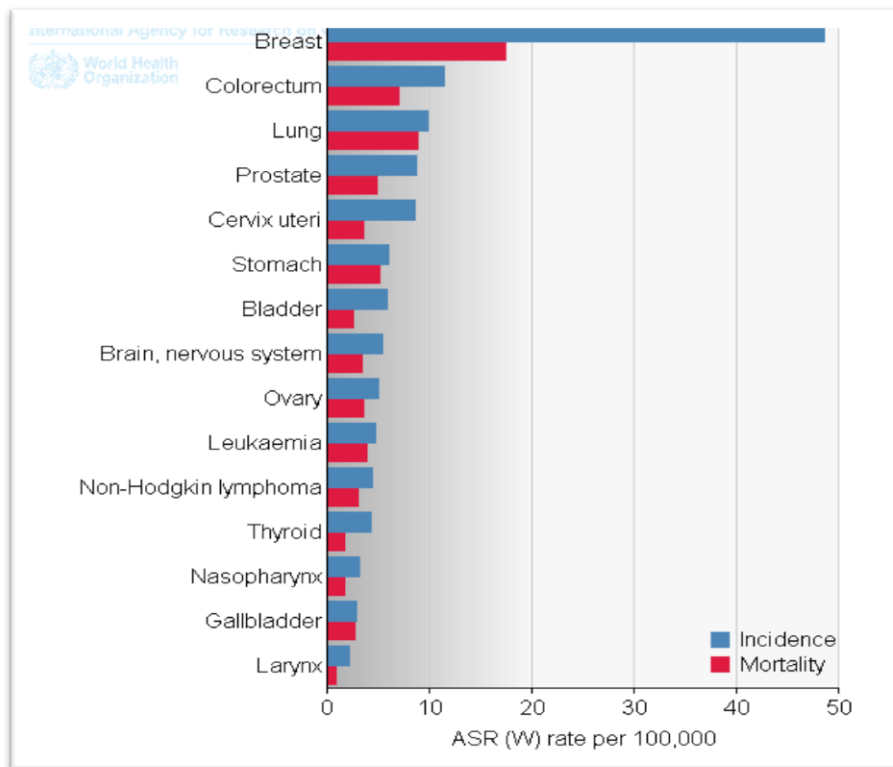


Figure 09: Les cancers les plus fréquents en Algérie en 2012 pour les 2 sexes (Ferlay *et al.*, 2012).

I.2.2-Mortalité

La mortalité est de 4/100000 habitants par an chez l'homme et de 2,3/100000 habitants par an chez la femme en France. Depuis 2000 on observe une diminution annuelle moyenne de -2,3% et de -3% (Mueller *et al.*, 2007) grâce à l'amélioration du traitement (Ferlay *et al.*, 2010).

I.3-Les facteurs de risques

Les causes du développement de lymphomes seraient hétérogènes. Des facteurs ayant fait l'objet d'une attention particulière n'ont pas pu être clairement impliqués, c'est le cas des pesticides ou autres produits chimiques, l'alcoolisme, le tabagisme, l'obésité, et des facteurs hormonaux ou métaboliques. Le rôle de l'alimentation est aussi très controversé (Alexander *et al.*, 2007).

Par contre, un lien étroit a été démontré entre certaines maladies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, lupus, syndrome de Sjogren, maladie coeliaque) et LNH

(Verkarre *et al.*, 2004 ; Smedby *et al.*, 2006). De plus, la localisation du lymphome en découlant serait associée à la localisation de la maladie. Par exemple, la maladie cœliaque est associée à un risque plus élevé de LNH gastro-intestinal. Une des hypothèses les plus étudiée pour l'induction de lymphomagenèse est l'association à une infection microbienne.

Plusieurs virus ont été impliqués dans Les LNH. Les plus décrits sont le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le virus de l'herpès humain 8 (HHV8 ou KSHV, Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus), deux virus appartenant à la même famille, transmis par la salive et infectant les amygdales. Ce sont les génomes de ces virus qui peuvent être retrouvés dans les cellules tumorales et y créer des anomalies moléculaires de l'ADN. Par ailleurs, plusieurs études ont montré un important risque de développer un lymphome chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'ordre de 60 à 200 fois supérieures que la population normale (Carbone *et al.*, 2014).

De même, le **HHV8** serait lié à la pathogenèse de certains lymphomes. Ce virus est très lympho-trophique par le pouvoir codant de son génome pour une protéine homologue de cycline D1 qui intervient dans le contrôle du cycle cellulaire et par la surexpression de Bcl-2.

De plus, une bactérie, **Borrelia burgdorferi**, responsable de la maladie de Lyme, a été associée à des lymphomes cutanés (Jelic et Filipovic-Ljeskovic, 1999). Le virus de l'hépatite C ou la bactérie *Helicobacter pylori* (*Hp*) sont plus fréquemment retrouvés chez les patients atteints de lymphome que dans la population normale.

L'analyse des facteurs de risques génétiques a démontré que le risque de développer un lymphome non-Hodgkinien pouvait être plus élevé si un parent est déjà atteint de cette maladie. Des études sur de très larges cohortes de patients sont parvenues à identifier des loci à risque (Conde *et al.*, 2010), mais aussi l'importance des phénomènes épigénétiques dans l'apparition et le maintien de mutations somatiques délétères (Loeffler *et al.*, 2014).

Malgré la découverte de ces nombreux facteurs favorisant la lymphomagenèse, la plupart des lymphomes restent d'origine inexpliquée (Alexander *et al.*, 2007).

Pour d'autres, ceci est le résultat de l'amélioration des modes de dépistage et de l'évolution du mode de vie.

I.4-Symptomatologie

I.4.1-Formes ganglionnaires

Présents dans 56% des cas, exprimés par :

- ✓ Adénopathies (ADP) superficielles persistantes, à caractères malins, souvent non douloureuses et non inflammatoires, quelque soit la localisation.
- ✓ ADP profondes de découverte fortuite, à caractère volontiers compressif (**Sotto et Gressin, 2005**).

I.4.2-Formes extra-ganglionnaires

LNH touchent un autre organe (estomac, intestin, peau, testicule, l'œil, cerveau, etc.). Il peut se propager, par le système lymphatique ou le système sanguin, à n'importe quel tissu ou organe (**Becquart, 2011**).

Les symptômes du LNH comprennent :

- ✓ Gonflement des ganglions lymphatiques, enflure non douloureuse des ganglions au cou, aux aisselles ou à l'aîne.
- ✓ Douleurs à la poitrine, toux ou difficultés respiratoires.
- ✓ Perte de poids inexpliquée, douleurs abdominales.
- ✓ Fatigue persistante, fièvre et frissons.
- ✓ Sueurs nocturnes, démangeaisons.
- ✓ Un syndrome inflammatoire inexpliqué ou parfois une anomalie de l'hémogramme (cytopénie, hyper-lymphocytose).

Les LNH sont généralement soit agressifs et évolutifs avec des symptômes qui deviennent rapidement très graves pour l'individu, soit peu évolutifs, avec une croissance lente et très peu de symptômes (**Mazeau-Woynar et al., 2009**).

I.5-Diagnostic

Le diagnostic positif repose sur la biopsie d'un échantillon tumoral. Lorsqu'un lymphome est suspecté, il est essentiel que tous les prélèvements (ganglions, biopsie d'une masse extra-ganglionnaire, biopsie médullaire) soient réalisés.

Une analyse histologique et immunohisto-chimique sur le fragment fixé au formol sera pratiquée. Des études cytogénétiques et moléculaires, lorsqu'elles sont nécessaire, permettent d'identifier certaines translocations ou l'existence d'un génome virale (**Jo Molina et al., 2011**).

I.6-Classification des LNH

I.6.1-Classification histopathologie

Reflet de la complexité de ces cancers, de nombreuses classifications des lymphomes se sont succédé au cours du temps (**Jaffe et al., 2008**).

En 1966 **Rappaport** établit une première classification distinguant les hémopathies lymphoïdes à croissance nodale et extra-nodale (**Rappaport, 1996**).

Cette classification est d'un grand intérêt car elle donne une importance à l'architecture de la prolifération ganglionnaire (nodulaire ou diffuse) et ses caractéristiques des lymphomes (**Farcet et Reyes, 1992**).

De 1974 à 1982, plusieurs classifications ont été décrites dont celles de **Dorfman, Lukes Collins** et de **Kiel (Lukes et Collins, 1974)**. Ces classifications s'adaptent aux données immunologiques et commencent à rattacher les différents variétés morphologiques de proliférations au compartiment cellulaires du système lymphoïde (**Delsol et al., 1993**).

La classification de **Lukes et Collins** est basée sur les lignées cellulaires et les altérations morphologiques liées aux transformations lymphocytaires. De nouveaux termes apparaissent afin de décrire les différentes morphologies des cellules des centres des follicules et les termes de clivés et de non clivés sont acceptés (**Lennert, 1981**). Dans cette classification, les lymphomes sont classés en fonction du type (B, T ou non définis d'après le profil morphologique).

Pour la première fois, les lymphomes sont séparés selon leur immunophénotype et leur grade de malignité (**Gerard-Marchant et al., 1974**) dans la classification de Kiel qui a été proposée par Lennert et son équipe (annexe 3), elle repose sur l'idée que l'aspect cytologique des lymphomes peut être utilisé pour grader leur malignité et donc leur évolution clinique. Apparaissent, ainsi, les termes de centoblastes et centrocytes, remplaçant les termes de cellules clivées et non clivées de la classification de **Lukes**

et **Collins** et inclut également de nouvelles entités : Certaines leucémies, comme la leucémie lymphoïde chronique, certaines sous-groupes sont isolés comme l'immunocytome (**Lennert, 1981**).

En 1982 est développée la **formulation internationale à usage clinique (Working Formulation)** qui est basée sur la corrélation des caractéristiques histologiques et cliniques d'un lymphome et conduit à l'attribution d'une valeur d'agressivité clinique à chaque classe de lymphome (**No-authors-listed, 1982**). Elle sépare ainsi les lymphomes en trois catégories, selon leur grade de malignité : Faible, intermédiaire ou élevé. Cette classification, elle ne prend pas en compte les données immunophénotypiques, ni celle de biologie moléculaire, à l'heure où les pathologistes reposent de plus en plus leur diagnostics sur ces techniques (**Isaacson, 2000**).

En 1988, de nombreux articles ont mis en évidence l'intérêt de la cytochimie, de l'immunohistochimie et de l'analyse des données génétiques dans le diagnostic des LNHs. Ces découvertes ont abouti à l'émergence d'une nouvelle classification reprenant ces nouvelles notions : La classification de Kiel actualisée. Elle se base sur les données morphologiques des cellules, l'immunophénotypage afin de séparer les lymphomes B et T et distingue également les lymphomes de bas et haut grade (**Diebold, 1993**). Des études de survie, de guérison et de rémission mettent en évidence la valeur pronostique de cette classification.

En 1991, un groupe d'étude international des lymphomes définit une nouvelle classification qui sera publiée en 1994 sous le nom REAL. Tout d'abord, la distinction entre néoplasie lymphoïde d'origine B et T/NK est réintroduite, et dans chacun des cas, une distinction supplémentaire est faite entre néoplasmes issus de cellules précurseurs et ceux issus de cellules matures. D'autre part elle abandonne la distinction basée sur le degré de malignité. Cependant elle est la première à proposer une synthèse des informations provenant des données morphologiques, immuno-phénotypiques, et agressivité clinique et à inclure les caractéristiques cytogénétiques (**Harris et al., 1994**). Elle recense ainsi l'ensemble des néoplasies lymphoïdes à savoir non seulement les lymphomes et leucémies mais aussi le myélome, le plasmocytome, la maladie Hodgkinien.

En 2001, La classification WHO (World Health Organization) qui résulte d'un projet collaboratif entre les sociétés européennes et américaines d'hémo-pathologistes.

Cette classification regroupe toutes les tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes définies dans la mesure du possible, par l'architecture, la morphologie, l'immunophénotype, la génétique et la clinique (**Jaffe *et al.*, 2002**). Cependant, le grade histologique est considéré comme un facteur pronostique qui entre dans la description de chaque entité.

Cette classification en 2008 a été mise à jour. Chaque entité est définie selon une association de critères cliniques, morphologiques, phénotypiques, génétiques et moléculaires. Le principe de cette classification est basé sur une approche diagnostique cohérente et reproductible, et intègre la notion selon laquelle chaque entité constituerait la contrepartie tumorale d'un lymphocyte normal bloqué à un stade de différenciation donné (**Swerdlow *et al.*, 2008**). Cette classification offre une nomenclature standardisée et de ce fait un langage commun, utilisable par les biologistes et cliniciens. La validité de cette classification est confirmée par de nombreuses études cliniques. L'identification précise d'une entité constitue l'étape clé pour la prise en charge thérapeutique ultérieure du patient (**Tableau 01 et 02**).

Lymphomes B

Tumeurs des précurseurs lymphoïdes B

Leucémie/lymphome lymphoblastique B

Tumeurs des cellules B matures

Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire

Leucémie prolymphocytaire B

Lymphome splénique de la zone marginale

Lymphomes/leucémies spléniques incassables (lymphome splénique diffus de la pulpe rouge à petits lymphocytes)*

Leucémie à tricholeucocytes

Lymphome lymphoplasmocytaire (et maladie de Waldenström)

Néoplasies plasmocytaires

Maladie des chaînes lourde (α , γ , μ)

Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT)

Lymphome ganglionnaire de la zone marginale

Lymphome folliculaire

Lymphome centrofolliculaire primitivement cutané

Lymphome du manteau

Lymphome B diffus à grandes cellules sans autre spécification (variantes : centroblastique, immunoblastique, anaplasique)

Lymphome à grandes cellules B riche en cellules T/histiocytes

Lymphome à grandes cellules B médiastinal (thymique)

Lymphome à grandes cellules primitivement cutané (type des membres)

Lymphome à grandes cellules B du système nerveux central

Lymphome à grandes cellules B intra vasculaire

Lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique

Granulomatose lymphomatoïde

Lymphome à grandes cellules B EBV+du sujet âgé*

Lymphome à grandes cellules B ALK+

Lymphome plasmablastique

Lymphome primitif des séreuses

lymphome à grandes cellules B HHV8+ associé à la maladie de Castleman multicentrique

Lymphome de Burkitt

Lymphome B incassable avec caractéristiques intermédiaires entre lymphome B diffus à grandes cellules et lymphome de Burkitt*

Lymphome B incassable avec caractéristiques intermédiaires entre lymphome B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique*

* entités provisoires

Tableau 01 : Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2008
des lymphomes B (Campo *et al.*, 2011).

Lymphomes T

Tumeurs des précurseurs lymphoïdes T

Leucémie/lymphome lymphoblastique T

Tumeurs des cellules T/NK matures

Avec présentation le plus souvent leucémique/ systémique

Leucémie prolymphocytaire T

Leucémie/lymphome de l'adulte HTLV-1+

Leucémie à grands lymphocytes granuleux

Lymphoprolifération chronique à cellules NK*

Lymphoproliférations systémiques EBV+ de l'enfant

Avec présentation le plus souvent ganglionnaire

Lymphome T périphérique sans autre spécificité

Lymphome T angioimmunoblastique

Lymphome anaplasique à grandes cellules, ALK+

Lymphome anaplasique à grandes cellules, ALK-*

Avec présentation le plus souvent extra ganglionnaire

Lymphome/NK extra ganglionnaire de type nasal

lymphome intestinal associé à une entéropathie

lymphome T hépatosplénique

Avec présentation cutanée

Mycosis fongoïde

Syndrome de Sézary

Lymphome T sous-cutané de type panniculite

Lymphoproliférations primitives cutanées CD30+ (lymphome anaplasique à grandes cellules et papuloses lymphomatoïdes)

Lymphome primitif cutané gamma/delta

Lymphome primitif cutané agressif épidermotrope CD8+*

Lymphome primitif cutané à cellules petites/moyennes CD4+*

* entités provisoires

Tableau 02 : Classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2008

des lymphomes T (**Campo et al., 2011**).

I.6.2-Classification d'Ann Arbor

Cette classification se fait selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes et leur localisation par rapport au diaphragme. Ainsi par rapport à la présence ou non d'atteinte extra-ganglionnaires (**Drouet et al., 2010**) (**Tableau 03**).

Stade de la classification	Définition du stade
I	Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire
II	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin présente un seul territoire, les ganglions hilaires sont comptés des deux côtés.
III	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme.
IV	Atteinte de certains organes viscéraux : foie, cœur, poumon, tube digestif, moelle, os, ou système nerveux.
Signes généraux	
A	Aucun des signes ci-dessous
B	Au moins l'un des signes ci-dessous - perte de poids inexpliquée supérieure à ou égale à 10% du poids du corps dans les six mois précédents. - Fièvre inexpliquée supérieure à 38°C au moins 7 jours. - Sueurs nocturnes profuses.

Tableau 03 : Classification d'Ann Arbor (Drouet *et al.*, 2010).

I.7-Traitements

Les prises en charge thérapeutiques ont évolué ces 20 dernières années et ont permis l'amélioration du pronostic. Le traitement de lymphome est fonction de trois paramètres à savoir: le stade d'extension, le grade de malignité et le terrain **(Cherradi, 2010)**.

On peut schématiser les grandes étapes de la façon suivante:

Apparition de nombreuses classes de cytotoxiques (anthracyclines, poisons du fuseau, sels de platines, alkylants..) utilisées en monothérapie en 1950-1975 **(Gressin, 2009)**.

En 1970, le CHOP (doxorubicine, endoxan, vincristine, prednisolone) et premières guérisons des lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGB) **(Dearden et Matutes, 2004)**.

Augmentation de la dose intensité possible avec les facteurs de croissance granulocytaire ou l'utilisation des autogreffes (ACVBP, CHOP/21, CHOP/14, conditionnements myéloablatifs) pendant les années 1985-1995 **(Gressin, 2009)**.

Les années 1995–2000, Utilisation des anticorps monoclonaux anti-CD20 (**Gressin, 2009**).

Apparition des nouveaux monoclonaux, ciblage thérapeutique (antiprotéasomes, antiangiogéniques.) pendant les années 2000 (**Gressin, 2009**).

Un large choix d'options thérapeutiques est actuellement disponible comprenant la chirurgie, la radiothérapie (curative ou palliative), la chimiothérapie, l'intensification thérapeutique avec autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'immunothérapie et autres nouvelles thérapeutiques (**Dearden et Matutes, 2004**).

I.7.1- La chirurgie

La chirurgie d'exérèse ne permet pas de guérir les patients atteints de lymphome. Elle a désormais beaucoup plus un intérêt diagnostique que thérapeutique.

Ses indications sont limitées à : la biopsie permettant à la fois l'ablation complète d'une tumeur très localisée qui bénéficiera plus tard d'un traitement peu intensif, l'ablation éventuelle d'une masse résiduelle lors d'un bilan de rémission, le traitement d'une complication chirurgicale abdominale (**Salles et Coiffier, 1999**).

I.7.2-Chimiothérapie

C'est le mot clé et l'arme thérapeutique essentiel des lymphomes. Il s'agit d'une polychimiothérapie suivant le degré d'agressivité, le grade de malignité ou le stade de la maladie (**Andone et al., 2004**). Grâce à une intensification des chimiothérapies, les taux de survie ont été améliorés au cours de ces dernières années. Cet accroissement d'efficacité s'accompagne cependant d'un accroissement de leur toxicité (**Reyes, 2001 ; Paccalin et al., 2002**). Les protocoles de chimiothérapie les plus couramment utilisés dans le cadre des LNH sont résumés dans le **tableau 04**. La plupart des schémas thérapeutiques comportent des cycles mensuels ou bimensuels, sur une période de 6 mois. La chimiothérapie peut être associée à un traitement par anticorps monoclonaux. On parle dans ce cas d'immuno-chimiothérapie (**Deconinck et Minjoz, 2012**).

	Dose	Route	Days given
Single agents			
<i>Chlorambucil (every 3–4 weeks)</i>	10 mg/m ²	p.o.	1–7
<i>Cyclophosphamide (every 1–2 weeks)</i>	500 mg/m ²	p.o./i.v.	1
<i>Fludarabine (4-weekly)</i>	25 mg/m ²	i.v.	1–5
Combination therapy			
<i>CHOP (3-weekly)</i>			
• Cyclophosphamide	750 mg/m ²	i.v.	1
• Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	1
• Vincristine	1.4 mg/m ² (maximum 2 mg)	i.v.	1
• Prednisolone	100 mg	p.o.	1–5
<i>CVP (3-weekly)</i>			
• Cyclophosphamide	750 mg/m ²	i.v.	1
• Vincristine	1.4 mg/m ² (maximum 2 mg)	i.v.	1
• Prednisolone	100 mg	p.o.	1–5
<i>FMD</i>			
• Fludarabine	25 mg/m ²	i.v.	1–3
• Mitoxantrone	10 mg/m ²	i.v.	1
• Dexamethasone	20 mg/m ²	p.o./i.v.	1–5
<i>PMITCEBO (continuous)</i>			
• Prednisolone	50 mg/m ²	p.o.	1–28, then alternate days 29–56
• Mitoxantrone	7 mg/m ²	i.v.	1
• Cyclophosphamide	300 mg/m ²	i.v.	1
• Etoposide	150 mg/m ²	i.v.	1
• Vincristine	1.4 mg/m ² (maximum 2 mg)	i.v.	8
• Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	8

Tableau 04 : Exemples de régimes de chimiothérapie utilisés dans le cadre des lymphomes malins non hodgkiniens (**Dearden et Matutes, 2004**).

1.7.3- Immunothérapie

Depuis quelques années des essais thérapeutiques basés sur l’usage des anticorps monoclonaux humanisés avaient été effectués avec des résultats très encourageants notamment dans le traitement des lymphomes non-hodgkiniens de type B (**Lohri et al., 2004**).

L'introduction de ces anticorps monoclonaux et plus particulièrement du Rituximab dans l'arsenal thérapeutique des lymphomes a sensiblement modifié la prise en charge thérapeutique des patients (**Connors, 2005**).

Les anticorps monoclonaux utilisés sont :

-**Rituximab** : Efficace en général dans les lymphomes à cellules B, palliatif pour les lymphomes folliculaires et curatifs pour les lymphomes à grandes cellules.

-**Iod131** (*tositumoma*).

-**Alemtuzumab** ; Efficacité avérée dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques et les lymphomes à cellules T (**Bouabdallah et Milpied, 2007**).

I.7.4-Radiothérapie

La place de la radiothérapie dans le traitement des LNH tend à diminuer en faveur de la chimiothérapie (**Quero et al., 2009**). Elle permet de traiter localement la maladie (stade I ou II) de bon pronostic (état général satisfaisant, taux sérique des LDH normal) avec succès, mais lorsqu'elle est utilisée isolément elle expose à un risque de rechute à distance trop important (**Salles et Coiffier, 1999**). Elle doit donc être toujours associée à une polychimiothérapie, qui va généralement la précéder dans le temps.

I.7.5-Greffe de cellules souches hématopoïétiques

La greffe de moelle est surtout utilisée lors des rechutes et rémissions partielles dans les lymphomes agressifs. Sa place est indéterminée dans les lymphomes de faible agressivité histologique et en première rémission complète (**Fattorusso et Ritter, 2004**). Elle est réalisée par transfusion de cellules souches qui peuvent provenir du malade lui-même (autogreffe) ou d'un donneur compatible (allogreffe) (**Drouet et al., 2010**).

II/ Lymphome Hodgkinien

II.1-Définition

Le lymphome hodgkinien (LH) est une hémopathie maligne décrite en 1832 par Thomas Hodgkin, observée surtout chez l'adulte jeune, l'adolescent et le grand enfant (**Andon et al., 2003**). Elle se caractérise par une infiltration de grandes cellules malignes appelées cellules de Reed-Sternberg (RS) présentes au sein d'un ganglion lymphatique. La présence de ces cellules RS peu nombreuses au sein de la masse tumorale, de 1% à 5% (**Aster, 2005**), mais responsables du recrutement d'un grand nombre de cellules inflammatoires, provoque un accroissement de la taille du ganglion, dans certains cas une fibrose et une sclérose, ainsi que la disparition de son architecture normale.

La cellule de Reed-Sternberg est de très grande taille (50 μm) caractérisée par un noyau volumineux, irrégulier souvent bi- ou polylobé, une chromatine fine irrégulière dispersée avec des plages claires et la présence d'un nucléole souvent unique mais volumineux (**Weiss et Chang, 1999**), donnant un aspect en « masque de carnaval » ou « œil de hibou » (**Figure 10**). Elles proviennent d'un précurseur lymphoïde B de centre germinatif et incapable de synthétiser des immunoglobulines (**Küppers et al., 2002 ; Gandhi et al., 2004**).

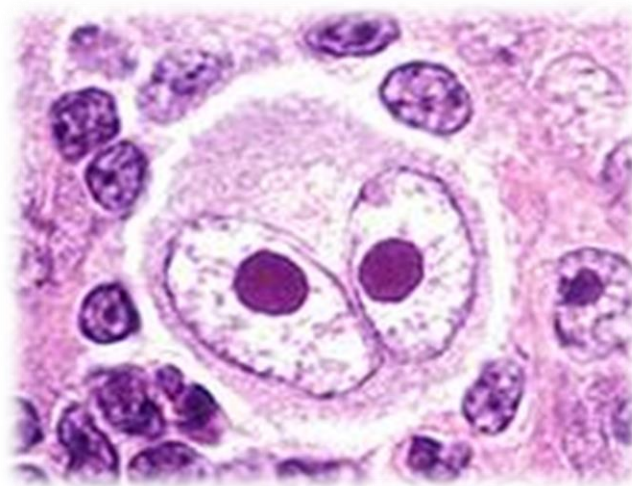


Figure 10 : Cellule de Read-Sternberg

II.2-Epidémiologie

Le Lymphome Hodgkinien est moins fréquent que le lymphome non Hodgkinien (**Fermé, 2002**). L'incidence de la maladie varie suivant les pays : elle est faible en Asie, élevée en Italie et aux Etats-Unis. En France, 1400 nouveaux cas/an, soit 2,4 cas/100 000 habitants par an en 2000 ce qui correspond à 0,5% de l'ensemble des nouveaux cancers (**Gobbi et al., 2013 ; Fermé et Reman, 2004**). D'après les statistiques de GALL et MALLORY, elle représente 30% des affections tumorales malignes du tissu lymphoïde (**Gall et Mallory, 1942**).

L'incidence est plus fréquente chez l'homme (2 à 5 cas pour 100 000 habitants par an) que chez la femme (1 à 2 cas pour 100 000 habitants par an). Contrairement aux autres lymphomes, dont la fréquence augmente avec l'âge, le LH a une courbe d'incidence bimodale dans les pays industrialisés (**Figure 11**) : Leur incidence est plus élevée au sein de deux groupes d'âge, le premier étant entre 15 et 30 ans et le seconde au-delà de 60 ans (**Morris et al., 2002**).

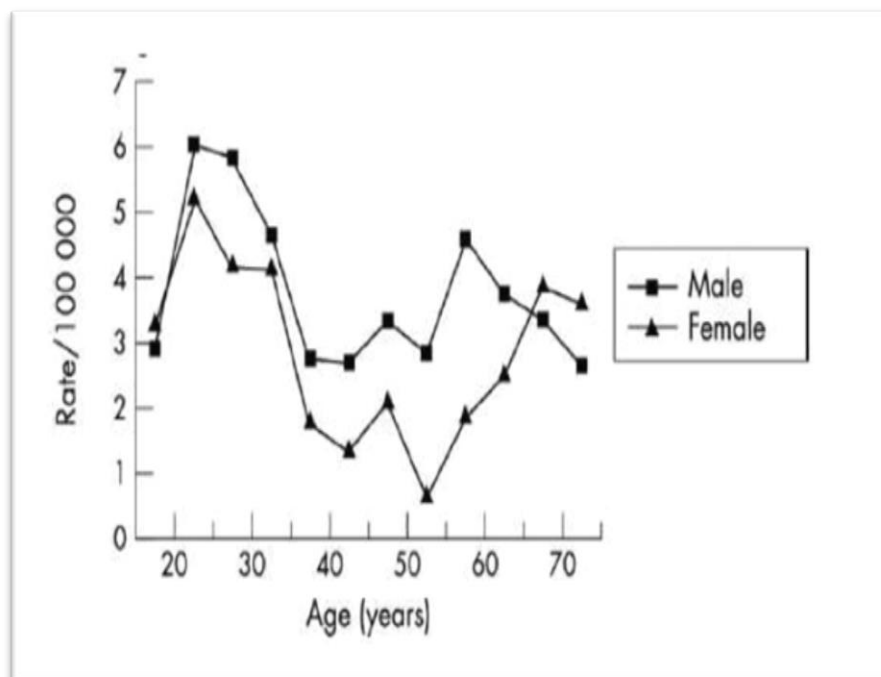


Figure 11 : Incidence du LH selon l'âge et le sexe en Ecosse (**Morris et al., 2002**).

II.3-Etiologie

Les causes du LH demeurent inconnues (**Bélanger, 2000**), cependant différents facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue de cette maladie ont été identifiés:

- **Âge:** les personnes âgées de 15 à 40 ans, ou de plus de 55 ans ont un risque plus élevé de développer la maladie.
- **Antécédents familiaux:** néoplasie familiale (**Pang et al., 2008 ; Soumoy et al., 1998**).
- **Sexe :** les hommes sont légèrement plus touchés que les femmes.

Infection par le virus **d'Epstein-Barr EBV**: elle augmente le risque de développer la maladie (**Hjalgrim et al., 2003**).

- Les antigènes **LMP-1** et **-2** (Latent Membrane Protein), **EBERs** (Epstein–Barr Encoded RNAs), et **EBNA 1** (Epstein–Barr Nuclear Antigene 1) sont retrouvés dans 30-50% des tumeurs (**Gobbi et al., 2013**).
- Les patients portant le marqueur **HLA-A*01** sont plus à risque de développer un lymphome de Hodgkin associé à l'EBV tandis que le marqueur **HLA-A*02** serait protecteur (**Niens, 2007**).
- **Insuffisance immunitaire:** infection VIH (**Colonna et al., 1994**).
- Le reste des lymphomes de Hodgkin pourraient être liés à un agent infectieux non encore identifié (**Gobbi et al., 2013**).

II.4-Diagnostic

Le diagnostic de lymphome de Hodgkin est le plus souvent évoqué devant un tableau de poly-adénopathies superficielles qui sont par ailleurs asymptomatiques. Elle est révélée par une ou des adénopathies indolores, molles, et localisées au niveau cervical ou sus claviculaire dans 80% des cas et de manière fortuite dans 10% des cas. Par exemple lors de la découverte d'un élargissement du médiastin au décours d'une radiographie du thorax ou à l'occasion de signes compressifs (toux, dyspnée, douleurs). Enfin dans 10 à 20% des cas, la maladie est révélée par des signes généraux, tels que la fièvre, un amaigrissement, des sueurs nocturnes ou un prurit (**Fermé et Reman, 2004**).

Un bilan d'extension de la maladie est ensuite réalisé, en effectuant divers examens :

- Une numération sanguine, pouvant montrer une diminution des lymphocytes, une éosinophilie ou une anémie,
- Une analyse de la vitesse de sédimentation des cellules sanguines, pouvant dans ce cas être accélérée,
- Une radiographie du thorax, ainsi qu'une échographie du thorax et de la partie supérieure de l'abdomen permettant de préciser les lésions thoraciques et détecter les atteintes ganglionnaires médiastinales et pulmonaires invisibles sur la radiographie,
- une scintigraphie abdominale, de la rate et du foie.

II.5-Les stades de progression

Le bilan d'extension pratiqué va permettre de confronter la hiérarchie des stades de progression des lymphomes Hodgkiniens qui définit par la classification d'Ann-Arbor. Elle est basée sur la distribution du lymphome, notamment le nombre de sites impliqués, l'existence ou non de site extra-nodal et la survenue du symptôme constitutionnel B (**Tableau 5**).

Stade de la classification	Définition du stade
I	Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire
II	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin présente un seul territoire, les ganglions hilaires sont comptés des deux côtés.
III	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme.
IV	Atteinte de certains organes viscéraux : foie, cœur, poumon, tube digestif, moelle, os, ou système nerveux.
Signes généraux	
A	Aucun des signes ci-dessous
B	Au moins l'un des signes ci-dessous - perte de poids inexpliquée supérieure à ou égale à 10% du poids du corps dans les six mois précédents. - Fièvre inexpliquée supérieure à 38°C au moins 7 jours. - Sueurs nocturnes profuses.

Tableau 5 : Classification d'Ann Arbor (Drouet *et al.*, 2010).

Le taux de survie varie selon le stade d'avancement de la maladie, et un certain nombre d'éléments clinico-biologiques est associé à une faible espérance de survie (tableaux 6 et 7).

Stade	Taux de survie après 5 ans
I	90% environ
II	90% environ
III	80% environ
IV	65% environ

Tableau 6 : Taux de survie associé au lymphome de Hodgkin en fonction du stade (American Cancer Society, Cancer facts and figures, 2006).

Facteurs associés à un pronostic défavorable
Stade IV de la maladie
Age supérieur à 45 ans
Sexe masculin
Nombre élevé de leucocytes (>15000/ μ l)
Nombre d'hématies bas (hémoglobine < 10,5mg/dl)
Nombre de lymphocytes bas (<600/ μ l)
Taux sanguin d'albumine bas (<4mg/dl)

Tableau 7: Liste des facteurs associés à un pronostic défavorable pour le lymphome de Hodgkin (**American Cancer Society, Cancer facts and figures, 2006**).

II.6-Dérégulation des voies de signalisation cellulaire

Plusieurs voies de signalisation cellulaires sont dérégulées dans les cellules RS (**Smith *et al.*, 2012**). Un des mécanismes majeurs dans la pathogénicité de ces cellules est l'activation de la voie NF- κ B à la fois par la voie classique (canonique), et par la voie alternative (non-canonique).

La voie NF- κ B est activée habituellement par des cytokines ou la présence d'organismes pathogènes. Ces facteurs pro-inflammatoires en stimulant la voie NF- κ B, entraînent la prolifération et la survie des cellules RS en augmentant l'expression des protéines régulatrices du cycle cellulaire cycline D2, et les protéines anti-apoptotiques comme A1, TRAF1 (TNFreceptor activating factor), bcl-xL (**Hinz *et al.*, 2001**).

Les facteurs de transcription NF- κ B interviennent dans de nombreux processus physiologiques tels que la réponse immune adaptative ou innée, la prolifération cellulaire, la mort cellulaire et l'inflammation. Depuis quelque année, des arguments biologiques et cliniques ont permis d'affirmer que la dérégulation de la voie du NF- κ B. C'était un mécanisme clef de la physio- pathogénie de plusieurs hémopathies lymphoïdes (Lymphome B diffus à grandes cellules, lymphome du MALT, lymphome T).

D'autres voies et facteurs de transcription ont été identifiées comme étant activées de façon constitutive, favorisant ainsi la prolifération des cellules RS. C'est le cas des voies PI3K-Akt (Dutton *et al.*, 2005), MEK/ERK (Zheng *et al.*, 2003), et d'autres récepteurs tyrosines kinases.

Toutes ces voies de signalisation interagissent et coopèrent dans la pathogenèse du LH (Küppers, 2009) et sont susceptibles d'être perturbées par l'EBV. Enfin, des mutations ou des amplifications des gènes contrôlant l'apoptose et régulant la croissance et la prolifération cellulaire sont fréquemment retrouvées. Elles impliquent principalement les deux voies de signalisation JAK-STAT et NF- κ B. Ainsi, ont été mis en évidence des mutations faux sens du gène I κ B α , inhibiteur de NF- κ B, ou des amplifications de REL. Plus récemment de fréquentes mutations ou délétions de TNFAIP3 codant pour A20, inhibiteur de NF- κ B, ont été identifiées parmi les cas non associés à l'EBV (Küppers, 2009) (Figure12).

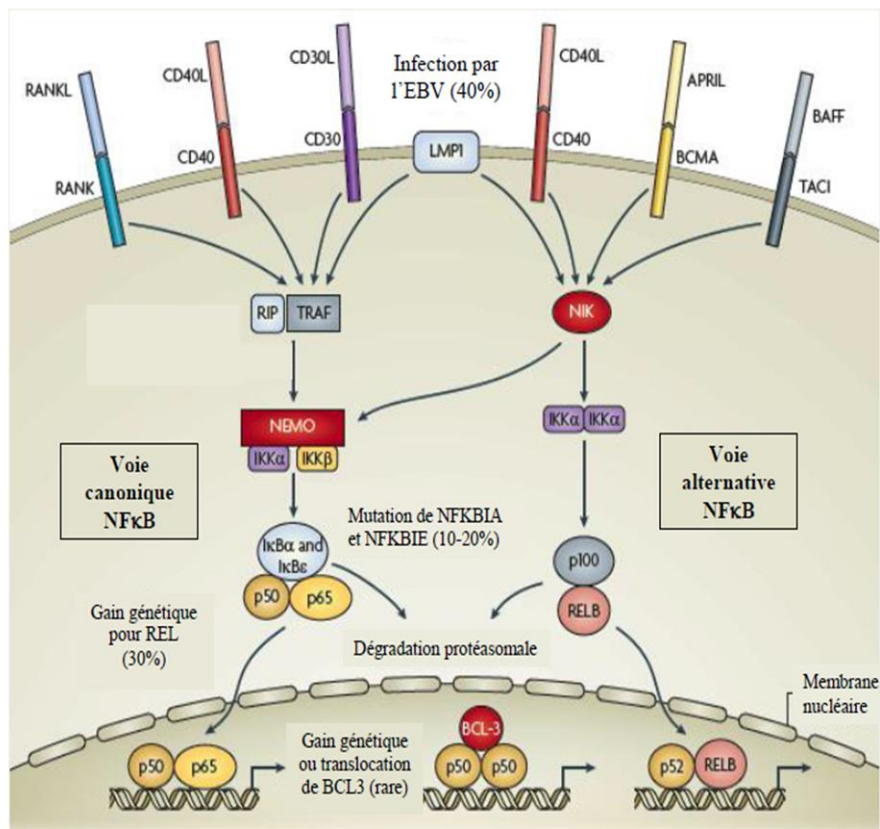


Figure 12 : NF- κ B dans les cellules de Reed-Sternberg (Küppers, 2009).

3^{ème} Partie : Lymphome gastro-intestinal

I/Rappel anatomique et histologique du tractus gastro-intestinal

Le tractus gastro-intestinal est responsable de la digestion principale des aliments, de l'absorption des produits digérés et de l'absorption des fluides sécrétés. Il comprend, l'estomac, l'intestin grêle (duodénum, jéjunum, iléon) et le gros intestin. Il est un tube musculaire tapissé à l'intérieur par un épithélium spécialisé, qui assure presque toute la longueur, des fonctions de sécrétion et d'absorption (**Delamarche, 2002**) (**Figure 13**).

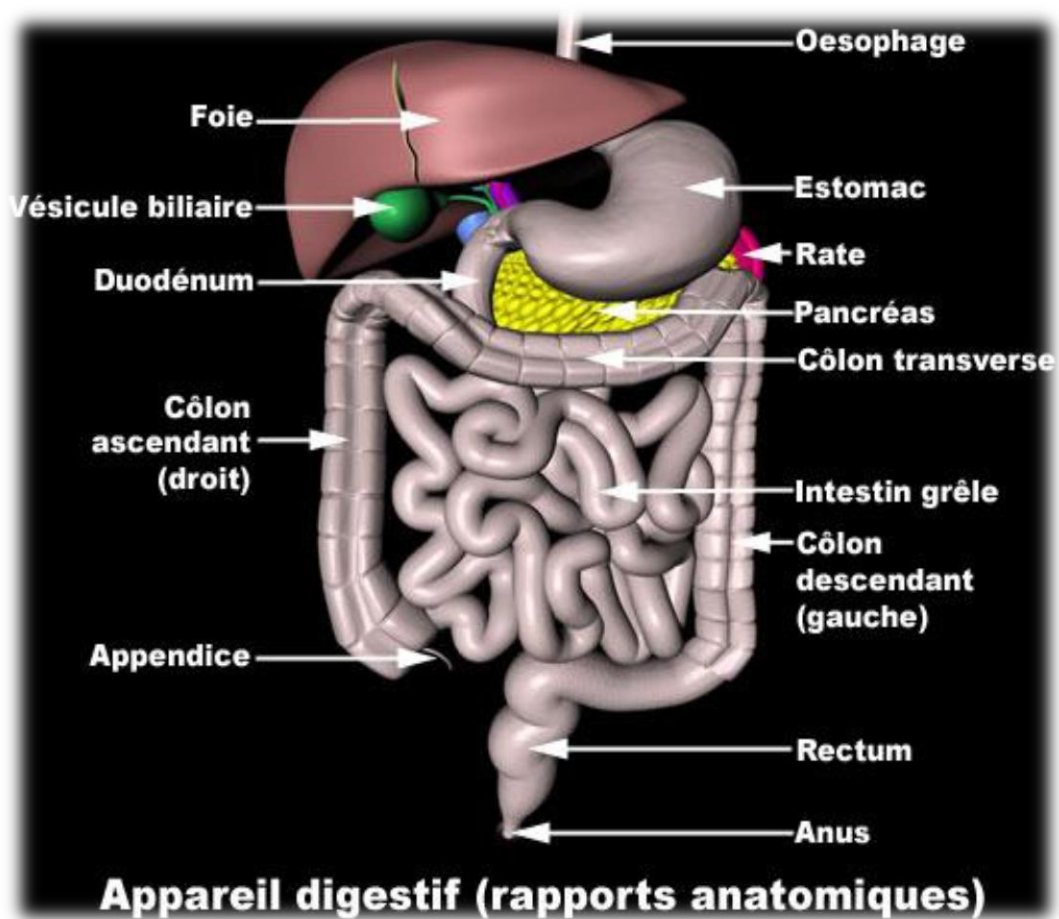


Figure 13 : Disposition générale de l'appareil digestif (**Delamarche, 2002**).

I.1-L'estomac

I.1.1-Anatomie descriptive de l'estomac

L'estomac est la portion du tube digestif en forme de poche, situé entre l'oesophage et le duodénum. A l'âge adulte il fait environ 15 cm de haut, contient 0,5 litre à vide, et peut contenir jusqu'à 4 litres. L'estomac est en rapport anatomique avec le foie (à droite), la rate (à gauche), le pancréas (en arrière), le diaphragme (en haut) et les intestins (en bas) (Sherwood, 2006 ; Marieb et Hoehn, 1999). Il présente une ouverture en haut, **le cardia** qui permet la jonction avec l'oesophage.

Le fundus de l'estomac ou grosse tubérosité est mince et moins épais que les autres parties. Il a une principale fonction sécrétrice et comporte des glandes gastriques sur un quart de son épaisseur. **L'antre**, reçoit ces produits avec les aliments, continuant la décomposition commencée plus haut. Sa musculature est beaucoup plus importante, ce qui fait que son action est beaucoup plus mécanique que sécrétoire (Kamina, 2004). La partie inférieure, **pylore**, comprend le muscle sphincter pylorique, qui permet la sortie cadencée du chyme gastrique dans le duodénum. Tout comme le cardia, un sphincter qui empêche le reflux du contenu duodénal vers l'estomac (Figure 14).

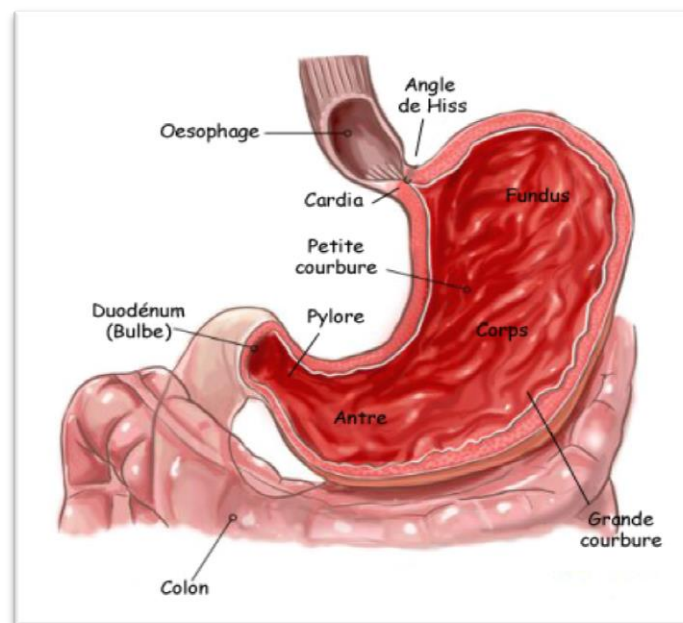


Figure 14 : Anatomie de l'estomac (Marieb et Hoehn, 1999).

I.1.2-Histologie de l'estomac

Comme toutes les parties du tube digestif, l'estomac a quatre tuniques qui sont constituées de l'extérieur vers l'intérieur par:

- ✓ **La séreuse** qui est formée de péritoine; elle recouvre la quasi-totalité de la surface de l'estomac et est constituée de trois couches musculaires (longitudinale, oblique et circulaire). (**Marieb et Hoehn, 1999**).
- ✓ **La musculuse**, faite de fibres longitudinales, circulaires et obliques. La contraction simultanée de ces muscles intervient dans la digestion mécanique des aliments.
- ✓ **La sous muqueuse** faite de tissu conjonctif riche en vaisseaux.
- ✓ **La muqueuse** contenant de nombreuses glandes. La muqueuse gastrique tapisse la totalité de la cavité de l'estomac. Elle est constituée par un épithélium de recouvrement dont la surface est parsemée de nombreuses cryptes glandulaires (**Marieb et Hoehn, 1999**). Le revêtement épithélial de la muqueuse de l'estomac est un épithélium simple entièrement constitué de cellules qui produisent un mucus protecteur. Ce revêtement lisse est parsemé de millions de cryptes de l'estomac. Celles-ci plongent jusqu'aux glandes gastriques qui secrètent le suc gastrique. Les cellules qui tapissent la paroi de l'estomac sont généralement semblables à celles de la muqueuse, mais les cellules qui forment les glandes gastriques varient selon les régions de l'estomac (**Figure 15**).

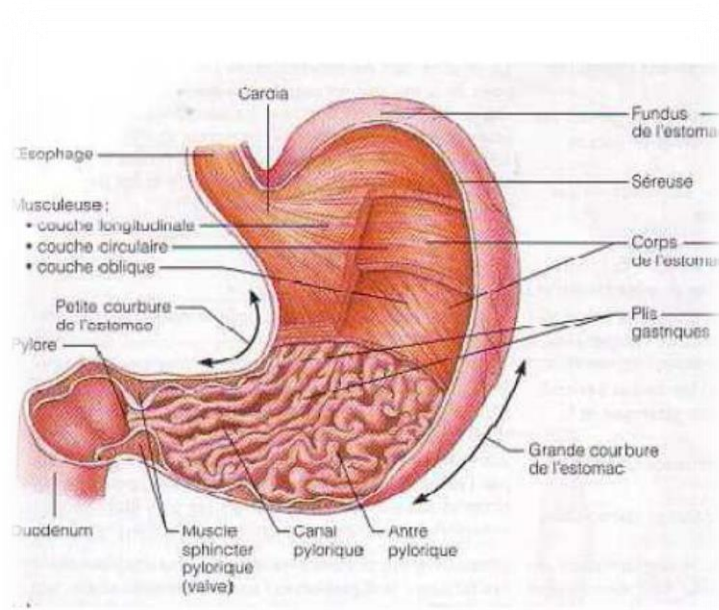


Figure 15 : Musculature de l'estomac (Marieb et Hoehn, 1999).

I.1.3-Rôles de l'estomac

Il joue plusieurs rôles :

- ✓ **Stérilise le bol alimentaire** : il détruit les microbes et empêche la prolifération de ceux-ci à l'intérieur de l'estomac.
- ✓ **Commence la digestion des protéines alimentaires**: Floculation des protéines, les protéines perdent une partie de leurs caractéristiques, destruction de la structure quaternaire, tertiaire voire secondaire. Les protéines sont alors sous forme d'un filament ce qui favorise, l'activité des enzymes peptidiques (Sherwood, 2006).
- ✓ **Active les enzymes protéolytiques** : Il provoque notamment l'activation des fragments protéolytiques, il transforme le pepsinogène inactif en pepsine active.
- ✓ **Ralentis le vidange gastrique**: Il déclenche le fonctionnement pylorique. En effet c'est lorsque le suc gastrique devient très acide à la fin de la digestion gastrique que le pylore commence son fonctionnement (Sherwood, 2006).
- ✓ **Facilite la dégradation des lipides** (émulsion) : Le Chlorure d'Hydrogène (HCl) contribue à la fragmentation des lipides, diminuant ainsi leur taille. De plus, l'estomac sécréterait une lipase qui commence la digestion des lipides (Marieb et Hoehn, 1999).

- ✓ **Stimule la sécrétion pancréatique**: en effet, c'est lorsque l'estomac atteint une certaine acidité que la sécrétion pancréatique est déclenchée (Sherwood, 2006).

I.2- L'intestin grêle

I.2.1-Anatomie descriptive de l'intestin

L'intestin grêle débute au pylore, limite distale de l'estomac, et se termine à la valvule iléo-caecale, limite proximale du gros intestin. Il se divise en trois parties qui sont : Le duodénum, le jéjunum et l'iléon (**Figure 16**).

L'intestin grêle présente des modifications architecturales de sa muqueuse et de sa sous-muqueuse destinées à en accroître la surface.

Muqueuse et sous-muqueuse forment un nombre considérable de replis. Ceux-ci sont plus marqués dans le jéjunum et disparaissent à la partie distale du grêle. La présence de villosités augmente également la surface de contact du tissu intestinal. Enfin, des glandes tubulaires ou cryptes s'étendent de la base de la villosité jusqu'à la musculaire muqueuse.

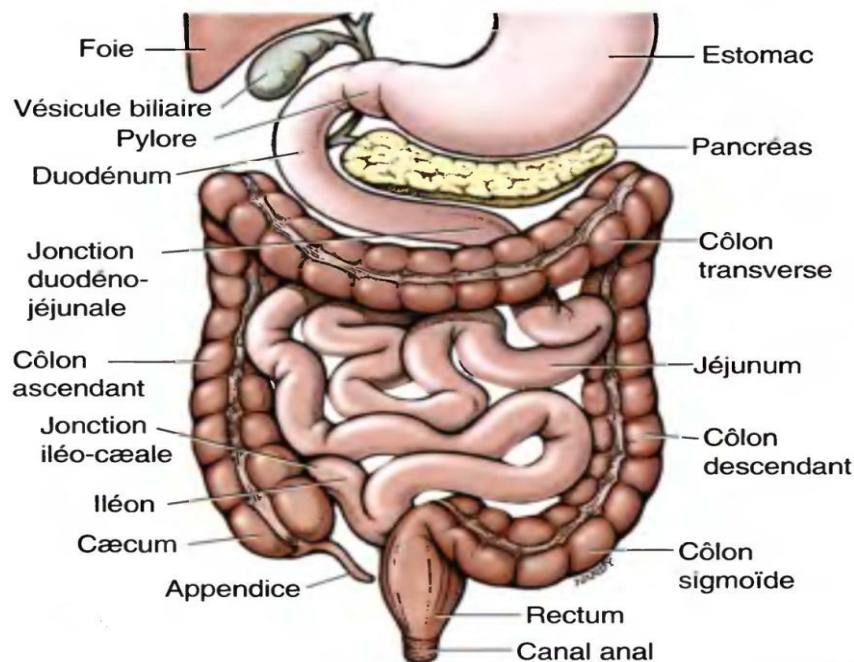


Figure 16 : Anatomie de l'intestin grêle (Barbara, 2010).

I.2.2-Histologie de l'intestin grêle

La paroi de l'intestin grêle comporte 4 tuniques, de l'intérieur de l'intestin vers l'extérieur: la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse ou adventice. La muqueuse et la sous muqueuse forment un nombre considérable de plis circulaires (valvules conniventes), de villosités et de microvillosités amplifiant ainsi la surface d'absorption qui peut atteindre un total de 200m² (Martin *et al.*, 2010).

❖ La muqueuse

La muqueuse de l'intestin grêle est formée par des hauts plis circulaires appelés les valvules conniventes (**Figure 17**) ; sur ces plis se trouvent les villosités qui sont des expansions de la muqueuse, digitiformes ou filiformes qui se projettent dans la lumière intestinale. Entre ces villosités, s'enfoncent les cryptes qui sont des invaginations tubulaires plus courtes que l'on appelle les cryptes ou glande de Lieberkühn (Ulrich, 2004).

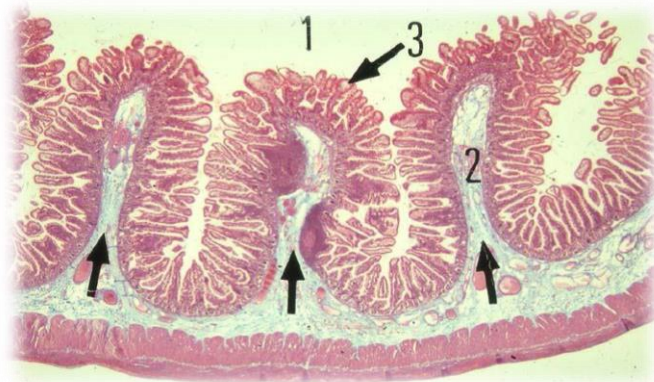


Figure 17 : La muqueuse de l'intestin grêle en coupe transversale (Leloup *et al.*, 2007). Nous localisons, en 1, la lumière d'un iléon, en 2, des replis intestinaux, ou valvules conniventes. En 3, un relief secondaire.

❖ La sous muqueuse

La sous-muqueuse est une trame conjonctive contenant de nombreux types cellulaires. On y trouve en particulier des lymphocytes, des plasmocytes, des mastocytes, des éosinophiles, des macrophages et des fibroblastes. On y trouve aussi de nombreuses cellules ganglionnaires et des fibres nerveuses (plexus de Meissner), ainsi que des structures vasculaires et lymphatiques.

Au niveau du duodénum elle contient des glandes muqueuses tubuleuses composées appelées « glandes de Brunner » (**Figure 18**).

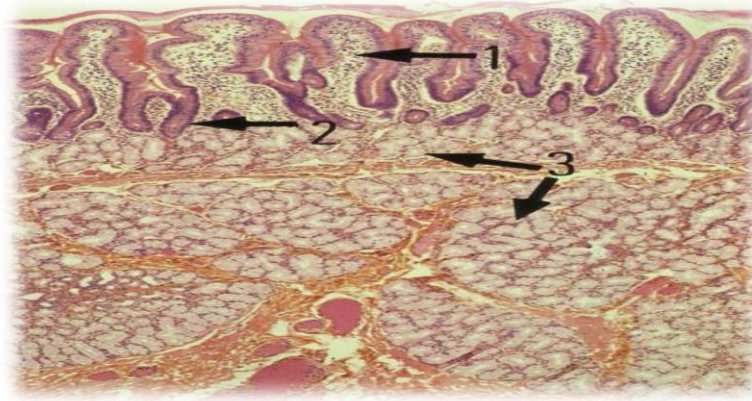


Figure 18 : Les glandes de Brunner (**Leloup et al., 2007**).

❖ *La musculuse*

La musculuse est composée de deux couches de fibres musculaires longitudinales (externes) et circulaires (internes) (**Turnbull et al., 1997**).

❖ *L'adventice*

Est la tunique conjonctive externe, c'est une couche de cellules mésothéliales provenant du péritoine viscéral en forme de séreuse.

❖ *Le tissu lymphoïde de l'intestin grêle*

Au niveau de l'extrémité distale de l'iléon, les replis de la muqueuse de l'intestin grêle diminuent de plus en plus. Une particularité de l'iléon est la présence de nombreux follicules lymphoïdes, qui sont le plus petit niveau des ganglions lymphatiques, dont la mission est de rendre inoffensifs les agents pathogènes présents. Ces nombreux follicules lymphoïdes sont désignés sous le nom de plaques de Peyer (PP) (**Menche , 2006**) (**Figure 19**).

Le peuplement de la muqueuse intestinale en lymphocytes effecteurs est en grande partie initié dans les PP par les antigènes intra-luminaux (**Figure 20**).

Les particularités anatomiques de ces formations lymphoïdes expliquent leur rôle important dans l'initiation des réponses immunitaires intestinales (**Duerkop *et al.*, 2009**). Les PP sont constituées d'un nombre variable de follicules B (20-300) contenant un centre germinatif où s'activent et prolifèrent les lymphocytes B. Ceux-ci sont séparés par des zones inter-folliculaires spécialisées dans la sensibilisation des LT et sont surmontés par le dôme, riche à la fois en lymphocytes B et T et en macrophages. La région du dôme, dépourvue de villosités, fait directement saillie dans la lumière intestinale. Elle est recouverte par un épithélium spécialisé qui favorise l'entrée des antigènes (**Neutra *et al.*, 1996**).

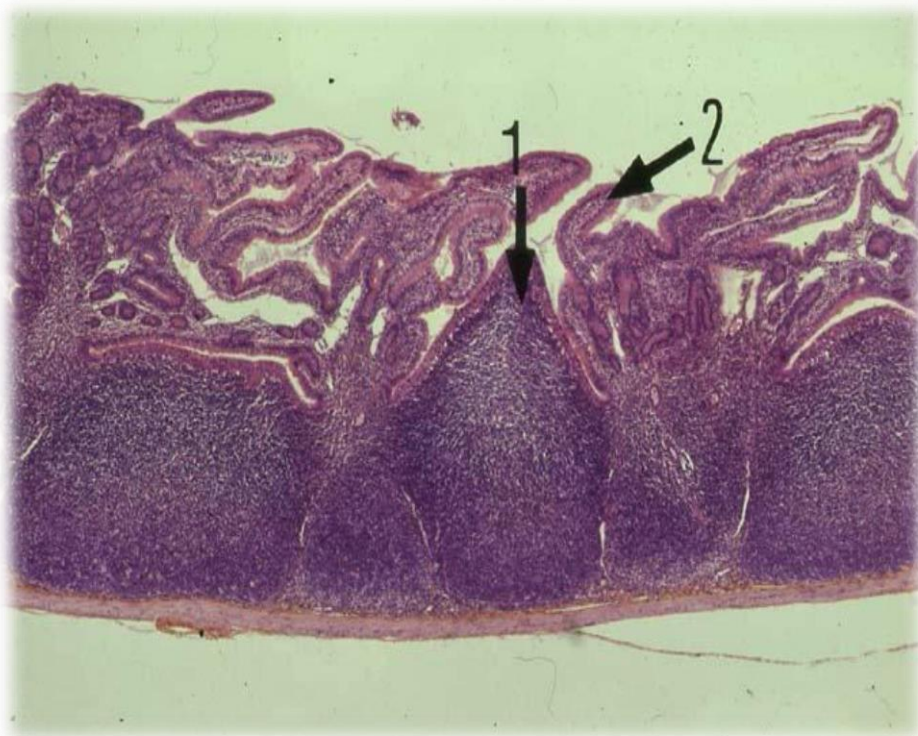


Figure 19 : L'image d'une plaque de payer (**Leloup *et al.*, 2007**).

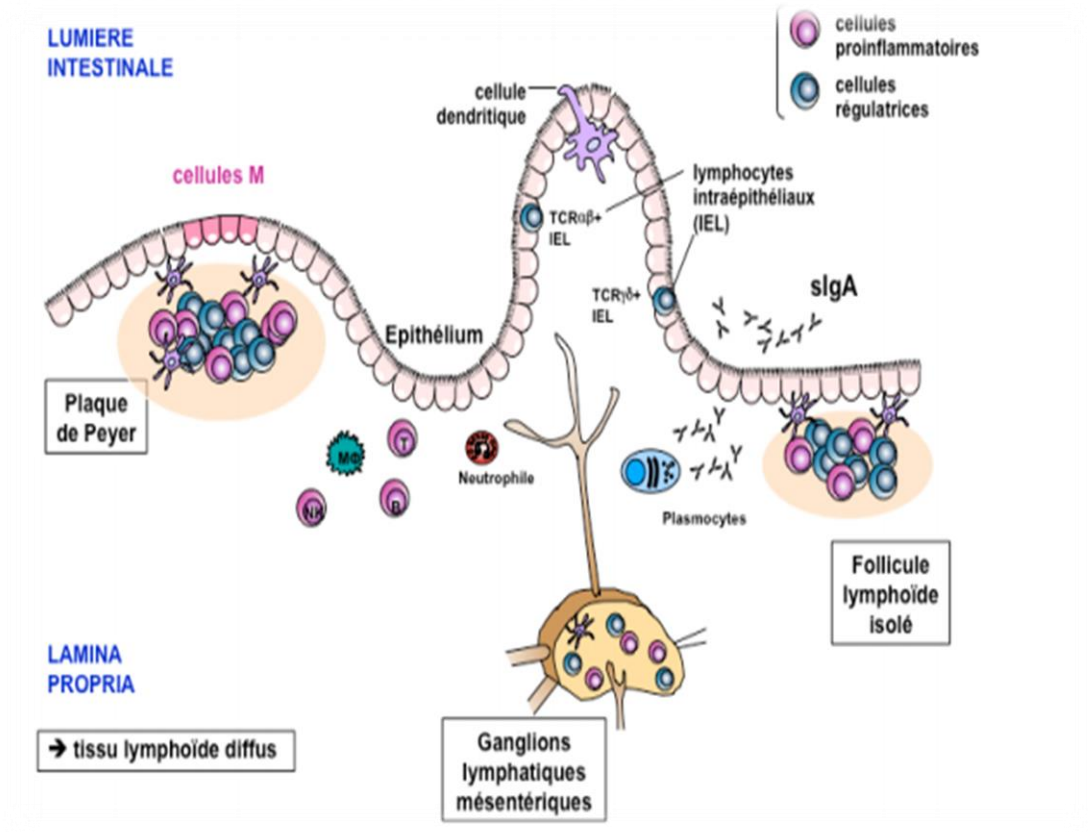


Figure 20: Organisation du système lymphoïde associé à l'intestin (Neutra *et al.*, 1996).

II/ Les lymphomes gastro-intestinaux

II.1-Définition

Les lymphomes primitifs du tube digestif sont des lymphomes non-hodgkiniens, issus par définition du MALT (Mucosa Associated Lymphoid Tissue), et regroupent différentes entités anatomo-cliniques qu'il convient de bien connaître, car leur origine cellulaire et leur présentation clinique, conditionnent leur évolution et leur traitement. Au niveau du tractus gastro-intestinal, on retrouve essentiellement des lymphomes B. Ceux-ci sont constitués de proliférations lymphocytaires à petites ou grandes cellules. Les premières sont d'évolution indolente et dites de faible degré de malignité et les secondes spontanément plus agressives et dites de haut degré de malignité (**Isaacson, 2005; Ruskone-Fourmestraux et al., 2011**).

II.2-Epidémiologie

Bien que les lymphomes concernent principalement les ganglions lymphatiques, la rate et la moelle osseuse, les lymphomes non hodgkiniens extra-ganglionnaires comptent pour 24 à 29% de tous les lymphomes aux Etats-Unis, le Canada et Taïwan, 36-44% en Israël, au Danemark, aux Pays-Bas, et le Liban, et 48% en Italie (**Zucca et Cavalli, 2000**).

Les lymphomes gastro-intestinaux, constituent approximativement 36% des lymphomes non hodgkiniens extra-ganglionnaires, 3 % de toutes les tumeurs gastriques, 8% de tous les lymphomes et 50 % des lymphomes digestifs (**Gurney et al., 1999**).

La prévalence des lymphomes gastro-intestinaux varie en fonction de la localisation des tumeurs avec les plus hauts pourcentages pour l'estomac (55-65%), et une diminution de la fréquence au fur et à mesure que l'on rapproche de la partie distale de l'intestin : de 25 à 35% pour l'intestin grêle, de 10 à 15% pour le colon (**Wu et al., 2009**).

5 à 10 % des tumeurs gastriques et 30 à 50% des tumeurs du grêle ont une origine lymphoïde. Ces pourcentages sont nettement supérieurs à ceux observés au niveau de l'œsophage et du côlon où la prévalence est inférieure à 1% (**Hamilton et Aaltonen, 2000**).

Les données des registres de cancers de 14 pays ont rapporté une incidence de survenue des lymphomes de l'estomac, du grêle et du côlon respectivement de 0,21, 0,16 et 0,08 pour 100 000 habitants.

Certaines études épidémiologiques ont démontré que cette incidence augmentait de 3 à 5 % par an (**Gurney *et al.*, 1999**). Ils s'observent à tout âge, surtout entre 40 et 60 ans, et deux fois plus souvent chez l'homme (**Lavergne-Slove *et al.*, 2005**).

II.3-Classifications anatomo-pathologiques

Les différents types de lymphomes primitifs du tube digestif ont été répertoriés par Isaacson (Isaacson, 1988 mais la dernière classification de l'OMS 2008 pour l'ensemble des LNH est la référence et le diagnostic doit être donné selon celle-ci (**Swerdlow *et al.*, 2008**)). Elle tient compte de l'origine cellulaire de la prolifération déterminée sur des critères morphologiques, immuno-histochimiques et de biologie moléculaire.

Il s'agit le plus souvent de lymphomes B (90 % des cas), rarement de lymphome T (10%) mais non moins intéressants sur le plan physiopathologique. Les lymphomes B sont constitués de prolifération de petites ou de grandes cellules. Ces dernières sont d'évolution spontanément plus agressive et dite de haut degré de malignité. Les proliférations à petites cellules peuvent poser un problème de classification et les études immuno-histochimiques et moléculaire y jouent un rôle essentiel. Dans l'intestin toutes les variétés de LNH peuvent se rencontrer.

Pour les lymphomes gastriques extra-ganglionnaires de la zone marginale du MALT (dits lymphomes gastriques du MALT), le score de Wotherspoon est parfois utilisé (**Wotherspoon *et al.*, 1993**); en revanche après éradication de *H.P* et pour le suivi, les résultats anatomopathologiques sont donnés selon le score du GELA (Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte) (**Copie-Bergman *et al.*, 2003**) (**Tableau 08**).

Cellules T	• Lymphomes associés ou non à une entéropathie= lymphomes de type intestinal de faible et haut degrés de malignité.

Tableau 08: Différents types histopathologiques de lymphomes digestifs selon Isaacson et équivalences dans la classification des lymphomes non hodgkiniens de l'OMS (2008).

II.4-Etiopathogénie

L'étiologie des lymphomes primitifs gastro-intestinaux (LGI) est inconnue, mais des facteurs prédisposant ont été individualisés. Divers agents oncogènes sont probablement à l'origine des lymphomes. Ils sont susceptibles de toucher les lymphocytes B et T à divers stades de différenciation ou d'activation et il est probable que plusieurs évènements oncogènes soient nécessaires (**Ruskone-Fourmestreaux *et al.*, 2002**).

II.4.1- Les Facteurs de risques

II.4.1.a- L'infection chronique par l'*Helicobacter pylori* (HP)

La relative fréquence des lymphomes gastriques contraste avec l'absence de tissu lymphoïde organisé (ou MALT) au niveau de l'estomac normal. Plusieurs auteurs ont démontré que l'apparition du MALT au niveau de l'estomac était fréquente et pratiquement toujours observée chez les malades ayant une infection à *HP*, bactérie responsable de gastrite souvent asymptomatique (**Lavergne-Slove *et al.*, 2005**).

De nombreux travaux de recherche ont été consacrés à la mise en évidence de facteurs de virulence ou de marqueurs génétiques mais peu d'études ont inclus des souches de l'*HP* associées au lymphome gastrique du MALT (**Bigard, 1999**).

Les souches de *H.P* associées au lymphome gastrique du MALT partagent vraisemblablement des regroupements de gènes communs. Cette hypothèse a été récemment confortée par les résultats obtenus par génomique comparative (**Lehours et al., 2005**).

Les données récentes obtenues par génomique comparative ne permettent pas encore de comprendre les mécanismes physiopathologiques de ces souches particulières mais incitent très fortement à évaluer le contenu génétique de ces souches dans sa globalité. C'est dans cette perspective qu'est entrepris le séquençage complet du génome d'une souche à l'origine de lymphome gastrique du MALT de faible grade de malignité afin de pouvoir comparer aux génomes déjà publiés de souches de l'*HP* provenant d'autres maladies (**Lehours et al., 2005**).

➤ **Relation entre l'*HP* et le lymphome gastrique**

Les liens entre l'*HP* et les lymphomes gastriques ont été établis sur des arguments d'ordre épidémiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques (**Lavergne-Slove et al., 2005**).

Des travaux épidémiologiques ont mis en évidence l'existence d'une relation entre la prévalence de la gastrite à *HP* et celle des lymphomes de l'estomac. Une étude cas témoins de cohortes faite par Parsonnet et al. a confirmé le lien étroit entre l'infection à *HP* et le lymphome gastrique quelque soit son grade de malignité histologique. En cas d'infection antérieure ou présente à *HP*, le risque relatif de survenue d'un lymphome gastrique est de 6,3 (**Jean-Charles, 2008**). De plus les auteurs montraient que 88 % des patients possédaient des anticorps anti-*HP* dans des sérums collectés quinze ans avant le diagnostic du lymphome ce qui indiquait clairement que l'infection à *HP* précédait l'apparition du lymphome gastrique du MALT (**Jean-Charles, 2008**).

Des études anatomopathologiques ont démontré que les lymphomes gastriques du MALT étaient associés dans 92 à 97% des cas à une gastrite chronique à *HP* (**Lehours et al., 2005**).

Les données thérapeutiques récentes ont apporté des arguments supplémentaires en faveur de la responsabilité de l'*HP* dans l'apparition des lymphomes gastriques de faible grade de malignité. J-C Delchier a montré que l'infection à *HP* est présente dans 80% des cas et son éradication aboutit dans 75% des cas à la régression des lésions tumorales et de la prolifération clonale même si en général il persiste des cellules monoclonales après traitement anti-*HP* (Jean-Charles, 2008).

➤ **Mécanisme physiopathologique**

Le mécanisme d'action de l'*HP* a récemment été étudié *in vitro*. La prolifération de cellules lymphomateuses B gastriques est stimulée par des cytokines libérées par des cellules T activées, spécifiques de la souche de l'*HP* et non par la bactérie elle-même. Cette réponse n'est expérimentalement reproduite qu'avec des cellules de lymphome gastrique du MALT de faible grade de malignité. Seuls les lymphocytes T d'origine gastrique sont capables d'induire cette prolifération. En réponse à l'antigène de l'*HP*, les lymphocytes B et T sont recrutés pour former le MALT acquis dans l'estomac (Lavergne-Slove *et al.*, 2005).

Les résultats des travaux de biologie moléculaire suggèrent que la réponse inflammatoire de l'infection à *HP* et ses conséquences à long terme sont responsables d'une altération de l'acide désoxyribonucléique (ADN).

En se basant sur ses observations et les travaux de biologie moléculaire, ISAACSON a proposé un schéma hypothétique de la pathogénie des lymphomes gastriques du MALT (**Figure 21**).

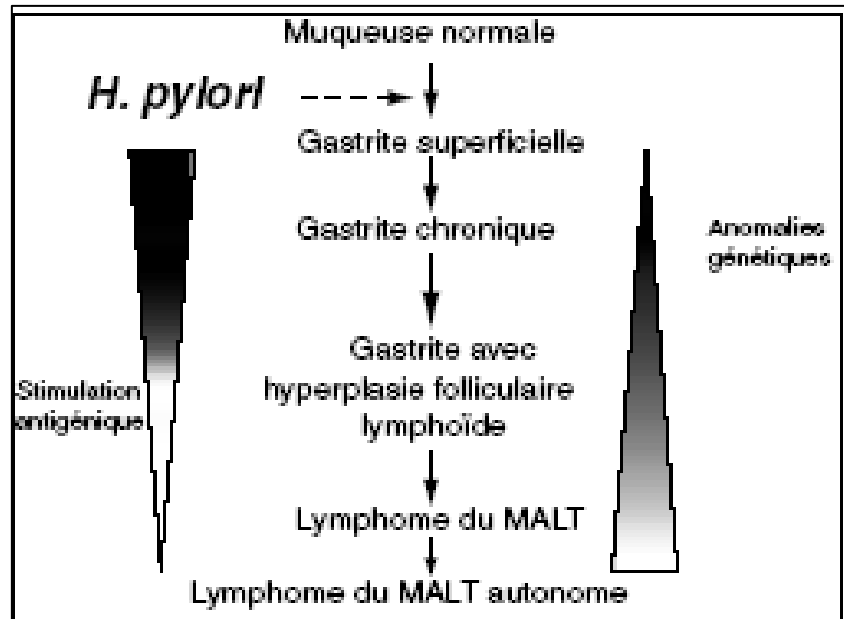


Figure 21: Cascade hypothétique d'apparition du lymphome du MALT au niveau de la muqueuse gastrique après infection à *HP* (Lehours *et al.*, 2005).

II.4.1.b-La maladie coeliaque et autres entéropathies chroniques

Parmi les patients porteurs d'une maladie coeliaque de l'adulte, 14% développent une tumeur maligne au cours de leur évolution. Cette tumeur est le plus souvent digestive se traduit par le lymphome T du grêle (Houdent *et al.*, 1999).

II.4.1.c-Autres facteurs de risque

- ✓ Hyperplasie folliculaire extensive de l'intestin grêle sans déficit en Immunoglobuline associé.
- ✓ Rectocolite ulcéro-hémorragique (RCH)
- ✓ Maladie de Crohn

II.4.2-Désordres immunitaires

II.4.2.a- Déficits immunitaires primaires

- ✓ Syndrome de lymphoprolifération lié au chromosome X avec augmentation des Ig M
- ✓ Syndrome de Wiskott-Aldrich
- ✓ Déficit immunitaire combiné

II.4.2.b-Déficits immunitaires acquis

-**Chez les transplantés** : Les LNH surviennent chez 1,2% des sujets transplantés. Le risque de lymphoprolifération est variable selon l'organe greffé. Cette genèse est souvent due au traitement immunosuppresseur. La régression de certains LNH peut être obtenue par la simple diminution ou l'arrêt du traitement immunosuppresseur (**Berger et Delecluse, 1993**).

-**VIH** : Le risque relatif de LNH est 60 à 200 fois supérieur chez le sujet VIH positif comparé à la population générale. Il représente la plus fréquente des hémopathies malignes des sujets séropositifs. Ce risque semble multifactoriel incluant les propriétés transformantes du virus lui-même, le degré d'immunodépression, le dérèglement des cytokines résultant de l'affection et surtout les infections opportunistes lymphotropes (Epstein-Barr virus (EBV) et Human herpes virus 8 (HHV8)).

-Les maladies auto-immunes

- ✓ Lupus érythémateux disséminé,
- ✓ Polyarthrite rhumatoïde,
- ✓ Syndrome de Sjögren,
- ✓ Sarcoïdose (**Berger et Delecluse, 1993**).

II.4.2.c-Virus

- ✓ Epstein Barr : Son intervention est fréquente dans les lymphomes de Burkitt, souvent de localisation intestinale ou mésentérique et survenant chez le sujet jeune. Il semble être le plus incriminé dans la lymphomagenèse de la forme endémique de ce lymphome (**Znati, 2006**).
- ✓ HTLV1 (Humain T-cell Lymphocytic Virus) : Certains lymphomes T intestinaux sont associés à des stigmates d'infection par le virus HTLV1, mais plus fréquemment au Japon, aux Caraïbes ou en Afrique noire qu'en Europe (**Lavergne-Slove et al., 2005**).

II.4.2.d-Autres facteurs

- ✓ Radiations (radiothérapie),
- ✓ Certains solvants tels que le chloramphénicol et l'acide phénoxyacétique,
- ✓ Pesticides et herbicides (**Diebolda et al., 2008**).

II.5-Aspects anatomopathologiques

Les LPGI prennent leur origine à partir des lymphocytes B ou T. Les lymphomes B prédominent nettement (90 %) et les lymphomes T (10 %) sont plus rares mais non moins intéressants sur le plan physiopathologique (**Lavergne-Slove *et al.*, 2005**).

II.5.1-Lymphomes gastro-intestinaux B (LGIB)

Les deux principales variétés de LPGI sont Les lymphomes à petites cellules d'une part et les lymphomes à grandes cellules d'autre part.

La prolifération lymphomateuse à petites cellules donne naissance aux lymphomes de bas grade de malignité du MALT car ils évoluent lentement et restent longtemps localisés, l'autre type de lymphome est constitué de grandes cellules généralement centroblastiques, à noyaux arrondis non clivés, plus rarement immunoblastiques, donnant naissance aux lymphomes de haut grade de malignité, d'évolution spontanément agressive.

En effet, cette prolifération de grandes cellules est parfois associée à un composant de petites cellules, ce qui laisse à penser que les LPGI de bas grade de malignité, peuvent évoluer vers des lymphomes de haut grade de malignité, comme cela a été démontré pour les LNH ganglionnaires.

II.5.1.a- Lymphome de la zone marginale du MALT

Ce sont les plus fréquents des lymphomes digestifs. Il siège essentiellement au niveau gastrique alors localisé et exceptionnellement au niveau intestinal (4% des localisations intestinales). Couramment désigné «lymphome de type MALT» ou «lymphome du MALT» et initialement décrit par Isaacson, on le dénomme selon la nouvelle classification générale des lymphomes de l'OMS de 2001 «Lymphome de la zone marginale du MALT» (**Diebolda *et al.*, 2008**).

Ø Macroscopie

La tumeur est unique dans 70% des cas (**Rooney et Dogan, 2004**). Les lésions multiples sont toujours séparées par des segments de muqueuse normale. Elles peuvent être échelonnées sur le grêle ou sur l'ensemble du tube digestif. Plus fréquemment, il s'agit d'une ulcération entourée d'un bourrelet irrégulier.

Ø Histologie

Les caractères histologiques sont stéréotypés associant une infiltration du chorion par des cellules lymphoïdes de petite taille, des lésions lympho-épithéliales et une hyperplasie lymphoïde folliculaire (**Hala et al., 2005**) :

- ✓ Les cellules tumorales : il s'agit d'une population cellulaire lymphoïde dense, faite de cellules de taille petite ou moyenne, les plus caractéristiques prenant l'aspect de centrocytes et appelées «centrocytes-like».
- ✓ Les plasmocytoses: Elles ont souvent présents dans la zone superficielle du chorion et sont le plus souvent réactionnels, polytypiques, parfois monotypiques, exprimant la même chaîne légère d'immunoglobulines que la prolifération lymphoïde à petites cellules, traduisant dans ce cas une différenciation plasmocytaire de la prolifération tumorale.
- ✓ Les lésions lympho-épithéliales (LLE) : Elles sont définies par une infiltration et une destruction de l'épithélium des glandes et /ou des cryptes par les cellules tumorales. Elles s'associent à des anomalies épithéliales, avec un épithélium dégénératif, éosinophile, en partie détruit. Elles reproduisent la structure lympho-épithéliale du dôme.
- ✓ L'hyperplasie folliculaire lymphoïde (HFL) est constante, facile à reconnaître quand les centres germinatifs sont volumineux, plus difficile à mettre en évidence quand ils sont colonisés et plus ou moins détruits par les cellules lymphoïdes tumorales.
- ✓ Des cellules blastiques à type de centroblastes ou d'immunoblastes sont souvent présentes en petit nombre (**Figure 22**).

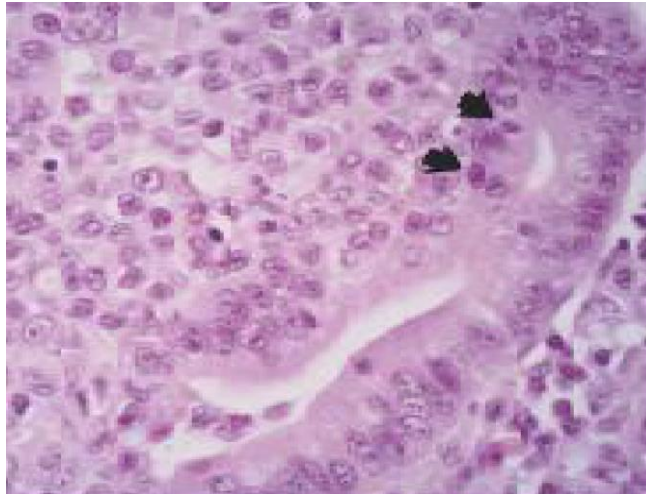


Figure 22: lymphome de la zone marginale du MALT : les petites cellules dites centrocytes-like infiltrant l'épithélium des glandes pour former des lésions Lymphoépithéliales. (HE x400) (**Kyung *et al.*, 2001**).

Ø Immunohistochimie (IHC)

L'étude immunohistochimique (IHC) démontre le phénotype B (CD20+, CD79a+) de la population tumorale, exprimant une Ig de surface le plus souvent de type IgM monotypique (rarement IgA ou IgG) retrouvée ou non dans la population plasmocytaire et l'absence d'expression de certains anticorps (CD5, CD10, CD23) (**Hala *et al.*, 2005**).

Ø Cytogénétique et biologie moléculaire

Les techniques de biologie moléculaire avec amplification génique (PCR) peuvent permettre la mise en évidence d'un réarrangement clonal du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines. Les cellules tumorales expriment des IgM avec restriction de la chaîne légère, typique du lymphome.

- ✓ La trisomie 3 : Elle est présente dans le lymphome du MALT, mais elle n'est pas spécifique.
- ✓ La translocation t (1;14) : elle a été décrite en 1992 par Wotherspoon qui a démontré la présence de t (1;14) dans le lymphome du MALT.
- ✓ La translocation t (11;18) : est trouvée dans environ 30% des lymphomes du MALT.

En 1997, Ott et al. trouvent que cette translocation était spécifique du lymphome du MALT de bas grade mais non des tumeurs de haut grade.

Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment retrouvées sont la trisomie 3 (50 à 60%) et translocation t (11;18) (20 à 50%) (**Nakamura et al., 2003**).

Ø Evolution

Les lymphomes de la zone marginale du MALT sont des lymphomes de bas grade de malignité, d'évolution indolente et généralement localisés. Ils peuvent se transformer en lymphome de haut grade de malignité lorsqu'il apparaît un ou plusieurs contingents de grandes cellules.

La fréquence de cette transformation en haut grade de malignité n'a jamais été clairement établie, mais plusieurs observations, grâce à leur suivi au long cours, semblent témoigner de cette possible évolution.

II.5.1.b-Maladie des chaînes légères alpha : immunoproliférative small intestinal disease

La maladie des chaînes légères alpha atteint surtout des sujets de 15 à 35 ans. Des études épidémiologie suggèrent le rôle majeur d'une stimulation locale intense et prolongée dans la survenue de la prolifération clonale de cellules B (**Hillman et al., 2007**).

Ø Macroscopie

L'aspect le plus fréquent est un épaissement global de la muqueuse avec disparition du plissement. Dans de rares cas, il existe des nodules multiples et plus rarement une véritable tumeur.

Ø Histologie

Selon les aspects cytologiques et architecturaux, les lésions sont classées en trois stades:

- ✓ Stade A : infiltrat dense homogène, limité à la muqueuse et fait de plasmocytes normaux et de villosités épaissies.
- ✓ Stade B : il est fait d'un infiltrat invasif de plasmocytes très dystrophiques et d'immunoblastes isolées ou en amas. L'atrophie villositaire est totale.

- ✓ Stade C : c'est un LNH immunoblastique formant des tumeurs circonscrites ou des infiltrats diffus.

Ces trois aspects sont successifs, mais parfois s'observent simultanément au sein d'un ou plusieurs segments du tube digestif.

Ø IHC

Les cellules lymphoïdes B synthétisent des immunoglobulines particulières par l'absence de chaînes légères et par la présence de chaînes lourdes alpha, anormalement courtes.

Ø Evolution

Deux formes cliniques principales correspondent à deux stades évolutifs :

- ✓ Au début, il s'agit d'un syndrome de malabsorption et d'une entéropathie exsudative ; une rémission complète clinique, histologique et immunologique de longue durée peut alors être obtenue par antibiothérapie orale.
- ✓ Dans 30% des cas, la maladie est révélée par un syndrome tumoral.

II.5.1.c-Lymphome B diffus à grandes cellules

Relativement fréquent par rapport aux autres formes, ils sont généralement localisés dans le siège gastrique ou intestinal (**Ruskone-Fourmestaux, 2004**).

Ø Macroscopie

L'aspect macroscopique réalise une ulcération parfois tumorale et obstructive au niveau intestinal (**Lavergne-Slove et al., 2005**).

Ø Histologie

La tumeur est constituée de cellules de grande taille, de type centroblastique ou immunoblastique avec de nombreuses mitoses (**Gaulard, 2006**) (**Figure 23**).

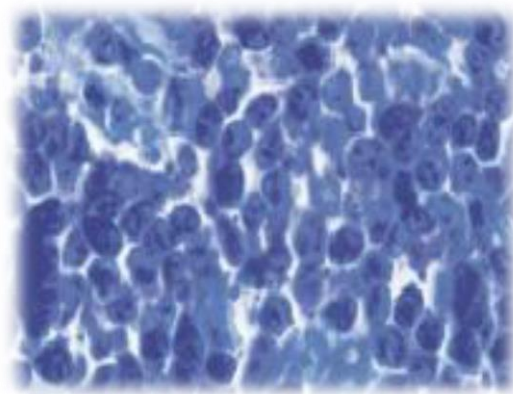


Figure 23 : Lymphome B diffus à grandes cellules : grandes cellules centroblastiques polymorphes (HE x400) (**Lavergne-Slove *et al.*, 2005**).

Ø IHC

Les caractères IHC sont les mêmes que les lymphomes de type MALT, on y met plus souvent en évidence une sécrétion intra cytoplasmique d'une immunoglobuline monotypique (**Gaulard, 2006**).

Ø Evolution

On distingue artificiellement deux types de lymphomes à grandes cellules. Le premier résulte d'une transformation probable d'un lymphome de la zone marginale du MALT lorsqu'il s'y associe un contingent lymphomateux à petites cellules, avec les LLE caractéristiques. L'autre correspond au lymphome à grandes cellules prenant naissance de novo et classé selon la nouvelle classification OMS en lymphome B diffus à grandes cellules.

II.5.1.b- Lymphome à cellules du manteau ou polypose lymphomateuse

Ils représentent moins de 10% des LPGI de type B. L'atteinte de l'intestin grêle, du colon et des ganglions mésentériques est quasi constante. Les localisations gastriques associées sont fréquentes (64% des cas). La maladie est souvent découverte à un stade avancé, avec une atteinte médullaire dans 2/3 des cas (**Romaguera *et al.*, 2003**).

Ø Macroscopie

Ce type de lymphome prenait l'aspect caractéristique d'une polypose lymphomateuse intestinale avec parfois une masse tumorale iléale associée (34%) (**Romaguera *et al.*, 2003**).

Ø Histologie

Les cellules tumorales sont de petite taille avec un noyau clivé, un cytoplasme peu abondant, parfois groupées en nodules, classiquement sans LLE (**Romaguera *et al.*, 2003**) (**Figure 24**).



Figure 24: Lymphome du manteau: présence de lymphocytes de petite taille (HE x100) (**Lavergne-Slove *et al.*, 2005**).

Ø IHC

L'IHC montre un phénotype caractéristique des cellules lymphomateuses : CD79a+, CD20+, CD5+ et cyclineD1+, CD10-, CD23-, elles expriment une immunoglobuline de surface de type IgM et IgD avec une restriction de chaîne légère généralement Kappa (**Romaguera *et al.*, 2003**).

Ø Cytogénétique et biologie moléculaire

Les études de biologie moléculaires ont montré les mêmes anomalies que celles observées dans les lymphomes ganglionnaires des cellules du manteau, un réarrangement fréquent du gène Bcl-1 dû à une translocation t(11;14) (q13;q32) et accompagné de l'hyper expression de la cyclineD1 impliquée dans le contrôle du cycle cellulaire (**Bassam *et al.*, 1995**) (**Figure 25**).

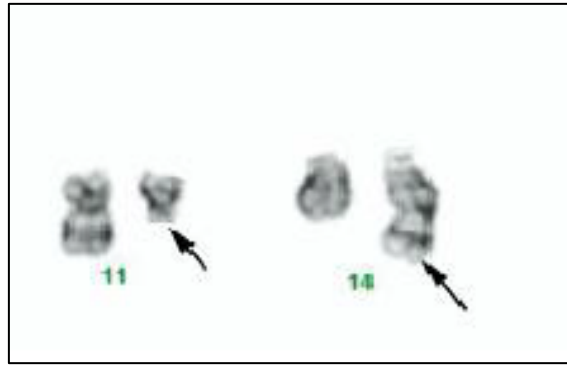


Figure 25 : Caryotype partiel montrant la t (11;14) (q13;q32) (**Bassam et al., 1995**).

II.5.1.e-Lymphome folliculaire

Le lymphome folliculaire primitif digestif n'est pas aussi rare qu'on le pensait (4% des lymphomes intestinaux) (**Lavergne-Slove et al., 2005**). De siège préférentiellement intestinal, en particulier duodénal. Il est le plus souvent localisé mais peut être disséminé sur le tube digestif avec également une atteinte médullaire (**Doyen et al., 2004**). Il possède les mêmes caractéristiques morphologiques et IHC que les lymphomes ganglionnaires équivalents.

Ø Macroscopie

L'aspect macroscopique est variable: infiltration sténosante, exophytique ou nodules blanchâtres ou aspect polypoïde (**Damaj et al., 2003**).

Ø Histologie

Il est constitué des cellules normalement présentes dans un centre germinatif (cellules centrofolliculaires), petites ou moyennes, centrocytiques et centroblastiques en proportions variées (**Damaj et al., 2003**).

Selon la classification de l'OMS, le lymphome folliculaire est gradé d'après la proportion de centroblastes, corrélée à l'évolution clinique. On distingue trois grades se basant sur le nombre absolu de centroblastes comptés dans dix follicules examinés au fort grossissement (**Doyen et al., 2004**).

- Le grade 1 comporte de 0 à 5 centroblastes par champ avec prédominance de petites cellules clivées ;
- Le grade 2 est mixte, il comporte de 6 à 15 centroblastes par champ ;

- Le grade 3 plus de 15 centroblastes par champ, avec prédominance des grandes cellules. Dans le grade 3a, des centrocytes sont encore présents, tandis que le grade 3b ne comporte que des nappes de centroblastes.

Ø IHC

Les cellules tumorales expriment CD20 et CD10 mais sont négatives au CD5 et au CD23 (**Doyen et al., 2004**).

Ø Cytogénétique et biologie moléculaire:

Les lymphomes folliculaires sont associés à une translocation t(14;18) qui dérègle l'expression de la protéine Bcl-2 et confère aux cellules lymphomateuses davantage de croissance en évitant leur disposition par le phénomène d'apoptose (**Moulin et al., 2002**).

La surexpression de Bcl-2 peut être observée même en l'absence de translocation t(14;18) (**Lavergne-Slove et al., 2005**).

Des réarrangements de Bcl6 sont trouvés dans 15 % des cas et des mutations siégeant dans la partie en 5' du Bcl6 dans 40 % des cas (**Lavergne-Slove et al., 2005**).

Ø Evolution

L'évolution est souvent indolente. La majorité des lymphomes folliculaires évoluent vers la transformation en lymphome diffus à grandes cellules B.

Le grade de malignité et le pronostic des lymphomes folliculaires dépendent des proportions des centrocytes et des centroblastes.

Les grades 1 et 2 ont la même évolution clinique, souvent indolente, alors que le grade 3 est une maladie plus agressive. Il est donc très important de différencier les grades 1 et 2 d'une part, et le grade 3 d'autre part (**Doyen et al., 2004 ; Lavergne-Slove et al., 2005**).

II.5.1.f-Lymphome de Burkitt

Les lymphomes de Burkitt, endémiques ou sporadiques, peuvent être observés typiquement dans la région iléo-cæcale chez l'enfant ou l'adulte jeune (**Degeorges et al., 2007**).

Ø Macroscopie

Il s'agit de tumeurs ou d'ulcérations sténosantes ou non.

Ø Histologie

Leur caractère histologique est défini par une infiltration monotone par des cellules de taille moyenne (10 à 20 microns environ de diamètre) dont les noyaux contiennent plusieurs nucléoles centraux (2 à 5), la chromatine est diffuse, un cytoplasme moyennement abondant, apparaît fortement basophile, avec parfois quelques vacuoles lipidiques visualisées plus aisément sur les empreintes cytologiques. Ces cellules sont associées à de nombreux macrophages à corps tangibles responsables de l'aspect caractéristique en ciel étoilé (**Figure 26**).

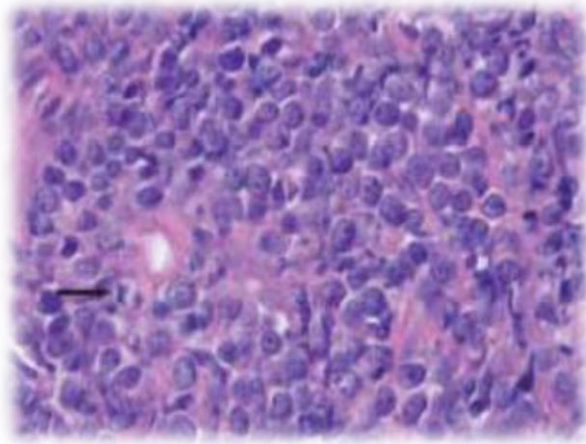


Figure 26 : Prolifération lymphoïde monomorphe de cellules de taille moyenne (HE x400) (**Leonidas *et al.*, 2003**).

Ø IHC

Les cellules tumorales expriment CD79a+, 20+, 10+, et Bcl6 positive mais Bcl 2 négative. L'indice de prolifération est très élevé 7 (**Lavergne-Slove *et al.*, 2005**).

Ø Cytogénétique et biologie moléculaire

Les lymphomes de Burkitt expriment une IgM. Les études cytogénétiques retrouvent un réarrangement clonal du gène de la chaîne lourde des immunoglobulines et une translocation t(8;14), t(2;8) ou t(8;22) impliquant le gène c-myc (**Leonidas *et al.*, 2003**).

II.5.2-Lymphomes gastro-intestinaux T

Les lymphomes digestifs de phénotype T représentent moins de 5% de l'ensemble des LPGI. Ils siègent presque tous au niveau de l'intestin grêle (jéjunum 80%) mais demeurent moins fréquents que les lymphomes B dans cette localisation. Les atteintes gastriques et coliques sont rares (10%) (**Lavergne-Slove *et al.*, 2005**).

Plusieurs types de lymphomes T ont été décrits:

II.5.2.a-Lymphomes T intestinaux associés à une entéropathie

Les lymphomes de l'intestin grêle associés à une entéropathie d'où la dénomination «Enteropathy Associated T-cell Lymphoma ou EATCL» ou «Enteropathy type T-cell Lymphoma ETL» sont Les premiers cas de lymphomes T intestinaux décrits. Cette entéropathie est le plus souvent associée à une atrophie villositaire identique à celle de la maladie coeliaque ou d'une jéjuno-iléite ulcéreuse.

Ø Macroscopie

L'ulcération tumorale est commune.

Ø Histologie

Les cellules tumorales sont de taille moyenne avec un noyau rond ou anguleux et un nucléole important dans la plupart des cas. Une quantité modérée de cytoplasme rose est habituellement présente. Il peut y avoir une très grande infiltration par des histiocytes et des éosinophiles cachant les cellules tumorales.

Ø IHC

Les cellules tumorales expriment le CD3 cytoplasmique, mais, bien qu'elles expriment des molécules cytotoxiques comme TiA-1; le CD8 et le CD4 sont habituellement négatifs.

Ø Cytogénétique et biologie moléculaire

La technique de PCR peut détecter la monoclonalité du TCR. Une examination prudente de la muqueuse adjacente révèle fréquemment un infiltrat de lymphocytes anormaux phénotypiquement avec un réarrangement monoclonal du TCR (**Sueoka *et al.*, 1998**).

Ø Evolution

L'évolution est globalement péjorative caractérisée par la très grande fréquence des rechutes locales. Le pronostic de ces lymphomes T paraît plus péjoratif que celui des LPTD de haut grade de phénotype B (**Lavergne-Slove *et al.*, 2005**).

II.5.2.b- Lymphomes T intestinaux sans entéropathie

Le second groupe de lymphomes T est celui qui survient sans entéropathie et associé à une réaction éosinophile (**Lavergne-Slove *et al.*, 2005**).

Ø Macroscopie

Les tumeurs, généralement du grêle, peuvent être multiples, parfois ulcérées et nécrosées.

Ø Histologie

Les cellules tumorales sont généralement de grande taille, parfois multinuclées, et il existe des polynucléaires éosinophiles au sein de l'infiltrat tumoral.

II.5.2.c- Autres types de lymphomes T

Lymphome T intestinal pléiomorphe à petites cellules de faible malignité ou lymphome T atteignant de façon diffuse l'intestin grêle, se rapprochant des IPSID. L'infiltrat, fait de lymphocytes T CD4+ de petite taille, est en règle parsemé de granulomes épithélioïdes, rattachés à une production d'interleukines (**Sueoka *et al.*, 1998**).

II.5.3-Les lymphomes associés à un déficit immunitaire

Ils ont les mêmes caractéristiques que les lymphomes ganglionnaires et sont liés à l'EBV. Ils peuvent être polymorphiques ou monomorphiques à grand cellules B. Leur problème diagnostique est de reconnaître le lymphome dans de petites biopsies faites sur une muqueuse inflammée et ulcérée. L'IHC et l'hybridation in situ de l'EBV sont utiles pour établir le diagnostic du lymphome (**Farrier *et al.*, 2004**).

- Au stade débutant de la maladie, il y a activation polyclonale des cellules B puis surviennent des lymphomes de Burkitt. L'EBV (virus Epstein Barr) est présent dans 50% des cas (**Berger *et al.*, 1993**).

- Au stade de déficit immunitaire important, surviennent des lymphomes B diffus à grandes cellules, généralement associés à l'EBV.

II.6-Diagnostic

Le diagnostic de lymphome est fait :

- ✓ Sur des biopsies endoscopiques, plus rarement lors d'une intervention chirurgicale en urgence pour hémorragie digestive ou occlusion (localisation grêlique) ;
- ✓ fixées dans du formol pour étude en morphologie immuno-histochimique et de biologie moléculaire ;
- ✓ la congélation n'est pas utile au diagnostic mais peut être recommandée de principe dans le cadre d'études protocolaires (**Kolve et al., 2000**).

Pour les formes gastriques la recherche de *H.P* est systématique :

- ☐ En histologie par coloration de Giemsa ou Crésyl Violet ;
- ✓ La culture avec étude de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques, souhaitable si elle est possible, est recommandée après échec d'un traitement de première ligne, par un laboratoire de référence après envoi sur milieu de transport Portagerm® en flacon isotherme à 4°C ;
- ✓ la sérologie est systématique en l'absence de *H.P* à l'histologie ;
- ✓ Le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 est utile pour affirmer la disparition de la bactérie après traitement antibiotique.

Le statut *H. pylori* positif est défini comme une histologie positive et/ou une sérologie positive (**Kolve et al., 2000**).

II.7-Bilan d'extension

Les LPGI sont dans plus de 70 % des cas localisés (**Fischbach et al., 2000**). Le bilan d'extension doit néanmoins être systématique à la recherche d'une atteinte ganglionnaire à distance ou viscérale associée. Les examens à effectuer sont les suivants: coloscopie, transit de la grêle, tomodensitométrie thoraco-abdominale, biopsie ostéomédullaire, échoendoscopie (EE) gastrique, LDH, bêta-2-microglobuline, examen ORL.

L'EE est un des éléments centraux du bilan. En effet, plusieurs études ont démontré la précision et la performance de l'EE pour le diagnostic et le staging des lymphomes gastriques (Caletti *et al.*, 1993).

Au terme de ce bilan, le lymphome peut être classé selon la classification d'Ann Arbor modifiée par Musshof (Tableau 9).

Stade I _E	Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif sans atteinte ganglionnaire.
Stade II _E	Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif et des ganglions régionaux sans atteinte extra-abdominale. Modification de Musshoff : stade II _{1E} = atteinte des seuls ganglions contigus ; stade II _{2E} = atteinte des ganglions régionaux non contigus.
Stade III _E	Atteinte localisée du tube digestif associée à une atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.
Stade IV	Atteinte d'un ou plusieurs organes extra-ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.

Tableau 9: Classification d'Ann Arbor modifiée par Musshoff (Musshof, 1997).

II.8-Traitement

II.8.1-Moyens thérapeutiques

II.8.1.a-Traitement de l'éradication de l'HP

La relation entre l'infection à *HP* et le lymphome gastrique de bas grade de malignité est maintenant clairement établie. Récemment, un effet anti-tumoral de l'éradication de l'infection à *HP* a été mis en évidence.

La prescription d'un traitement anti *HP* efficace est basée sur une trithérapie associant :

- ✓ Un anti sécrétoire: anti H₂ ou inhibiteur de la pompe à protons à double dose pendant deux semaines.

✓ 2 antibiotiques pendant 10 jours en deux prises:

- Amoxicilline: 2g/jour
- Clarithromycine: 1g/jour
- Métronidazole: 1g/jour

Le traitement anti sécrétoire est par la suite poursuivi pendant trois semaines. Il a été par ailleurs démontré par une collaboration GELD et l'équipe anglaise de Isaacson que la présence de la translocation t(11;18) (q21;q21) dans les cellules tumorales était liée à la résistance du lymphome à l'éradication de l'*HP*. Cette translocation est présente dans 30 % des lymphomes gastriques et conduit à un transcrit de fusion résultant de la juxtaposition de deux gènes: gène API2 sur le chromosome 11 et le gène MLT sur le chromosome 18 (**Fischbach, 2002**).

II.8.1.b-Chirurgie

Elle peut avoir plusieurs buts: le diagnostic, le bilan d'extension, la prévention ou le traitement des complications sous chimiothérapie, et enfin la réduction tumorale (**Steven et al., 2007**). Le rôle de la chirurgie curative s'est réduit avec le temps à celui de la prise en charge des complications (perforation, hémorragie) pouvant nécessiter une exérèse d'urgence de la lésion causale. En revanche, quel que soit le type de lymphome présent au niveau du tube digestif, il existe un consensus actuellement pour constater que la résection tumorale, dans le meilleur des cas n'améliore pas le pronostic des lymphomes par rapport à un traitement conservateur et dans le pire des cas, a un rôle péjoratif du fait des complications post-opératoires, notamment en cas d'exérèse incomplète et du fait du retard à la mise en route des traitements chimio ± radiothérapiques (**Jelic et al., 1994**).

II.8.1.c-Chimiothérapie

Elle est aujourd'hui l'arme thérapeutique essentielle des LNH de haut grade de malignité. Grâce à une intensification des chimiothérapies, les taux de survie ont été améliorés au cours de ces dernières années. Cet accroissement d'efficacité s'accompagne cependant inéluctablement d'un accroissement de leur toxicité. Dans les LNH de bas grade de malignité, malgré la multiplicité des protocoles proposés, la chimiothérapie ne semble pas modifier l'histoire naturelle de la maladie dont la médiane de survie se situe entre 8 et 11ans.

L'association nommée CHOP a été développée dans le milieu des années 1970, s'est avérée, dès le départ, supérieures aux autres associations type CVP (Cyclophosphamide – Oncovin – Prédnisone) ou MOPP (Métoclopramine – oncovin – Procarbasine – Prédnisone) ne contenant pas d'anthracyclines (**Han-Ting et al., 2000**).

II.8.1.d-Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 anti-CD20. Les régions constantes IgG1 sont d'origine humaine. Les régions variables d'origine murine se fixent avec une grande affinité à l'antigène CD20 présent à la surface de la plupart des cellules B normales et malignes. Cet anticorps chimérique est faiblement immunogène et peut être administré de façon répétitive (**Ruskone-Fourmestreaux, 2008**). Son mécanisme de cytotoxicité *in vivo* reste imparfaitement compris mais fait appel probablement à l'inhibition directe de la croissance cellulaire et à l'induction de l'apoptose médiées par la liaison de l'anticorps, et aux mécanismes de cytotoxicité dépendant du complément et de cytotoxicité cellulaire anticorps dépendante.

Le rituximab est administré d'ordinaire à raison de 375 mg/m² une fois par semaine durant 4 semaines. Il est très bien toléré, son administration peut le plus souvent être ambulatoire. La plupart des effets secondaires sont liés à la première perfusion : plus de 90 % des patients peuvent présenter des frissons, des nausées, de la fièvre ou une hypotension d'intensité légère à modérée. Son impact sur la survie globale est inconnu à l'heure actuelle.

II.8.1.e-Radiothérapie

Utilisée en complément de l'exérèse chirurgicale ou de la chimiothérapie, la radiothérapie est considérée comme traitement local ou locorégional et reste indiquée pour les lymphomes gastriques du MALT localisés et lymphomes localisés à grandes cellules en adjonction à la chimiothérapie en cas de réponse incomplète (**Schechter et al., 1998**).

II.8.2-Stratégie thérapeutique

II.8.2.a-Lymphomes gastro-intestinaux B

➤ LPTD de bas grade de malignité

Il s'agit essentiellement de lymphomes gastriques localisés (96%). Dans près de 80%, le lien avec une infection chronique à *HP* a été établi ce qui a amené à proposer en premier une éradication de la bactérie (**Figure 27**).

Il est maintenant admis que 80% des lymphomes gastriques au statut *HP* positif, de stade I E peuvent régresser après éradication de l'*HP* alors que les stades IIE ont peu de chances de régresser (**Montalban et al., 2001**). C'est en absence de régression histologique du lymphome gastrique après un suivi suffisamment long (18mois) ou en cas de persistance d'une ulcération importante à l'endoscopie aux premiers contrôles (ou a fortiori en cas de progression) que se discute une alternative thérapeutique. C'est aussi le cas des lymphomes gastriques au statut *HP* négatif, on a le choix entre un traitement locorégional ou une chimiothérapie (**Figure 28**).

Malheureusement, aucun protocole de chimiothérapie n'a actuellement clairement démontré son efficacité sur l'amélioration de la survie (médiane de survie 8ans). Le caractère longtemps localisé du LPTD et la difficulté d'obtention de rémission vraie par chimiothérapie conduisent à proposer plus volontiers un traitement locorégional (chirurgie ou radiothérapie) particulièrement pour les localisations gastriques.

La difficulté de préciser l'extension en surface du lymphome gastrique sur biopsies et en échoendoscopie et l'existence de formes multifocales font proposer de principe une gastrectomie totale. Cette dernière a l'avantage dans les grosses tumeurs de s'assurer de l'absence de transformation en haut grade de malignité ou d'adénocarcinome associé.

La radiothérapie est proposée en cas de contre-indications à la chirurgie.

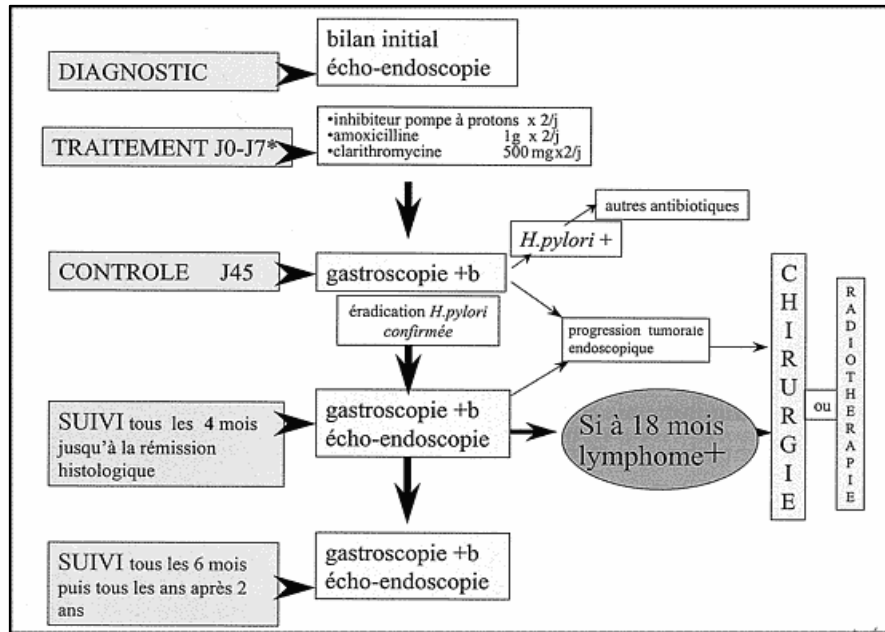


Figure 27 : Lymphomes gastriques de la zone marginale du MALT et éradication de *Helicobacter pylori* : schéma de prise en charge (Ruskone-Fourmestaux, 2002).

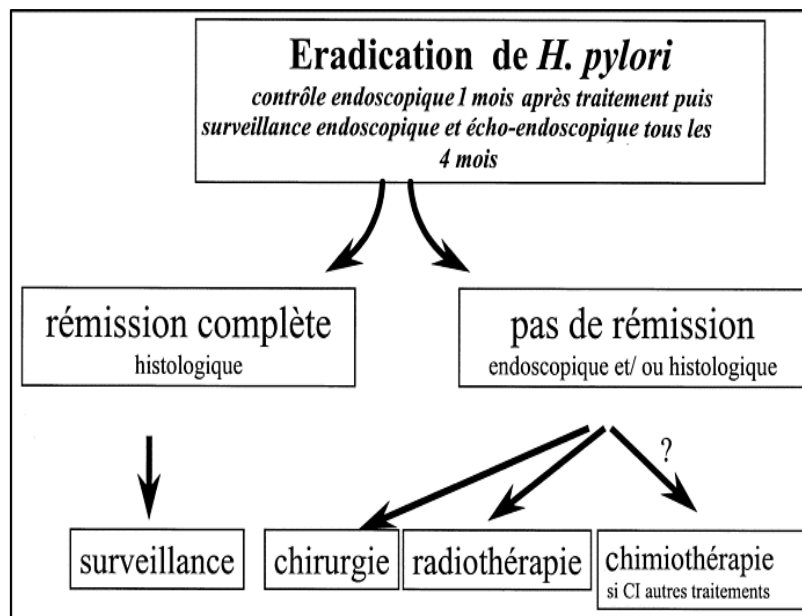


Figure 28 : Lymphomes gastriques localisés du MALT de faible malignité : stratégie thérapeutique (Ruskone-Fourmestaux, 2002).

Les localisations intestinales de lymphomes B de bas grade de malignité sont plus rares. Elles ne sont pas concernées par l'*HP*. Le caractère complet de l'exérèse est difficile à affirmer compte tenu de la possibilité de localisation multiple, et on fait alors appel à la chimiothérapie.

Enfin, quel que soit la localisation du LPGI de bas grade de malignité, en cas de dissémination médullaire, ORL, pulmonaire, ganglionnaire ou à un autre tissu du MALT, où l'atteinte primitive digestive est d'ailleurs plus difficile à affirmer, le seul recours thérapeutique est la chimiothérapie.

➤ **LPTD de haut grade de malignité**

Deux attitudes thérapeutiques, qui n'ont jamais fait jusqu'à ce jour l'objet d'études contrôlées, sont proposées. Toutes deux donnent un rôle prépondérant à la chimiothérapie à laquelle ces lymphomes de haut grade de malignité sont particulièrement sensibles. Mais dans l'une la réduction tumorale chirurgicale est entreprise à chaque fois que possible, alors que dans l'autre, elle est estimée inutile. En cas de tumeurs disséminées ou d'extension locorégionale (souvent augmentation des LDH), la chimiothérapie est indiquée d'emblée avec possibilité d'exérèse secondaire en cas de masse résiduelle. A l'inverse, la chirurgie s'impose parfois en cas de complication inaugurale telle qu'une perforation ou une hémorragie.

Pour les cas de LPTD où l'exérèse apparaît possible, un certain nombre de publications récentes, concernant des séries rétrospectives insistent sur l'intérêt de la chirurgie première (**Radaszkiewicz et al., 1992**) (**Figure 29**). Parmi les rares séries prospectives, l'une d'entre elle a rapporté une survie à 5ans de 100% après chirurgie radicale suivie d'une chimiothérapie adjuvante (**Fischbach et al., 2000**).

Quant à la radiothérapie, la nécessité de doses plus importantes et le risque de séquelles digestives conduisent à proposer une éventuelle radiothérapie comme traitement de rattrapage pour les masses abdominales résiduelles après chimiothérapie. La place du rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) en association à la chimiothérapie conventionnelle est actuellement en cours d'évaluation.

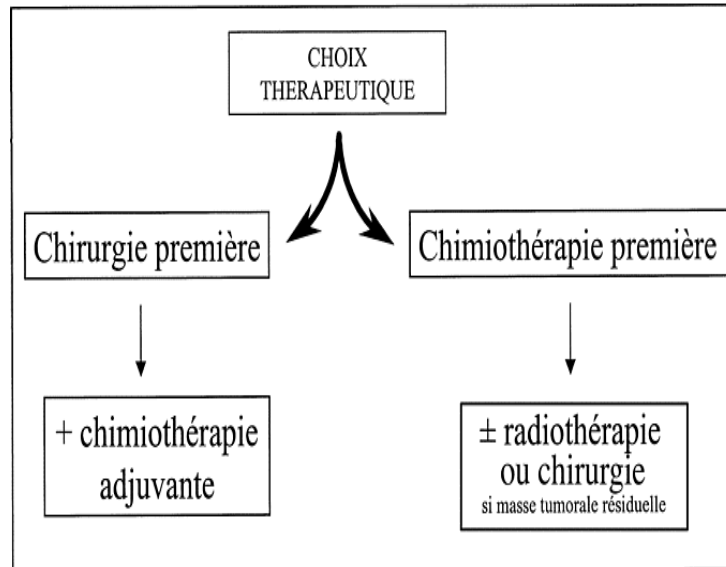


Figure 29: Lymphomes gastriques diffus à grandes cellules B de haute malignité : stratégie thérapeutique (**Ruskone-Fourmestaux, 2002**).

II.8.2.b-Lymphomes gastro-intestinaux T

La chirurgie est parfois nécessaire pour faire le diagnostic ou lors d'une complication inaugurale. La chimiothérapie est le traitement essentiel. Elle est identique à celle administrée pour les lymphomes B de haut grade de malignité.

4^{ème} Partie : Gène et cancer

Généralité

Dans l'oncogénèse, les cellules subissent des anomalies moléculaires majeures telles que des mutations, des modifications épigénétiques, des pertes d'hétérozygotie, des phénomènes de translocations chromosomiques qui vont être à l'origine du processus d'oncogénèse. Ces modifications conduisent en effet à l'inhibition, l'induction ou l'activation aberrante de certaines protéines impliquées dans des processus cellulaires variés (prolifération cellulaire, survie, apoptose, sénescence, migration...). Dans les cellules normales, il existe une balance entre les signaux de prolifération et ceux de mort cellulaire (**Pierott *et al.*, 2000**).

Cette balance étant dérégulée dans les cellules tumorales, cela conduit donc à une prolifération non-contrôlée et à la formation de tumeur. Il existe des gènes dont la suractivation ou la surexpression induit une transformation des cellules, on parle alors d'oncogènes et à l'inverse les gènes qui inhibent ce phénomène sont appelés gènes suppresseurs de tumeurs. Il est important de souligner que la transformation maligne des cellules est à l'origine d'une unique cellule anormale et que la mutation initiale acquise par cette cellule n'est pas suffisante pour mener au développement d'une tumeur. Seule l'accumulation d'autres mutations au sein de la même lignée cellulaire donne à celle-ci le potentiel de devenir cancéreux (**Hanahan et Weinberg, 2000**) (**Figure 30**).

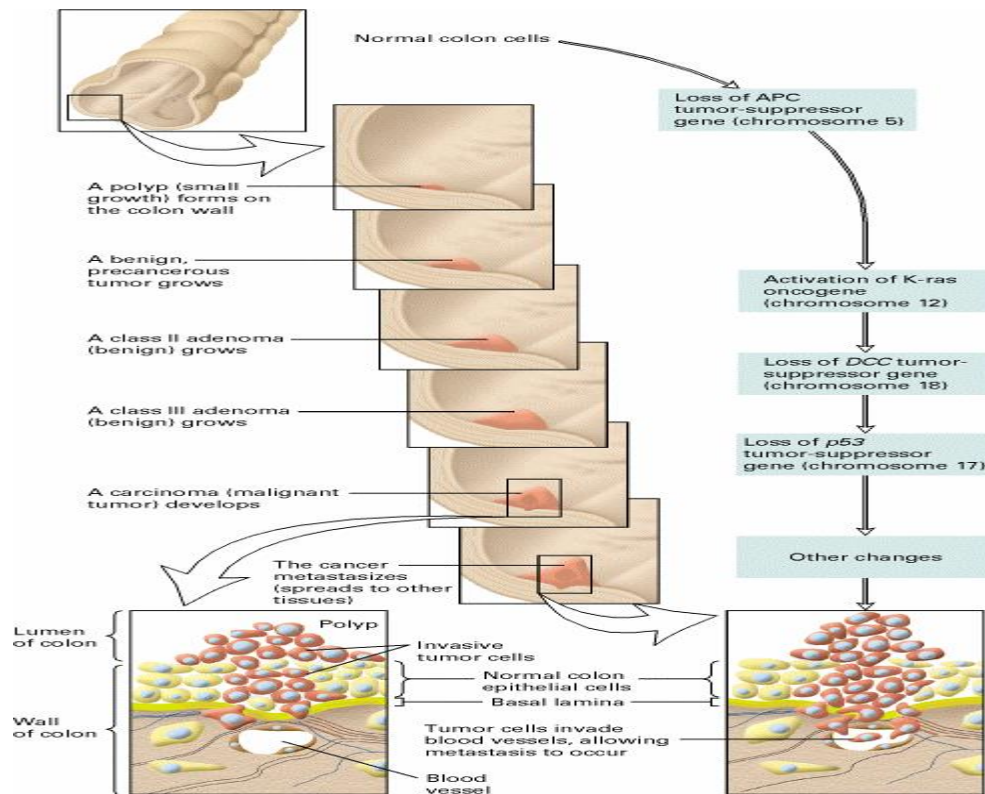


Figure 30 : Exemple d'accumulation de mutations dans les cancers du côlon
(Hulston, 2001).

La compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans les cancers repose sur deux grands types de gènes : les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur (**Pierott *et al.*, 2000 ; Faeron et Vogelstein , 2000**) qui coordonnent l'ensemble des réactions biochimiques du cycle cellulaire, du développement, de la prolifération et de la division des cellules ; les proto-oncogènes stimulent la croissance, tandis que les gènes suppresseurs inhibent ce processus (**Weinberg, 1994**). La combinaison de l'activation d'oncogènes, l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur ainsi que la dérégulation des gènes de réparation de l'ADN est responsable, entre autre, de la prolifération cellulaire incontrôlée ainsi que d'un échappement à l'apoptose qui sont à l'origine des cancers (**Figure 31**).

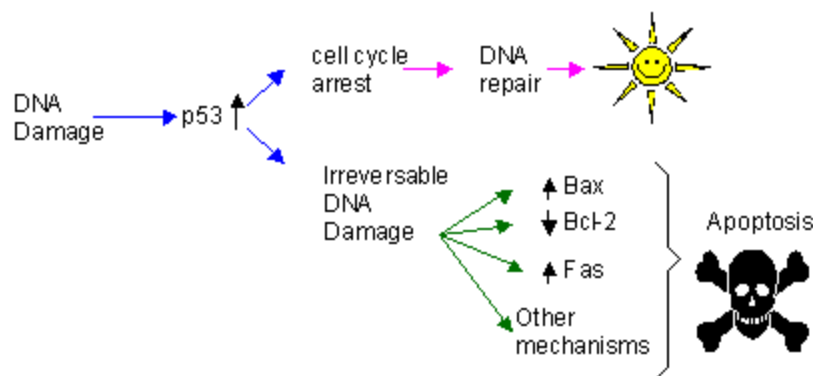


Figure 31 : Schéma simplifié des voies de l'apoptose (Marchetti, 2005).

Parmi les gènes impliqués dans les cancers nous allons se limiter à parler sur l'étude de la dérégulation /l'implication des molécules suivantes : p53, Mdm2, Bcl-2 et le Ki67 dans la lymphogénèse.

I-Gène suppresseur de la tumeur *TP53*

I.1-Structure du gène *TP53*

Le gène *TP53* (gardien du génome) est localisé sur le bras court (P) du chromosome 17 en position 17p13.1, une région sujette à des pertes alléliques (Muller et Vousden, 2013) et code pour la protéine p53. Il comporte 10 introns et 11 exons dont le premier, non codant, est séparé du deuxième par l'intron 1 de grande taille (10 kb). La structure du gène *TP53* est conservée parmi les espèces et la comparaison des séquences a révélé l'existence de 5 domaines très conservés au cours de l'évolution correspondant aux motifs structuraux clés de la protéine. La conservation de ces régions indique leur caractère essentiel dans les activités fonctionnelles de p53 (Soussi et Wiman, 2007).

I.2-La protéine p53

Historique

La découverte de la protéine p53 a été l'aboutissement de deux types d'études portant sur une approche virologique et une approche sérologique. Elle a été identifiée pour la première fois en 1979, comme une protéine cellulaire co-précipitant avec l'antigène T du virus SV40 (Lane et Crawford, 1979). Initialement présenté comme un oncogène, il est apparu rapidement que p53 est un facteur de transcription jouant un rôle essentiel dans la protection des cellules de l'organisme contre la tumorigénèse.

En effet, l'analyse de tumeurs a montré que la plupart d'entre elles, notamment les cancers du sein et du côlon, présentent un dysfonctionnement de p53 (**Vogelstein et al., 2000**).

Ainsi, au cours des vingt dernières années, de nombreuses études ont été menées pour comprendre la fonction et la régulation de p53, afin de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques anti-cancéreuses.

I.3-Structure de P53

La protéine p53 est une phosphoprotéine nucléaire de 393 acides aminés d'une masse moléculaire de 53 kDa et qui induit la transcription de certains gènes lorsqu'elle est sous forme de tétramère. La protéine comprend trois grands domaines :

La région N-terminale comporte le domaine de transactivation principal et recrute la machinerie impliquée dans la transcription des gènes cibles. Cette région contient également les sites d'interaction avec des protéines, telle que Mdm2 (Murine double minute). A proximité de ce dernier, on trouve un domaine de transactivation secondaire, contenant une région riche en prolines, spécialisé dans la transactivation de gènes apoptotiques.

La région centrale correspond au domaine de liaison spécifique à l'ADN, capable de reconnaître et de se lier à des séquences consensus de réponse à p53, situées dans les promoteurs et les introns de ses gènes cibles. L'affinité de p53 peut être très variable d'un promoteur à l'autre, ce qui régulerait le choix des cibles à transactiver.

La région C-terminale peut être divisée en trois sous domaines distincts:

- une région charnière qui relie le domaine central au domaine de tétramérisation et contient les principaux signaux de localisation nucléaire,
- le domaine de tétramérisation,
- une région basique contenant une grande variété de sites de modifications post-traductionnelles (phosphorylation, acétylation, ubiquitinylation). La région C-terminale peut exercer une régulation négative sur la liaison à l'ADN par le biais d'une interaction avec le domaine central (**Figure 32**).

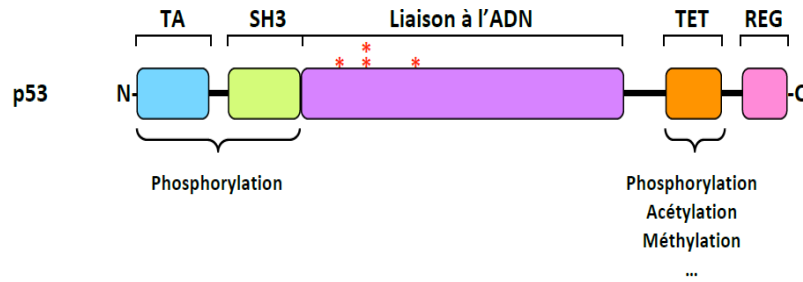


Figure 32 : Structure de la protéine p53 (Weston et Godbold, 1997).

La protéine p53 est constamment exprimée dans la plupart des cellules, mais ne s'accumule pas à cause de sa durée de vie extrêmement courte (quelques minutes). Elle est indétectable dans la plupart des cellules normale, mais en grande abondance dans les cellules tumorales. Le facteur de transcription p53 joue un rôle important dans la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose, la réparation de l'ADN, sénescence, l'angiogenèse, le métabolisme cellulaire et l'immunité innée (Philomena, 2011) (Figure 33).

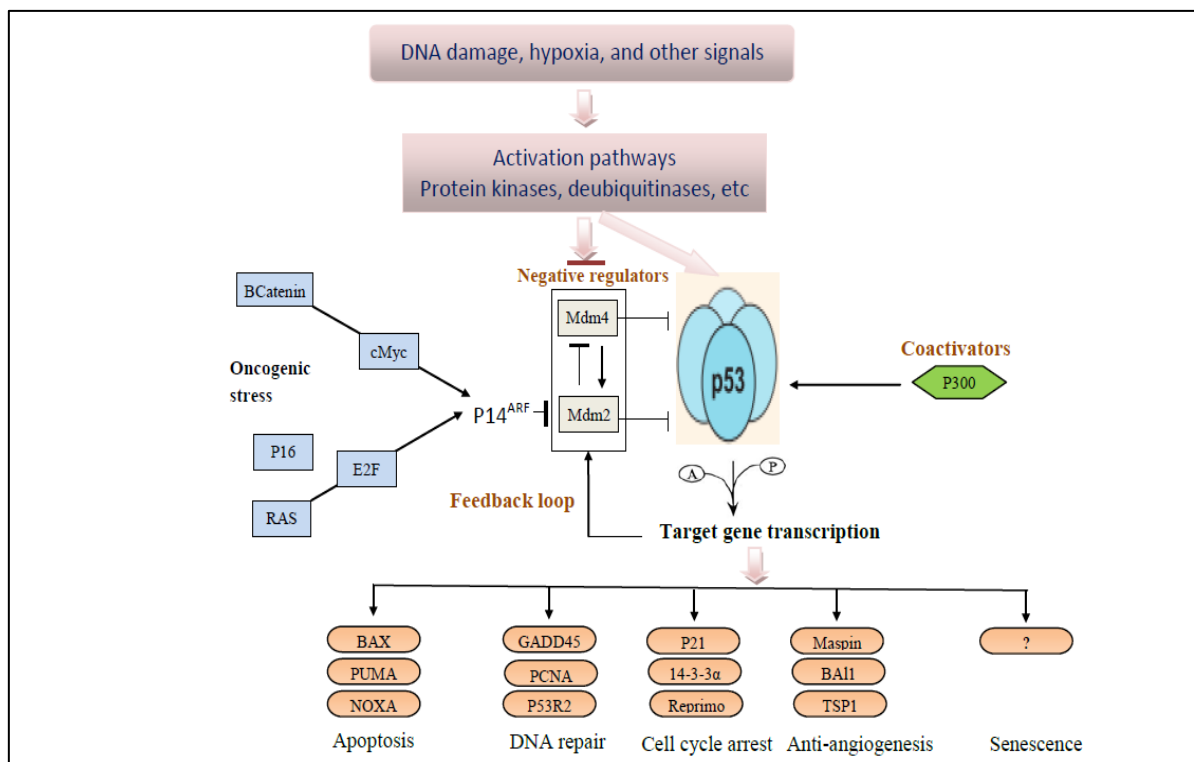


Figure 33 : Schématisation des voies d'activation de p53 (Joerger et Fersht, 2008).

I.4-Régulation de P53

Bien que p53 soit exprimé de manière constitutive dans la plupart des cellules, dans une cellule saine et en l'absence de tout stress, la protéine p53 est présente en très faible quantité et sa demi-vie varie entre 6 et 20 minutes, s'autorégulant par un rétrocontrôle négatif.

En effet, la protéine p53 active, entre autres, la transcription du gène *Mdm2* qui code pour une E3 ubiquitine ligase. MDM2 entraîne la dégradation de p53 au niveau du protéasome formant ainsi une boucle d'autorégulation dans laquelle l'activation de p53 stimule la transcription de *mdm2*, tandis que *mdm2* inhibe à son tour, la fonction de p53 (**Haupt et al., 1997**). Un autre régulateur clé de p53 est la protéine *mdm4*, également connu sous le nom *mdmx* (**Marine et Jochemsen, 2007**). Malgré la similarité de sa structure à *mdm2*, *mdm4* ne peut pas ubiquitiner et inhiber p53 par interaction directe (**Shvarts et al., 1996**). *Mdm4* se lie alors à *mdm2* et forme un hétérodimère ayant une capacité accrue à ubiquitiner p53 (**Linares et al., 2003**). D'une part *mdm2* se fixe sur la partie N-terminale de p53 bloquant ainsi son activité transcriptionnelle, et d'autre part, *mdm2* ubiquitine p53 sur multiples résidus lysines tout au long de son extrémité C-terminale et induit son exportation nucléaire et par la suite sa dégradation dans le protéasome (**Haupt et al., 1997**) (**Figure 34**). L'utilisation de MDM2 et MDM4 comme cibles thérapeutiques dans les tumeurs présentant une surexpression de ces molécules en présence de la forme sauvage de p53 est explorée depuis quelques années.

Sous l'effet d'un stress oncogénique, p53 est rapidement stabilisée suite à l'inhibition de MDM2. Cette inhibition est assurée par l'activation de la protéine p19/ARF, qui se lie à MDM2 et neutralise son activité E3-ligase, permettant la stabilisation de p53 et sa translocation dans le noyau (**Honda et Yasuda, 1999**). Enfin, un autre suppresseur de tumeurs, la protéine Rb, en réprimant la famille de facteurs de transcription E2F, régule aussi l'activité de p53 (**Nevins, 2001**). En somme, le complexe de signalisation Rb-E2F-ARF-MDM2 est essentiel dans la régulation de p53.

P53 est également la cible de plusieurs types de modifications post-traductionnelles, telles que la phosphorylation ou l'acétylation, qui ont lieu en réponse à différents événements comme les lésions causées à l'ADN. Ainsi, la phosphorylation de p53 joue un rôle important dans l'activation et la stabilisation de la protéine (**Dumaz et Meek, 1999**). Des protéines kinases interviennent dans ce processus, notamment ATM, ATR,

CHK1 et CHK2. D'autre part, l'acétylation contribue également à la stabilisation de la protéine p53 en empêchant son ubiquitinylation par MDM2. D'autres modifications de la protéine p53 comme la sumoylation ou la méthylation ont été décrites et jouent également un rôle dans la régulation de l'activité de p53.

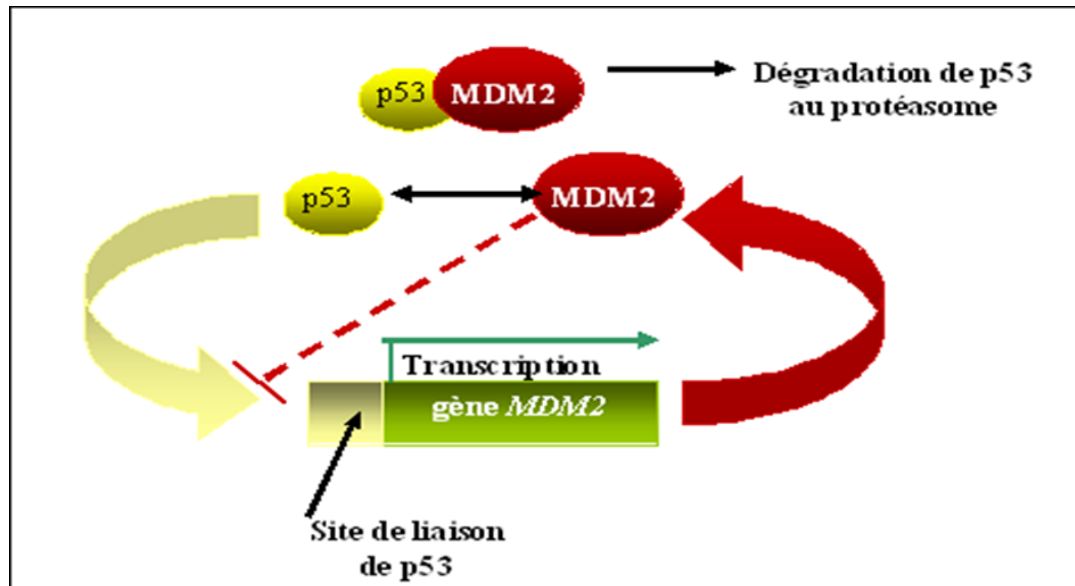


Figure 34 : La régulation p53/Mdm2 (Naga *et al.*, 2013).

I.5-Altérations de p53 et cancer

L'altération du gène p53 se retrouve dans plus de la moitié des cancers humains (Hollstein *et al.*, 1991) et son domaine central (102-292) regroupe à lui seul 90 % des mutations. Cependant, dans près de 50% des cancers humains, la fonction du gène suppresseur de tumeur p53 est inactivé par mutation ou par suppression de son gène (Liu *et al.*, 2015) (figure35). P53 joue un rôle crucial dans la vie cellulaire et la protection de l'intégrité du patrimoine génétique. En effet, en cas de lésion de l'ADN (irradiation, agents génotoxiques), elle entraîne soit un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 afin de permettre la réparation de l'ADN, soit une apoptose lorsque les altérations de l'ADN sont trop importantes. Ces propriétés lui ont valu le nom de gardien du génome.

L'inactivation de p53 est souvent causée par des mutations ponctuelles faux-sens de certains codons clés (**Hollstein *et al.*, 1991**), particulièrement les codons 175, 248 et 273.

Ces derniers sont considérés comme des points chauds (hot spots) car ils sont les plus fréquemment mutés dans la séquence génique de p53 et sont en cause dans l'émergence de nombreux cancers (**Hainautt et Hollstein, 2000**). L'activité de p53 peut être inhibée par liaison avec des protéines virales. Par exemple, les oncoprotéines E6 des Papillomavirus humains (HPV) et la protéine BZLF1 du virus d'Epstein Barr (EBV), sont capables de se lier à la p53 humaine inhibant ainsi son contrôle de l'arrêt du cycle cellulaire après dommage de l'ADN (**Szekely *et al.*, 1993**). Mais ces protéines virales, se liant toutes à la p53, développent des stratégies très différentes pour l'inhiber (**Figure35**). Dans les lymphomes gastro-intestinaux, la fréquence des altérations de p53 est variée selon le type histologique. Elle se voit surtout dans les ATL (30 % des cas), les lymphomes de Burkitt (40 % des cas) et les lymphomes de haut grade (30 %), ainsi que dans les transformations de lymphomes de bas grade en haut grade (**Yonish-Rouach, 1996**).

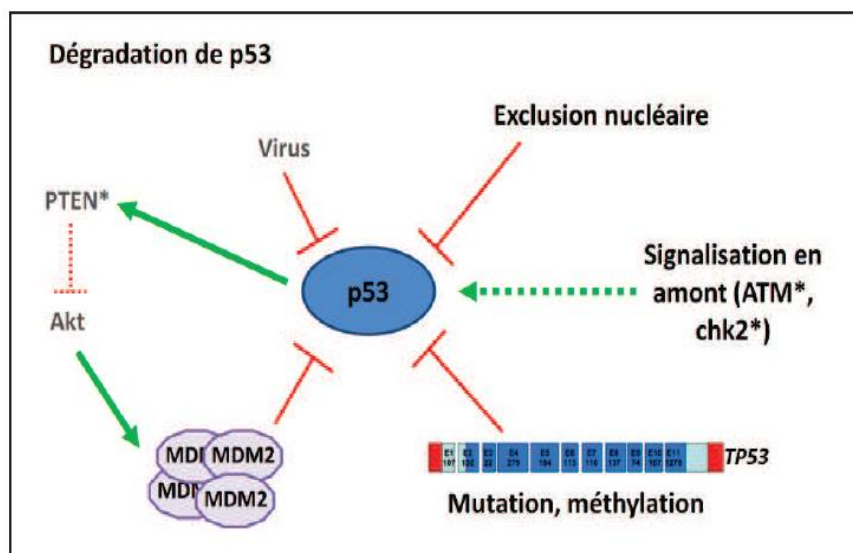


Figure 35: Mécanisme d'inactivation de la voie p53 (**Muller et Vousden, 2013**).

II-MDM2

Le gène MDM2 a été découvert en 1987 dans une lignée de souris BALB/c transformée (**Fakharzadeh et al., 1991**). Dans cette lignée, ce gène était amplifié sur des structures extra-chromosomiques, appelés Double Minute, d'où son nom «MDM2» chez la souris, «HDM2» chez l'homme. La surexpression de la protéine MDM2 (491 acides aminés, 90 kDa) induit la transformation des cellules et confère au gène MDM2 un statut d'oncogène (**Fakharzadeh et al., 1991**). L'Amplification du gène *Mdm2* a été trouvée dans 7% des cancers humains est corrélé à un mauvais pronostic clinique (**Wang et al., 2012**).

La protéine Mdm2 présente des domaines fonctionnels importants (**Iwakuma et Lozano, 2003**) (**Figure36**) :

- un signal de localisation nucléaire qui confère à la protéine une localisation principalement nucléoplasmique,
- un signal d'export nucléaire qui permet à cette protéine d'effectuer des navettes noyau-cytoplasme en relation avec sa fonction E3 ubiquitine ligase,
- un domaine en doigts de zinc et un domaine RING finger d'interaction avec l'ADN.

MDM2, comme HDM2 chez l'homme, présente des domaines d'interactions avec des protéines partenaires, p300/CBP, la protéine ribosomale L5, MDMX, p53 et ARF.

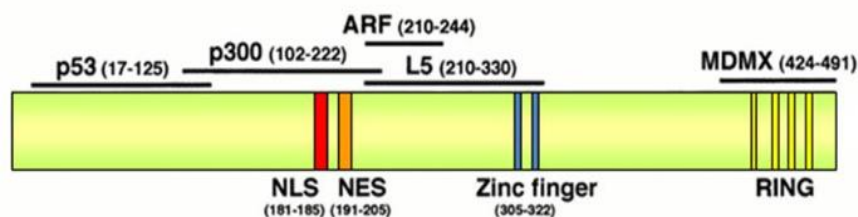


Figure 36: Représentation schématique de la structure de la protéine HDM2.

MDM2 est une oncoprotéine qui est connue pour réguler le suppresseur de tumeur p53 à travers deux mécanismes distincts. Pour le premier, MDM2 devait réprimer l'activité transcriptionnelle de p53, en se liant à son domaine de transactivation amino-terminal.

Pour le second, MDM2 était une E3 ubiquitine ligase capable de réguler la dégradation de p53 ainsi que sa propre dégradation.

Cependant, une étude récente est venue bousculer ce dogme, en générant des souris KI (*knockin*) chez lesquelles l'activité E3 ubiquitine ligase de MDM2 était abrogée par une simple mutation ponctuelle (C462A). Les auteurs ont démontré que le KI de MDM2 permettait toujours sa liaison à p53, mais l'empêchait de réprimer son activité transcriptionnelle. Ceci suggère que MDM2 ne peut pas contrôler p53 par sa simple liaison à son domaine de transactivation, comme il était si communément admis (**Itahana et al., 2007**).

Deux types de résultats ont, par la suite, permis de classer MDM2 parmi les oncoprotéines:

- ✓ L'augmentation du potentiel tumorigène de cellules murine présentant une expression élevée du gène MDM2,
- ✓ L'observation que différents types de tumeurs humaines présentant, un gène MDM2 amplifié aboutissant à une surexpression de la protéine. A cet égard, un travail de compilation de données a montré que ce sont les tumeurs des tissus mous et les ostéosarcomes, qui présentent les plus forts taux d'amplification du gène *mdm2* (20% et 16% respectivement), alors que dans les lymphomes gastro-intestinal, présentent rarement une amplification. Dans ces lymphomes, une surexpression des ARN, aboutissant à l'accumulation de la protéine MDM2 dans les cellules B tumorales (**Momand et al., 1998**).

III-Bcl-2 et cancer

Généralité

Bcl-2 « B cell lymphoma 2 », le prototype de cette famille de protéine, qui compte près d'une vingtaine de membres, a été découverte en 1985 dans les lymphomes B de type folliculaire par S.J. Korsmeyer (**Bakhshi et al., 1985**). En effet, certains lymphomes folliculaires humains présentaient une translocation chromosome t(14 ;18) impliquant le gène *BCL-2* (**Tsujimoto et al., 1984**). Ce réarrangement plaçait *Bcl-2* sous le contrôle du promoteur de la chaîne lourde de l'immunoglobuline (IgH) ce qui augmentait de manière excessive son expression dans les lymphomes folliculaires (**Cleary et al., 1986**).

De manière inattendue, l'équipe de Jerry Adams a montré pour la première fois en 1988 que la surexpression de *Bcl-2* dans les cellules B en absence de facteur de survie IL-3 induisait une résistance des cellules à l'apoptose (**Vaux *et al.*, 1988**). Cette découverte introduisait un nouveau modèle d'oncogène capable d'induire la survie cellulaire par une fonction anti-apoptotique plutôt qu'en induisant la prolifération cellulaire comme la plupart des oncogènes découverts auparavant (comme les oncogènes viraux).

III.1-Classement des protéines de la famille Bcl-2

Les membres de la famille Bcl-2 peuvent être classés dans différentes catégories, suivant leur séquence et leur fonction pro-apoptotique (Bax, Bak, Bok, Bid, et Bim) ou anti-apoptotique parmi lesquels Bcl2, Bcl-xL, Bcl-w (**Youle et Strasser, 2008**), ayant la propriété de former des homo et hétéro-dimères régis à travers l'évènement de la perméabilisation de la membrane mitochondriale externe (**Figure 37**).

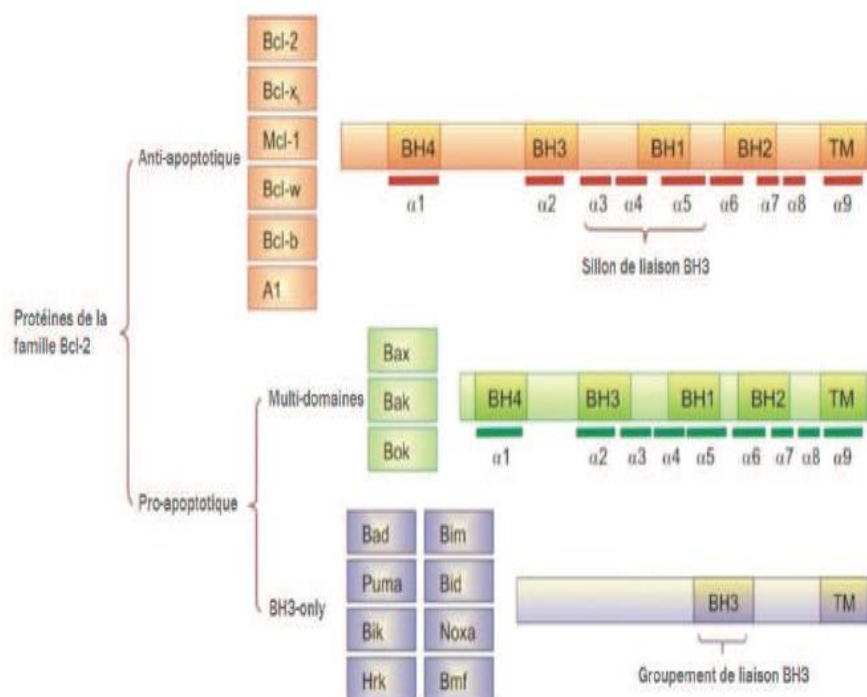


Figure 37 : Les membres de la famille des protéines Bcl-2 (**Bajwa *et al.*, 2012**).

III.2-La protéine anti-apoptotique Bcl-2

III.2.1-Structure

C'est une protéine de 239 acides aminés dont le gène est situé sur le chromosome 18 au locus q21.33 et présente au niveau de la membrane mitochondriale, du réticulum endoplasmique et de la membrane nucléaire. Elle est constituée de quatre domaines d'homologie (BH1, BH2, BH3, BH4) qui sont aussi présent chez d'autres protéines de la même famille (**Anthony *et al.*, 2014**).

La structure tridimensionnelle de Bcl-2 suggère l'existence de 7 hélices α , les domaines BH1-4 étant formés par les hélices α 1-7 et les domaines BH1-3 par les hélices α 2-7. Les domaines BH1-3 se trouvent rapprochés et constituent une poche hydrophobe formant un domaine récepteur. Le domaine BH4, absent dans les protéines pro-apoptotiques, est nécessaire à l'activité anti-apoptotique de Bcl-2 (**Yip et Reed, 2008**).

III.2.2-Régulation de Bcl-2

De nombreuses études ont montré que les protéines Bcl-2 et Bcl-xl inhibent la libération du cytochrome C (**Kluck *et al.*, 1997**) alors que Bax et Bak l'induisent (**Jurgensmeier *et al.*, 1998**).

La localisation de Bcl-2 dans la membrane mitochondriale empêche l'homodimérisation de Bax, de Bak et de certaines autres protéines pro-apoptotiques multi-domaines de la même famille. L'homodimère de Bax se fixe à la membrane externe mitochondriale (**Frenzel *et al.*, 2009**). Cette fixation entraîne une perforation de la membrane mitochondriale et un relargage de cytochrome C dans le cytosol qui est la cause de l'apoptose. Ceci entraîne une modification du potentiel membranaire mitochondrial ainsi qu'une perturbation de la chaîne respiratoire (**Figure 38**). Effectivement, en se liant à Apaf-1, le cytochrome C crée un complexe nommé apoptosome, c'est ce complexe qui permet l'assemblage de même que l'activation de la pro-caspase-9 en caspase-9 (**Anthony *et al.*, 2014**).

Il s'ensuit l'hydrolyse de l'ADN et la protéolyse de nombreuses protéines (dont la caspase-3). C'est de cette façon que la chaîne des caspases est activée et entraîne la mort cellulaire.

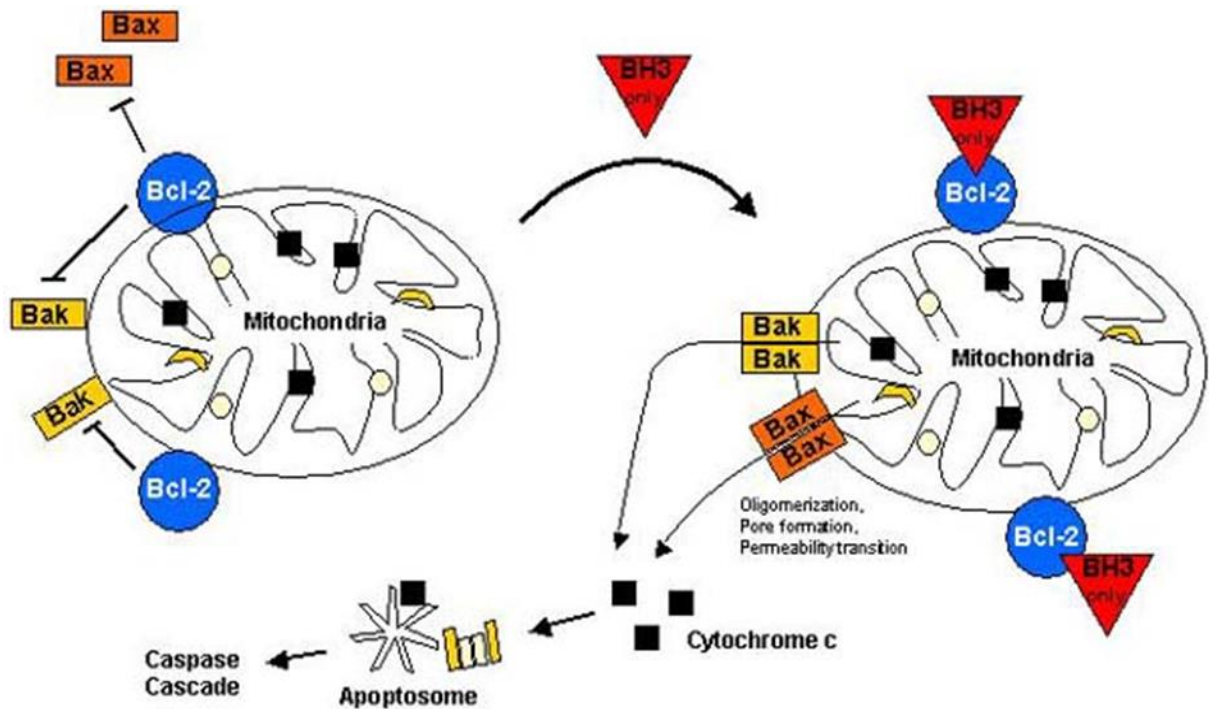


Figure 38 : Régulation de l'apoptose par la famille de Bcl2

(Weyhenmeyer *et al.*, 2012).

Bcl2 peut être inhibée par une protéine comme Bad (BH-3only). En conditions pro-apoptotiques, elle forme un lien avec Bcl2 et l'empêche de se lier aux protéines pro-apoptotiques multi-domaines telles Bax et Bak (Hoffman *et al.*, 2014). Dans ces conditions, Bcl2 n'empêche plus l'homodimérisation de Bax ou de Bak. Ces dernières peuvent donc s'homodimériser pour former des pores. Le cytochrome C peut donc sortir de la mitochondrie et activer l'apoptose.

Différentes études ont montré que la protéine Bcl-2 pouvait être clivée par les caspases, notamment la caspase-3 et -9, et les calpaïnes (Cheng *et al.*, 1997). Le clivage de Bcl-2 induit la perte du domaine BH4. Ce domaine BH4 est nécessaire à l'interaction de Bcl-2 avec la protéine chaperonne FKBP38 (FK506-binding protein 38) pour son adressage mitochondrial (Portier et Taglialatela, 2006). Cette élimination inactive l'activité anti-apoptotique de Bcl-2 et libère un fragment pro-apoptotique. En effet, ce clivage entraîne l'exposition du domaine BH3 et convertit Bcl-2 en une protéine pro-apoptotique de type Bax.

III.2.3-Altérations de Bcl-2 et cancer

Selon Hanahan et Weinberg, la capacité des cellules cancéreuses à résister à l'apoptose est une des étapes nécessaires à la transformation maligne (**Hanahan et Weinberg, 2011**). Comme dans le cas de l'ATLL, de nombreux cancers sont associés à une surexpression des membres anti-apoptotiques combinée à une répression de membre pro-apoptotique de la famille Bcl-2. L'excès de membre anti-apoptotique dans les cellules tumorales séquestrerait l'ensemble des membres pro apoptotique. Par conséquent, les membres pro-apoptotique inducteur activé par des stimuli naturels ou thérapeutiques seraient neutralisés et les cellules échapperaient à l'apoptose (**Figure 39**).

Les altérations génétiques peuvent être responsable de ces dérégulations et causer une résistance à l'apoptose des cellules cancéreuses. Des oncogènes, comme certains membres anti-apoptotique de la famille Bcl-2, sont surexprimés suite à des modifications chromosomiques. Des mutations ponctuelles affectant leur séquence primaire et par conséquent leurs propriétés fonctionnelles sont également observées. La surexpression de Bcl-2 soit associée à des translocations chromosomiques (**Kirkin et al., 2004**). L'activation constitutive des régulateurs de l'expression de membres de la famille Bcl-2 comme les voies de signalisation intracellulaires, pourrait expliquer la surexpression des membres anti-apoptotique et la répression des membres pro-apoptotiques de la famille Bcl-2 en l'absence d'altération génétiques.

Bcl-2 est surexprimée dans 60% des lymphomes folliculaires B en raison de la translocation chromosomique t(14 ;18). Depuis, Bcl-2 a été largement étudiée et sa surexpression est retrouvée dans de nombreux cancers dont des tumeurs solides comme le cerveau, le sein et les poumons, et des hémopathies malignes de type B dont LLC-B, les DLBCL et les lymphomes de cellules du manteau (**Kelly et Straer, 2011**). En plus de réarrangement chromosomiques, il a été montré que la surexpression de Bcl-2 pouvait être associée à une hypo-méthylation de son promoteur (cas des LLC) ou à une inhibition de l'expression de miARNs qui régulent son expression, comme miR15a et miR16-1 (**Willimott et Wagner, 2011**).

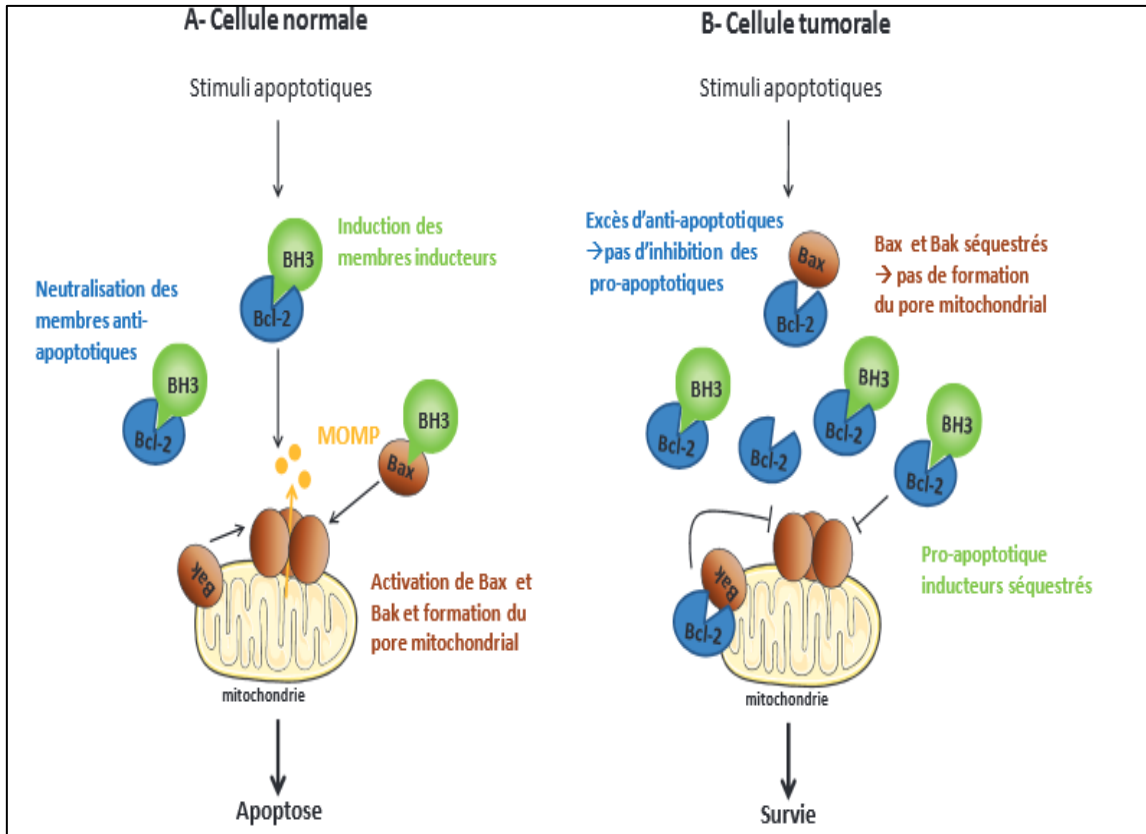


Figure 39: La surexpression des membres anti-apoptotiques de la famille Bcl-2 maintient la survie des cellules tumorales (Frenzel *et al.*, 2009).

IV-Intérêt pronostique du marqueur de prolifération tumorale Ki-67

L'antigène Ki-67 est localisé sur la région chromosomique 10q26.2, il fait partie des marqueurs de prolifération. Cet antigène est présent dans les cellules prolifératives. L'antigène Ki67 fut décrit par Gerdes en 1983 après immunisation des souris par injection de noyaux de cellules de lymphome provenant d'un lymphome de Hodgkin.

L'antigène Ki-67 correspond donc à une protéine non histone, dont deux isoformes respectivement de 320 et 359 kD ont été isolées. Toutes deux présentent une partie centrale composée d'un motif 16 fois répété et phylogénétiquement très conservé; motif central correspondant au site de reconnaissance de la plupart des anticorps reconnaissant spécifiquement le Ki-67.

Sa fonction précise n'est pas connue. Une participation au maintien du pouvoir prolifératif ou au contrôle du cycle cellulaire est suggérée (**Tan *et al.*, 2013**). Elle est synthétisée au début de la prolifération cellulaire, et exprimé dans toutes les phases du cycle cellulaire, sauf pendant la phase G0 (**Schluter *et al.*, 1993**) (**figure 40**).

Au cours de l'interphase, l'antigène est exclusivement détecté dans le noyau, alors que pendant la mitose il se situe à la surface des chromosomes. L'antigène est principalement dégradé dès que la cellule passe dans un état non-prolifératif, et il semble n'y avoir aucune expression du Ki67 pendant les processus de réparation de l'ADN (**Salomon *et al.*, 2004**).

Sa stricte association à la prolifération cellulaire et sa co-expression avec d'autres biomarqueurs de prolifération connus indique un rôle essentiel dans la division cellulaire. Au contraire de beaucoup d'autres protéines associées au cycle cellulaire, l'antigène Ki67 est toujours absent dans les cellules inactives et n'est pas détectable pendant les processus de réparation de l'ADN.

L'estimation du taux de prolifération des cellules tumorales est actuellement l'un des paramètres pronostiques les plus importants. Cette estimation est actuellement réalisée par les pathologistes à partir des prélèvements tissulaires, biopsies, résections. La détermination de l'index Ki67 se fait par une technique immunohistochimique et immunofluorescence en comptant le pourcentage de cellules tumorales dont le noyau est marqué par un anticorps dirigé contre la protéine nucléaire reconnue par l'anticorps monoclonal Ki67 (**Zheng *et al.*, 2013**).

Certains travaux montrent qu'un indice élevé de Ki67 est de mauvais pronostic. Il est en corrélation avec le phénotype, le grade histologique, le stade, la profondeur de l'invasion, et le type macroscopique (**Nakamura *et al.*, 1995**).

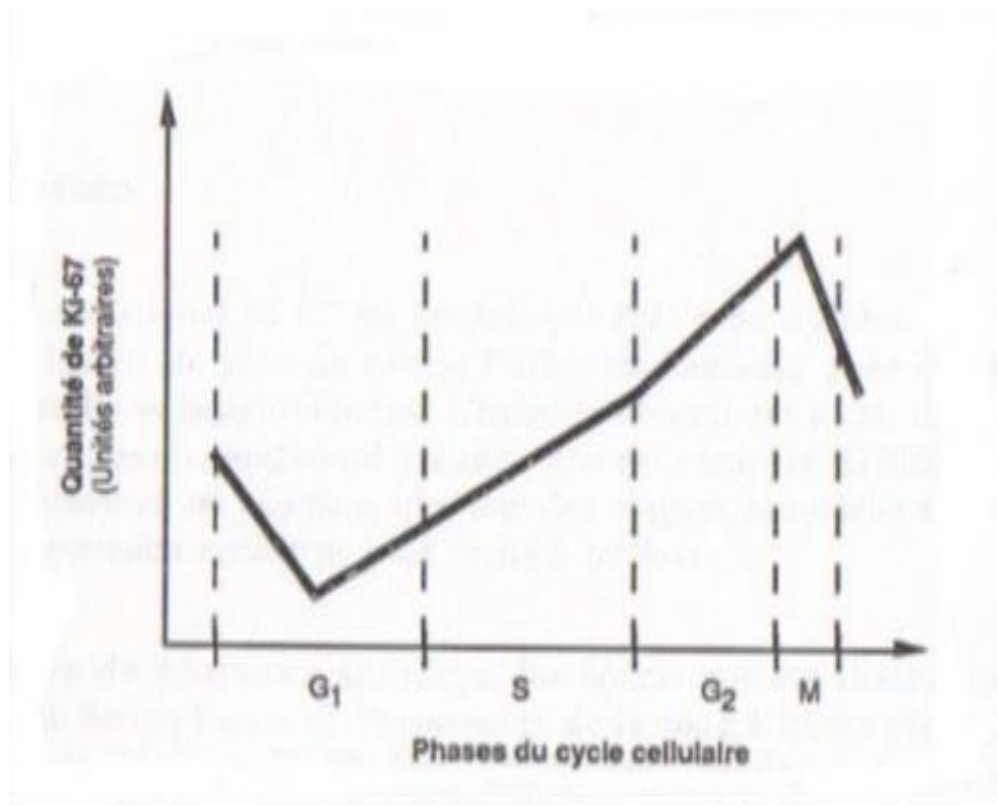


Figure 40 : Variations quantitatives de Ki-67 lors du cycle cellulaire
(Seigneurin et Guillaud, 1991).

BUT DU TRAVAIL

But du travail

Les lymphomes malins correspondent à un ensemble hétérogène de proliférations lymphoïdes malignes représentant globalement entre 3 et 4% des cancers de la planète. Ils sont définis par différents critères cliniques, morphologiques, immuno-phénotypiques et moléculaires. Néanmoins, même au sein d'un sous-groupe, il existe une grande hétérogénéité dans l'évolution clinique des patients, ce qui rend leur prise en charge difficile. Ceci souligne l'importance de découvrir de nouveaux bio-marqueurs pronostiques qui peuvent être à la base de développement de nouvelles stratégies thérapeutique ciblées, spécifiques, innovantes et plus efficaces.

La compréhension des mécanismes d'instabilités génétiques à l'origine du cancer et la caractérisation des voies de signalisations moléculaire et cellulaire qui facilitent sa progression dans les tissus constituent l'un des enjeux de la recherche fondamentale.

Les voies moléculaires de la lymphogénèse gastro-intestinal ont été largement étudiées et le gène le plus fréquemment impliqué est le *p53*. P53 a un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité du génome en régulant l'arrêt de la prolifération cellulaire et la réparation cellulaire ou l'apoptose des cellules en réponse à divers stress génotoxiques endo ou exogènes. A l'état normal la protéine p53 est instable, inhibée et dégradée via MDM2 son principal inhibiteur. En réponse aux dommages à l'ADN, le taux de protéine p53 s'élève rapidement, essentiellement par stabilisation de la protéine permettant la formation de tétramères, par le biais du domaine d'oligomérisation, et l'activation de la fonction de DNA-binding. L'activation de p53 induit ou inhibe l'expression de plus de 150 gènes impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire, l'apoptose ou la réparation.

Le travail de recherche que nous avons mené a été conduit en deux parties : La première épidémiologique consistait à mettre en évidence l'état des lieux des lymphomes des adultes, et ceci dans le but était de déterminer l'information sur le type de lymphome le plus répondeur dans l'Ouest Algérien. L'analyse de ces données devrait, également, permettre de définir les facteurs de risques associés à cette pathologie. La deuxième partie consistait à l'étude du processus de lymphogénèse. Dans cette optique, une partie expérimentale a été réalisée sur des échantillons tumoraux afin de déterminer,

par immunohistochimie, le profil d'expression des protéines P53, Mdm2, Bcl2 et du facteur de prolifération (Ki67). Nous nous sommes, également, intéressés à la corrélation entre le profil immunohistochimique et le comportement clinico-pathologique de ces tumeurs, en comparant l'expression de ces protéines étudiés et les données cliniques et histologiques recueillies pour chaque patient.

MATERIELS

ET METHODES

I-Description de l'étude I

Nous avons réalisé une étude descriptive multicentrique et rétrospective étudiant tous les cas où le diagnostic histologique de lymphome a été établi, tout sexe confondu, chez les adultes dont l'âge est supérieur ou égale à 16 ans. Le souhait était d'inclure tous les cas de lymphomes traités dans les services d'hématologie de l'Ouest Algérien durant la période comprise entre Janvier 2001 et Décembre 2011 (11 ans) : CHU d'Oran, CHU de Tlemcen, CHU de Sidi Bel Abbes, hôpital militaire d'Oran, hôpital de Mascara, hôpital de Saida. Pour chaque service, le recueil des données a été effectué à partir des dossiers médicaux.

Ce recueil a été réalisé à partir d'une fiche de renseignement standardisée. Les éléments recueillis étaient :

- L'âge,
- le Sexe,
- la localisation,
- le stade d'Ann Arbor,
- Le type histologique selon la classification de l'OMS pour les lymphomes Hodgkinien et la classification de l'OMS correspondant à la classification de Kiel actualisé pour les LNH.

Le traitement et l'analyse des données ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS, version 18.0

II-Description de l'étude II

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique de 45 cas de lymphome gastro-intestinal , menée au niveau du service d'Anatomie et de cytologie pathologique du centre hospitalier universitaire (CHU) d'Oran entre janvier 2006 et octobre 2012. Ces cas ont été colligés à partir des registres du laboratoire. Les dossiers retenus ont été complétés au besoin à partir des registres des services référents. Les variables étudiées étaient :

- l'âge,
- le sexe,
- la localisation,
- le stade d'Ann Arbor,

- le type histologique selon la classification de l'OMS, et
- l'infection à *HP*.

Le traitement et l'analyse des données ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS, version 18.0.

III-Description de l'étude III

I. Patients et échantillons tissulaires tumoraux

La troisième étude portée sur une série rétrospective de 58 cas consécutifs de lymphomes gastro-intestinaux collectés entre 2006 et 2013 (archives du service d'Anatomie Pathologique de l'Hôpital militaire d'Oran et du CHU de Sidi Bel Abbes). Cette partie expérimentale a été réalisée au niveau du service de cytopathologie du CHU d'Amiens (France).

Pour chaque patient, un bloc de tissu représentatif fixé au formol tamponné à 4% et enrobé en paraffine a été analysé. Chaque cas a été revu par deux pathologistes et classé selon la classification des tumeurs hématopoïétiques et des tissus lymphoïdes de l'OMS (2008). L'immuno-phénotypage a montré que 93% des échantillons de lymphome gastrique contenaient des cellules tumorales B (en se basant sur l'expression immuno-histochimique du marqueur CD20), alors que 7% des échantillons contenaient de cellules tumorales T (en basant sur l'expression immuno-histochimique de marqueur CD3). La détection de *Hp* a été réalisée par coloration de Giemsa. Cette étude a été préalablement approuvée par le Comité d'éthique humaine dans les institutions appropriées et elle était conforme aux dispositions de la déclaration d'Helsinki.

II. Examen immuno-histochimique

II.1- Principe

L'immunohistochimie est une technique de détection morphologique directe permettant la recherche de l'expression des protéines intra-tissulaires par des antisérums spécifiques souvent de lapin ou de souris (anticorps primaires). Ces anticorps peuvent être conjugués directement avec des enzymes (peroxydase, phosphatase alcaline) ou des marqueurs de fluorescence, ou reconnus par des anticorps secondaires (anticorps universels) conjugués avec des marqueurs de fluorescence ou avec des enzymes de révélation (peroxydase, phosphatase alcaline) capables de transformer un chromogène

incolore (DAB, AEC) et de créer une coloration révélée sous microscope optique. Elle se réalise sur des coupes tissulaires déparaffinées.

II.2- Technique d'immuno-histochimie en paraffine

Des coupes de 3µm ont été réalisées au microtome et étalées sur des lames silanisées de type Superfrost Plus. Les lames étaient mises à l'étuve (au minimum pendant 1 heure à 60°C). La coloration immunohistochimique a été réalisée sur un immunostainer Ultra Roche, en utilisant des anticorps dirigés contre P53(clone DO-7, DAKO, dilution 1/50°, incubation 32 min, prétraitement CC1-64'), Mdm2(clone IF2, INVITROGEN, dilution 1/100°, incubation 32', prétraitement CC1 36'), Bcl-2 (clone 124, Dako, dilution 1/40° incubation 32 min, prétraitement CC1 64'), Ki67(clone SP6, Diagonomics, dilution 1/400° incubation 32 min, prétraitement CC1 36'). Ceci a été suivi par la technique complexe avidine-biotine-peroxydase. Les réactions ont été développées en utilisant une réaction chromogène dans la solution de substrat DAB (diamino-tétrachlorhydrate 3,3'benzidine) (DAB, Sigma rapide). La contre-coloration a été effectuée avec une solution d'hématoxyline. Nos contrôles internes, étaient les suivants:

Pour P53 : Carcinome du colon (marquage nucléaire)

Pour Mdm2 : Des échantillons de l'ostéosarcome (marquage nucléaire)

Pour Bcl-2 : Ganglion lymphatique humain normal (marquage cytoplasmique)

II.3-Evaluation de l'expression

La lecture des lames a été effectuée à l'aide d'un microscope multi-tête (Leica) par deux observateurs, afin d'évaluer de manière qualitative l'expression de P53, Mdm2, Bcl-2 (à la détection de plus de 30% de cellules tumorales, l'échantillon était considéré comme positif) L'index de marquage par le Ki-67 était calculé par la comparaison des noyaux colorés par l'anticorps anti-Ki-67, avec le nombre total des noyaux (positifs et négatifs), le résultat multiplié par 100.

II.4-Analyse statistique

Le traitement et l'analyse statistique des données ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS version 20. La corrélation de l'expression de p53, Mdm2, Bcl-2, Ki67 avec les paramètres clinico-pathologiques ont été effectuées par test de chi2. Les différences étaient considérées comme significatives à P<0,05.

RESULTATS

Article I

**Profil histoépidémiologique des lymphomes des adultes dans l'Ouest Algérien : à propos
de 1544 cas.**

S. Zeggai · N. Harir · H. Touhami · S. Moulessshoul · S.M.A. Benlazar · N. Mesli · K.H.
Tayer · N. Mlahlah

J.Afr.Cancer.2013 ; 5 :127-132.

Profil histoépidémiologique des lymphomes des adultes dans l'Ouest algérien : à propos de 1 544 cas

Epidemiology and pathological profile of lymphomas of the adults in the Algerian West: a report about 1,544 cases

S. Zeggai · N. Harir · H. Touhami · S. Moulessshoul · S.M.A. Benlazar · N. Mesli · K.H. Tayer · N. Mlahlah

Reçu le 1 septembre 2012 ; accepté le 3 décembre 2012
© Springer-Verlag France 2013

Résumé Les lymphomes sont des tumeurs malignes développées à partir des cellules centrales de l'immunité. Le but de ce travail était de décrire les aspects épidémiologiques et histologiques des lymphomes des adultes dans l'Ouest algérien. Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les lymphomes malins confondus observés sur une période de 11 ans (2001–2011) au niveau des services d'hématologie des CHU et des hôpitaux de l'Ouest algérien. Au cours de notre période d'étude, nous avons colligé 1 544 cas de lymphomes (1 018 cas de lymphomes non hodgkiniens [LNH] et 526 cas de lymphomes hodgkiniens), avec un âge moyen des patients de 44,90 ans et un sex-ratio de 1,33. Les LNH étaient de siège extraganglionnaire dans 633 cas, avec une prédominance histologique de type à grandes cellules (28,6 %), suivie de lymphome lymphocytaire (11,4 %) et une fréquence élevée des lymphomes de haut grade et des stades IV. La MDH était de localisation ganglionnaire dans 392 cas, avec une prédominance de type scléronodulaire (51 %). Cette enquête nous a permis de

faire l'état des lieux des lymphomes dans l'Ouest algérien. Cependant, beaucoup de travail reste à faire pour une meilleure étude épidémiologie descriptive de ces pathologies dans le but d'améliorer leur prise en charge.

Mots clés Lymphomes · Épidémiologie · Histopathologie · Ouest algérien

Abstract Lymphomas are malignant tumors developed from the central cells of immunity. The aim of this study was to describe the epidemiological and histological features of the lymphomas of adults in the Algerian West. This is a retrospective descriptive study covering all malignant lymphomas observed over a period of 11 years (2001–2011) at the services of Haematology of Algerian West hospitals and teaching hospitals. During our period of study, we collected 1,544 cases of lymphomas (including 1,018 non-Hodgkin lymphomas and 526 Hodgkin diseases) with an average age of 44.90 years and a sex ratio of 1.33. Non-Hodgkin lymphomas were extranodal in 633 cases and dominated by histological subtype of large cell (28.6%) followed by lymphocytic lymphoma (11.4%) with high frequency of high-grade lymphoma and stage IV. The Hodgkin disease was of ganglionic location in 392 cases with a predominance of nodular sclerosis subtype (51%). This investigation allowed us to make the current situation of lymphomas in West Algeria. However, much work remains to be done to better study the descriptive epidemiology of these diseases in order to improve their care.

Keywords Lymphoma · Epidemiology · Histopathology · Algerian West

Introduction

Les lymphomes malins sont des proliférations malignes des tissus lymphoïdes ; ce sont des tumeurs du système

S. Zeggai · N. Harir
UDL Sidi-Bel-Abes, laboratoire biologie moléculaire appliquée
et immunologie, Algérie

H. Touhami
Service d'hématologie, CHU d'Oran, Algérie

S. Moulessshoul
Laboratoire de biotoxicologie, UDL Sidi-Bel-Abbes, Algérie

S.M.A. Benlazar
Service d'hématologie, CHU Sidi-Bel-Abbes, Algérie

N. Mesli
Service d'hématologie, CHU de Tlemcen, Algérie

K.H. Tayer
Service d'hématologie, hôpital de Saïda, Algérie

N. Mlahlah
Service d'hématologie, hôpital de Mascara, Algérie

immunitaire B ou T. De nombreuses études effectuées ces deux dernières décennies indiquent une tendance à l'augmentation de l'incidence des lymphomes (surtout les lymphomes non hodgkiniens [LNH]) dans le monde [1,2]. Parmi les facteurs qui avaient été évoqués dans l'étiopathogénie des lymphomes, figurent en premier lieu les agents infectieux, l'immunodépression sévère et l'exposition professionnelle ou environnementale [3,4] dans les pays développés et des causes infectieuses virales notamment (VIH, EBV, HTLV-1), parasitaires (paludismes) ou bactériennes (*Helicobacter pylori*) dans les pays en développement [5]. En Algérie, les caractéristiques épidémiologiques et les facteurs étiopathogéniques des lymphomes sont encore mal connus. Dans le but de placer les lymphomes dans leur cadre épidémiologique et constituer une base de données sur ce cancer, nous avons mené une étude descriptive des aspects épidémiologiques et histopatologiques des lymphomes dans l'Ouest algérien.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les cas de lymphomes hodgkinien et non hodgkinien diagnostiqués entre janvier 2001 et décembre 2011 (11 ans) au niveau des services d'hématologie de l'Ouest algérien : CHU d'Oran, CHU de Tlemcen, CHU de Sidi-Bel-Abbes, hôpital militaire d'Oran, hôpital de Saïda, hôpital de Mascara, hôpital de Mostaganem. Le recueil des données a été effectué à partir des dossiers médicaux. Les variables étudiées étaient l'âge, le sexe, la localisation, le stade d'Ann Arbor et le type histologique selon la classification de l'OMS pour les lymphomes hodgkiniens (MDH) et la classification de l'OMS correspondant à la classification de Kiel actualisé pour les LNH. Le traitement statistique et l'analyse des données ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS.

Résultat

Aspects épidémiologiques

Fréquence

Nous avons colligé au cours de notre période d'étude 1 544 cas de lymphomes, dont 1 018 cas de LNH et 526 cas de MDH représentant respectivement 65,93 et 34,07 % des cas, avec une moyenne de 140,36 cas par an (92,54 cas LNH ; 47,82 cas de MDH). La Figure 1 montre la fréquence annuelle des MDH et LNH.

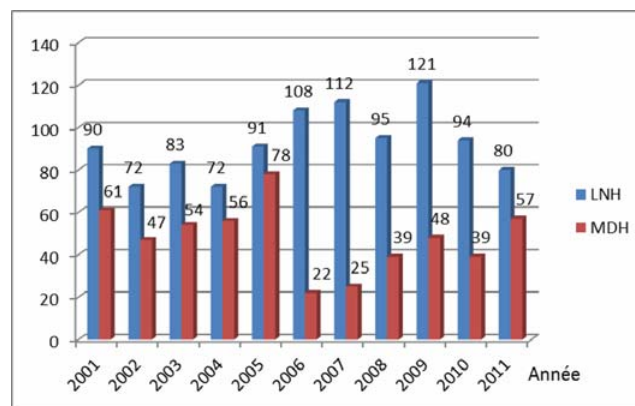


Fig. 1 La fréquence annuelle des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens

Âge et sexe

Les LNH étaient observés à un âge moyen de 50,88 ans chez 609 hommes (59,8 %, fréquence élevée dans ≥ 60 ans]) et 409 femmes (40,2 %, fréquence élevée dans ≥ 60 ans]), avec un sex-ratio de 1,48.

Dans les cas de MDH étudiés, l'âge des patients variait de 16 à 86 ans, avec une moyenne de 33,33 ans. Le sexe masculin était atteint dans 273 cas (soit 51,9 %) et le sexe féminin dans 253 cas (48,2 %), avec un sex-ratio de 1,07. Le Tableau 1 montre la répartition des types de lymphomes en fonction du sexe.

Siège

La localisation ganglionnaire était principalement des MDH dans 505 cas et 385 cas des LNH, représentant respectivement 96 et 37,8 % des cas, et la localisation extraganglionnaire était essentiellement des LNH dans 633 cas (62,2 %) et 21 cas (4 %) des MDH. Le Tableau 2 montre la répartition des lymphomes en fonction des localisations.

Tableau 1 Répartition des types de lymphomes en fonction du sexe.

Sexe	Maladie de Hodgkin		Lymphome malin non hodgkinien	
	Effectifs	Pourcentage	Effectifs	Pourcentage
Féminin	253	48,1	409	40,2
Masculin	273	51,9	609	59,8
Total	526	100,0	1 018	100,0

Aspects histopathologiques

Du point de vue histologique, les principales variétés des LNH étaient les lymphomes à grandes cellules dans 293 cas (28,6 %) et le lymphome lymphocytaire dans 116 cas (11,4 %). La répartition des cas selon les grades histologiques de malignité montre une plus grande fréquence des lymphomes de haut grade histologique dans 673 cas (soit 66,11 %) et faible dans 345 cas (soit 33,89 %) (Tableau 3). Les lymphomes à grandes cellules étaient observés chez

159 hommes et 134 femmes, avec un âge moyen de 51,09 ans et une plus grande fréquence après 60 ans. La localisation ganglionnaire était observée dans 125 cas. Les lymphomes lymphocytaires étaient répartis entre 79 hommes et 37 femmes, avec un âge moyen de 53,80 ans et une plus grande fréquence après 60 ans. La localisation extraganglionnaire était observée dans 73 cas.

La maladie de Hodgkin était dominée par le type scléronodulaire, avec 51 % (286/526 cas), suivi du type à cellularité mixte, avec 26,1 % (137/526 cas) ; le type à prédominance

Tableau 2 Répartition des lymphomes en fonction des localisations.

Localisation	LNH		MDH	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Ganglionnaire	385	37,8	505	96
Digestive	224	22,0	7	1,33
Cutanée	65	6,4	6	1,14
Hépatique	39	3,8	00	00
Médiastinale	22	2,2	00	00
Médullaire	72	7,1	00	00
ORL	31	3,0	5	0,95
Osseuse	54	5,3	00	00
Pulmonaire	36	3,5	3	0,58
Splénique	23	2,3	00	00
Autres	67	6,6	00	00
Total	1 018	100	526	100

Tableau 3 Répartition des types histologiques des lymphomes en fonction du sexe.

Type de lymphomes	Type histologique	Masculin		Féminin	
		Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
LNH	LNH à grandes cellules	159	15,6	134	13,2
	LNH anaplasique	36	3,5	21	2,1
	LNH centroblastique	34	3,3	19	1,8
	LNH de Burkitt	5	0,5	2	0,2
	LNH du manteau	13	1,3	3	0,2
	LNH immunoblastique	22	2,2	12	1,1
	LNH lymphoblastique	69	6,8	39	3,8
	LNH centrocytique	19	1,9	20	2,0
	LNH centrocytique centroblastique	21	2,1	19	1,9
	LNH à petites cellules	36	3,5	21	2,1
	LNH lymphocytaire	79	7,8	37	3,6
	LNH lymphoplasmocytaire	18	1,8	18	1,8
	Autres	98	9,6	64	6,3
MDH	Scléronodulaire	128	24,3	140	26,6
	À cellularité mixte	71	13,5	66	12,5
	À prédominance lymphocytaire	14	2,7	5	1
	À déplétion lymphocytaire	0	0	2	0,4
	Sans précision	60	11,4	40	7,6

lymphocytaire dans 19 cas (3,6 %) et à déplétion lymphocytaire dans deux cas (0,4 %) et 100 cas (19 %) sans précision (Tableau 3). La corrélation histopathologique a montré chez nos patients une prédominance de la tranche d'âge [20–24] pour tous les types histologiques.

Au terme du bilan d'extension, la classification d'Ann Arbor a été utilisée pour classer les malades en stade évolutif, les LNH étaient dominés par un stade avancé (stade IV) dans 297 cas et les MDH par un stade précoce (stade II) dans 184 cas, représentant respectivement 29,17 et 35 %. Le Tableau 4 montre la répartition des lymphomes en fonction des stades évolutifs.

Discussion

Notre étude a consisté en l'analyse des données épidémiologiques et histopathologiques de lymphomes malins des adultes sur une période de 11 ans au niveau des services d'hématologie de l'Ouest algérien. Au cours de cette étude, nous avons principalement été confrontés à la récurrence des informations incomplètes, notamment celles concernant les renseignements cliniques, la profession, les autres types histologiques telles les leucémies lymphoïdes et éventuellement faire ressortir les facteurs de risque. D'un autre côté, nous avons été confrontés au problème de la classification utilisée par les spécialistes concernant les cas de LNH (Fig. 2).

Dans notre série, l'âge moyen tout type de lymphome malin confondu était de 44,90 ans et le sex-ratio était égal à 1,33. Ces résultats se rapprochent de ceux notés en Malaisie (âge moyen : 50,5 ans et le sex-ratio : 1,9) [6]. Omoti et Halim au Nigéria, sur 205 cas, ont obtenu 1,9 mais en faveur du sexe féminin [7]. Nous avons retrouvé 1 544 cas de lymphomes malins, dont 526 cas de MDH (34,06 %) et 1 018 cas de LNH (65,94 %). Ces fréquences sont superposables à celles des auteurs qui rapportent également une prédominance des LNH dans leur série d'étude, notamment Peh et al., Omoti et Halim et Amégbor et al. ont trouvé respectivement 82,5, 83 et 87,8 % [6–8].

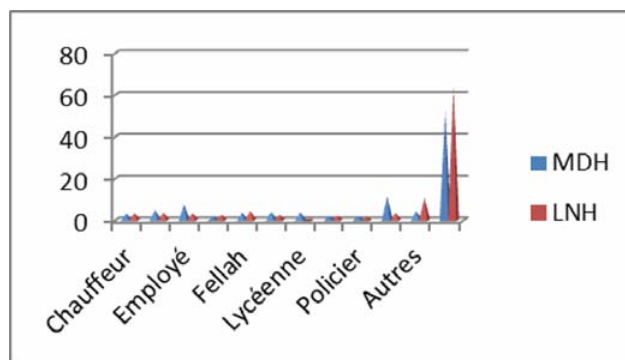


Fig. 2 La répartition des types de lymphomes selon la profession. LNH était observé par une nette prédominance chez les fellahs et les commerçants représentant respectivement 4,51 et 3,53 %, suivie de celle des chauffeurs avec 3,24 % et sans précision dans 63,26 %. L'étudiant était la profession la plus affectée (11,4 %), suivi d'employé (7,4 %), le commerçant (4,8 %) et sans précision dans 52,1 % chez les patients MDH. La nette prédominance de la maladie chez les fellahs et les commerçants rejoint les données de la littérature où l'on retrouve une augmentation de la fréquence des lymphomes chez les personnes exposées aux herbicides et aux produits chimiques [1]

L'analyse sur les LNH a montré un âge moyen de 50,88 ans. Ce résultat est différent de celui de la littérature où une prédominance chez l'adulte jeune a été rapportée surtout pour les LNH dans les pays en développement [8,9] ; mais se rapproche de ceux retrouvés dans les pays occidentaux (âge moyen compris entre 50 et 60 ans) [3,10]. La prédominance masculine retrouvée par la plupart des auteurs [3,5,8,10] est confirmée par notre étude.

Le siège extraganglionnaire était de 62,2 % pour les LNH, avec une prépondérance des localisations digestives (22 %) comme l'attestent les travaux de Economopoulos et al. en Grèce qui ont noté 26 cas de la localisation digestive sur 37 cas de LNH extraganglionnaire [11]. Nos résultats sont aussi en accord avec les données de la littérature [12,13], mais différents de ceux trouvés par Amégbor et al. au Togo qui rapportent une prédominance des localisations ORL [8]. Sur le plan histologique, la grande fréquence des

Tableau 4 Répartition des lymphomes en fonction des stades évolutifs.

	LNH		MDH	
	Effectif	Pourcentage	Effectif	Pourcentage
Stade I	227	22,3	80	15,2
Stade II	132	12,96	184	35
Stade III	118	11,6	117	22,2
Stade IV	297	29,17	113	21,5
Sans précision	244	23,97	32	6,1

lymphomes de haut grade de malignité dans notre série incluant le lymphome à grandes cellules est identique à celle rapportée par Diomandé et al. en Côte-d'Ivoire dans 81 % des cas [14]. Ces résultats se rapprochent également de ceux de Levy au Zimbabwe [15] qui rapporte seulement 17 % de LNH de faible malignité dans sa série. Ces caractéristiques des LNH africains diffèrent des constatations européennes faites par Hoerni et al. [16] et Lennert [17] pour lesquels les lymphomes de faible malignité constituent 51 à 72,1 % des cas. Le stade évolutif au moment du diagnostic était dominé par les stades III et IV de la classification d'Ann Arbor dans notre série contrairement aux pays occidentaux où sont retrouvés essentiellement les stades I et II [18,19]. Cette différence entre notre série et celle de la littérature est imputable au retard accusé dans la consultation.

Les lymphomes hodgkiniens sont plus rares dans les pays en développement. L'âge de survenue de ces affections varie selon les contrées, dans notre étude l'âge moyen de 33,33 ans concorde avec celui rapporté par Omoti et Halim au Nigeria qui est de 33 ans [7]. La répartition de MDH selon l'âge a montré une grande fréquence dans l'intervalle [21–29]. Cette valeur est nettement supérieure à celle de Riyat au Kenya qui a observé 65 % des cas chez les sujets de moins de 20 ans [3,20]. La prédominance masculine n'est pas relevée dans notre étude, le sex-ratio est de 1,07, alors que chez nos voisins, il y a une légère prédominance masculine, le sex-ratio est de 1,39 au Maroc et de 1,45 en Tunisie. En Europe, les hommes en sont plus souvent atteints que les femmes [3,5,19,21,22]. Au plan histologique, la prédominance de type scléronodulaire (51 %) que nous avons observé est également rapportée par Lee et al. à Taiwan (65 %) [23], mais différente de celle trouvée par Amégbor et al. qui rapportent une prédominance de type à déplétion lymphocytaire au Togo [8]. En référence aux travaux réalisés en Afrique, les types à cellularité mixte et à déplétion lymphocytaire seraient les plus fréquentes chez les Noirs et ceux à cellularité mixte et scléronodulaire chez les populations blanches [15,24].

Conclusion

Nous avons mené une étude rétrospective multicentrique portant sur les lymphomes des adultes dans l'Ouest algérien. Mille cinq cent quarante-quatre cas ont été observés pendant notre période d'étude (2001–2011), survenant à un âge moyen de 33,33 ans pour la MDH et de 50,88 ans pour les LNH, avec une prédominance masculine. Au plan histologique, le type scléronodulaire a prédominé dans la MDH avec 51 % et le lymphome à grandes cellules était le plus important des LNH à 28,6 %. Malheureusement, il persiste beaucoup de cas qui nous échappent, par manque de moyens

de diagnostic plus précis au moment de l'examen. Cependant, beaucoup de travail reste à faire pour une meilleure étude épidémiologie descriptive de ces pathologies dans le but d'améliorer leur prise en charge.

Conflit d'intérêt : les auteurs ne déclarent pas de conflit d'intérêt.

Références

1. Baris D, Zahn SHE (2000) Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol* 12(5):383–94
2. Bosly A, Coiffier B, Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (1997) Données récentes concernant l'épidémiologie des lymphomes non hodgkiniens. *Path Biol* 45:449–52
3. Adamson P, Bray F, Costantini AS, et al (2007) Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. *Eur J Cancer* 43(2):391–401
4. Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, et al (2007) Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 18(10):1209–26
5. Parkin DM, Ferlay J, Hamdi-Chérif M, et al (2003) Cancer in Africa: epidemiology and prevention. IARC Scientific Publications n° 153 Lyon, France, pp 321–35
6. Peh SC, Kim LH, Thanaletchimy N, et al (2000) Spectrum of malignant lymphomas in Klang Hospital, a public hospital in Malaysia. *Malays J Pathol* 22(1):13–20
7. Omoti CE, Halim NKD (2005) Adult lymphomas in Edo state, Niger Delta region of Nigeria: clinicopathological profile of 205 cases. *Clin Lab Haematol* 27:302–6
8. Amégbor K, Darré T, Padaro E, et al (2010) Profil histopathologique des lymphomes au Togo : à propos de 755 cas observés au CHU Tokoin de Lomé. *J Afr Cancer* 2:235–9
9. N'gassa Piotié P (1995) Incidence et mortalité par cancer au Mali : données du registre du cancer de 1995 à 2004. *Th Med; Bamako* 68 p, n° 50
10. Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al (2007) The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer* 120(Suppl 12):1–39
11. Economopoulos T, Papageorgiou S, Rontogianni D, et al (2005) Multifocal extranodal non-Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic study of 37 cases in Greece, a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *The Oncologist* 10:734–8
12. Chassagne-Clément C, Blay JY, Treilleux I, et al (1999) Épidémiologie des lymphomes malins non hodgkiniens : données actualisées. *Bull Cancer* 86:529–36
13. Ruskone-Fourmestreaux A (2004) Les lymphomes gastriques du MALT. *Rev Med Int* 8:573–81
14. Diomandé MI, Beugré NJ, Hondé M, et al (1991) Lymphomes malins non hodgkiniens non Burkitt en Côte-d'Ivoire : étude clinico-pathologique de 140 cas colligés en 15 ans (1973–1987). *Med Afr Noire* 38:760–3
15. Levy LM (1988) Hodgkin's disease in black Zimbabweans. A study of epidemiologic, histologic and clinical features. *Cancer* 61:189–94
16. Hoerni B, Eghbali H (1986) Lymphome de faible malignité. In *Hémopathies malignes. Flammarion Encycl des cancers*, pp 466–70
17. Lennert K (1981) Histopathologie des lymphomes malins non hodgkiniens d'après la classification de Kiel. DOIN, Paris, 127 pages

18. Heorni B (1989) Lymphomes : épidémiologie, diagnostic, évolution et pronostic principes du traitement. *Rev Prat* 22:1989–92
19. Sangaré A, Tea D (1988) Aspects cliniques généraux des lymphomes malins non hodgkiniens en Côte d'Ivoire. *Ann Univ Abidjan* 12:69–80
20. Riyat MS (1992) Hodgkin's disease in Kenya. *Cancer* 69 (4):1047–51
21. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al (2001) Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: World Health Organization classification of tumours. IARC Press, Lyon, France
22. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, et al (2003) Cancer incidence and mortality in France over the period 1978–2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 51(1):3–30
23. Lee MY, Tan TD, Feng AC (2005) Clinico-pathological study of Hodgkin's lymphoma in a cancer center in Taiwan. *Clin Lab Haematol* 27:379–83
24. Cohen C, Hamilton DG (1980) Epidemiologic and histologic patterns of Hodgkin's disease: comparison of the black and white population of Johannesburg, South Africa. *Cancer* 46(1): 186–9

PRESENTATION DE L'ARTICLE I

Profil histoépidémiologique des lymphomes des adultes dans l'Ouest Algérien : à propos de 1544 cas.

Epidemiology and pathological profile of lymphomas of the adults in the Algerian West: a report about 1544 cases. J.Afr.Cancer.2013; 5 :127-132.

1-Contexte

Les lymphomes sont des tumeurs malignes développées à partir des cellules centrales de l'immunité, les lymphocytes. Ils se développent préférentiellement dans les ganglions lymphatiques (90% des cas), mais également en situation extra-ganglionnaire (10% des cas environ) notamment dans les tissus physiologiquement riches en lymphocytes tel que le tractus digestif. Dans la plupart des cas, ces maladies se traduisent par un syndrome tumoral d'importance variable, d'apparition plus ou moins rapide, éventuellement associé à des signes généraux voire à des signes d'insuffisance médullaire lorsque la moelle hématopoïétique est envahie. De nombreuses études effectuées ces deux dernières décennies indiquent une tendance à l'augmentation de l'incidence des lymphomes (surtout les lymphomes non hodgkiniens) dans le monde (**Baris et Zahn, 2000 ; Bosly et Coiffier, 1997**). L'étiologie n'est pas connue, mais certains facteurs sont incriminés expliquant l'augmentation constante des lymphomes. En Algérie, les caractéristiques épidémiologiques et les facteurs étio-pathogéniques des lymphomes sont encore mal connus. Dans le but de placer les lymphomes dans leur cadre épidémiologique et constituer une base de données sur ce cancer, nous nous sommes intéressées de mener une étude descriptive des aspects épidémiologiques et histo-pathologiques des lymphomes dans l'Ouest algérien.

2-Résumé des résultats

- ✓ Nous avons colligé dans notre période d'étude 1544 patients de lymphomes (1018 cas de LNH, 526 cas de LH) suivis dans 6 grande villes de l'Ouest Algérien.
- ✓ Dans notre population d'étude, l'âge moyen est de 44,90,
- ✓ Nous constatons une prédominance masculine avec un sexe ratio : 1,33.

- ✓ Localisation ganglionnaire est principalement des LH dans 505 cas (96%) et la localisation extra-ganglionnaire est essentiellement des LNH dans 633 (62,2%) cas avec une prépondérance des localisations digestives.
- ✓ Le résultat histologique montre une prédominance des lymphomes à grand cellule dans les LNH et une prédominance de type scléro-nodulaire dans les LH (51%),
- ✓ Au terme du bilan d'extension, la classification d'Ann Arbor a été réalisée pour classer les malades en stade évolutif, les LNH sont dominés par un stade avancé (Stade VI) dans 29,17% des cas et les LH par un stade précoce (Stade II) dans 35% des cas.

Article II

Aspects épidémiologiques et histo-pronostiques des lymphomes gastro-intestinaux à Oran.

S. Zeggai · N. Harir · S. Moulessshoul · A.Maalem.

J. Afr. Hépatol. Gastroentérol. 2014; 8:183-185

Aspects épidémiologiques et histo-pronostiques des lymphomes gastro-intestinaux à Oran

Epidemiological and prognosis aspects of gastro-intestinal lymphomas in Oran

S. Zeggai · N. Harir · S. Moulessshoul · A. Maalem

© Lavoisier SAS 2014

Résumé Les lymphomes digestifs représentent 12,5% de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens (LNH) et sont les plus fréquentes des formes extra-ganglionnaires. Le but de ce travail était de décrire les aspects épidémiologiques et histo-pronostiques des lymphomes gastro-intestinaux (LGI) à Oran. Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les lymphomes gastro-intestinaux observés sur une période de 7 ans (2006-2012) au niveau du laboratoire d'anatomopathologie de CHU d'Oran. Au cours de notre période d'étude nous avons colligé 45 cas de LGI avec un âge moyen des patients de 52,06 ans et un sex-ratio de 2,64. Les LGI étaient situés au niveau de l'estomac dans 80% des cas avec une prédominance histologique de type B du MALT de faible degré histologique de malignité dans 37,8% et une fréquence élevée des stades IE. La prévalence d'infection à *Helicobacter pylori* était de 82,5%. La connaissance des aspects épidémiologiques et histo-pronostiques des LGI permettra aux cliniciens d'évoquer précocement le diagnostic de ces pathologies et d'améliorer leur prise en charge.

Mots clés Lymphome gastro-intestinaux · *Helicobacter pylori* · Oran

Abstract Digestive lymphomas represent 12.5% of all non-Hodgkin lymphoma (NHL) and are the most common extra-nodal location. The aim of this study was to describe the epidemiological and the prognosis of gastro-intestinal lymphoma (GIL) in Oran. It is a retrospective descriptive study covering all gastro-intestinal lymphomas observed over a

period of 7 years (2006-2012) at the pathological laboratory of Teaching Hospital of Oran. During the period of study we collected 45 cases of GIL with a mean age of 52.06 years and a sex ratio of 2.64. The GIL was gastric in 80% of cases with a predominance of low grade of malignancy of B cell MALT lymphoma in 37.8% and a high frequency of stages IE. The prevalence of *Helicobacter pylori* infection was 82.5%. The knowledge of the epidemiological and histo-prognostic aspects of GIL would help clinicians to make an early diagnosis of those diseases as well as improving their management.

Keywords Gastro-intestinal lymphoma · *Helicobacter pylori* · Oran

Introduction

Les lymphomes gastro-intestinaux (LGI) sont des lésions tumorales uniques ou multiples atteignant différents segments du tube digestif. Ils sont les plus fréquents des lymphomes extra-ganglionnaires non hodgkiniens (LNH) (36% des cas) [1]. Ils représentent 3% de toutes les tumeurs gastriques, 8% de tous les lymphomes et 50% des lymphomes digestifs [2]. Leur pronostic est plus mauvais que celui des lymphomes ganglionnaires correspondants [3,4]. De nombreux facteurs prédisposant sont incriminés, mais ces dernières années c'est surtout l'*Helicobacter pylori* (HP) qui a été impliqué dans la pathogénie des LG [1]. Le but de notre travail était de déterminer les caractéristiques épidémiologiques et histo-pronostiques de ces LGI dans la région d'Oran.

Matériel et méthodes

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur 45 cas des LGI diagnostiqués entre janvier 2006 et octobre 2012 au laboratoire d'anatomopathologie du CHU d'Oran.

S. Zeggai (✉) · N. Harir
Laboratoire de biologie moléculaire appliquée et immunologie,
UDL Sidi Bel Abes, Algérie
e-mail : zeggai.soumia@yahoo.fr

S. Moulessshoul
Laboratoire de biotoxologie, UDL Sidi Bel Abes, Algérie

A. Maalem
Service d'anatomo-pathologie, CHU Oran, Algérie

Ces cas ont été colligés à partir des registres du laboratoire. Les dossiers retenus ont été complétés au besoin à partir des registres des services référents. Les variables étudiées étaient l'âge, le sexe, la localisation, le stade d'Ann Arbor, le type histologique selon la classification de l'OMS, et l'infection à HP. Le traitement statistique et l'analyse des données ont été réalisés à l'aide du logiciel SPSS.

Résultats

Aspects épidémiologiques

Au cours de notre période d'étude, nous avons noté 45 cas de LGI de l'adulte, soit en moyenne 6,43% par an. Le sexe masculin était atteint dans 32 cas (71%) et le sexe féminin dans 13 cas (29%), soit un sex-ratio de 2,64. L'âge moyen des patients était de 52,6 ans et variait de 20 à 78 ans avec une fréquence élevée dans la tranche d'âge (70-79) (Tableau 1).

Siège du prélèvement

Les LGI étaient localisée au niveau de l'estomac dans 80% des cas, à l'intestin grêle dans 11,1% des cas et au duodénum dans 8,9% des cas (Tableau 2).

Aspects histologiques

Du point de vue histologique ces tumeurs étaient un lymphome B du MALT de haut degré histologique de malignité dans 13,3% des cas, un lymphome B du MALT de faible degré histologique de malignité dans 37,8% des cas. Les autres types histologiques étaient représentés par le lym-

phome à grand cellule B dans 33,3% des cas, un lymphome de Burkitt dans 9% des cas, un lymphome Immunoblastique dans 4,5% des cas, et un lymphome T dans 2,2% des cas (Tableau 3).

Selon la classification d'Ann Arbor, le stade d'extension de ces tumeurs étaient un stade 1E pour 21 patients soit 46,7% des cas, stade 2E pour 9 patients soit 20% des cas et un stade indéterminé pour 15 patients soit 33,3% des cas.

La prévalence de l'HP

La recherche de l'HP a été déterminée par coloration de Giemsa dans 35 cas. La présence de l'HP a été observée dans 29 cas (82,5%) des 35 cas. L'infection à HP dans les lymphomes du MALT était plus fréquente dans les lymphomes de faible degré histologique de malignité (60%) que dans les lymphomes de haut degré histologique de malignité (40%).

Discussion

Les localisations digestives représentent 12,5% de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens et sont les plus fréquentes des formes extra-ganglionnaires. Les lymphomes primitifs gastro-intestinaux ne représentent que 3% des tumeurs malignes gastriques, moins de 1% de celles du côlon et du rectum et 12 à 18% de celles de l'intestin grêle [1].

Les lymphomes gastro-intestinaux peuvent s'observer à tout âge avec une plus grande fréquence entre 40 et 50 ans [1]. Dans notre série, ils étaient observés avec une grande fréquence dans la tranche d'âge (70-79). La prédominance masculine retrouvée par la plupart des auteurs [1,5] est également confirmée par notre étude.

Une prédominance du siège au niveau de l'estomac a été notée dans notre série, représentant 80% des cas. Ces résultats sont en accord avec ceux de la littérature [1,3,5]. Sur le plan histologique, et contrairement à ce qui a été rapporté au Togo, les lymphomes de faible grade de malignité étaient les plus dominants dans notre série d'étude [5]. Le stade d'extension de la tumeur dominé par le stade 1E selon la

Tableau 1 Répartition des LGI en fonction de l'âge.

L'âge	Nombre des cas	Pourcentage
20-29	5	11,1%
30-39	9	20%
40-49	5	11,1%
50-59	10	22,22%
60-69	4	8,9%
70-79	12	26,7%

Tableau 2 Répartition des LGI en fonction du siège du prélèvement.

Siège du prélèvement	Nombre	Pourcentage
Estomac	36	80%
Grêle	5	11,1%
Duodénum	4	8,9%

Tableau 3 Répartition des LGI en fonction du type histologique.

Type histologique	Nombre	Pourcentage
Lymphome B Faible grade	17	37,7%
du MALT Haut grade	6	13,3%
Lymphome à grand cellule B	15	33,3%
Lymphome de Burkitt	4	9%
Lymphome Immunoblastique	2	4,5%
Lymphome T	1	2,2%

classification d'Ann Arbor est identique à celui rapporté par Nakamura et al [6].

La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* chez les 35 malades ayant un lymphome gastrique était de 82,5%. Ces résultats se rapprochent de ceux de Wotherspoon et al et Eidt et al [7,8] qui ont rapportée dans leurs séries, la présence d'*Helicobacter pylori* chez 110 et 121 malades ayant un lymphome gastrique du MALT dans respectivement 92% et 100% des cas. De même, dans une étude cas témoin de Parsonnet J et al, la survenue d'un lymphome gastrique a été associée à une infection à *Helicobacter pylori* avec un risque relatif de 6,3 [9]. Des avancées significatives dans la connaissance de ces lymphomes gastriques ont marqué la dernière décennie, au premier rang desquelles figure l'origine infectieuse due à HP. En effet, cette infection gastrique intervient dans le développement de plus de 90% des lymphomes gastriques dérivés du MALT [10,11]. La relation causale entre HP et lymphomes gastriques semble encore plus évidente quant une régression de lymphome est prouvée par immuno-histochimie et biologie moléculaire après éradication de l'HP [12,13]. On reste toutefois frappé par le contraste entre la très forte prévalence de l'infection à HP dans certaines régions comme l'Afrique et le très faible taux de lymphomes gastriques. Si la présence de la bactérie semble nécessaire au développement du lymphome, elle n'est pas suffisante, et d'autres facteurs génétiques, environnementaux ou ayant trait à la variabilité des souches bactériennes, entrent probablement en jeu et sont à l'étude.

Conclusion

Ce travail de type rétrospectif, avait pour objectif de décrire les aspects épidémiologiques et histo-pronostiques des LGI des adultes à Oran. Il a porté sur 45 cas survenant le plus souvent chez des personnes dans la tranche d'âge de 70 à 79 ans avec une prédominance masculine. Au plan histologique le lymphome B du MALT de faible degré histologique de malignité était le plus fréquent (37,8%). La présence

d'*Helicobacter pylori* était détectée dans plus de 80% des cas, associée à tous les types histologiques et plus fréquente dans les lymphomes gastriques du MALT de faible degré histologique de malignité. Une bonne connaissance des aspects épidémiologiques et histo-pronostiques des LGI est primordiale en vue d'un diagnostic précoce et d'une prise en charge adéquate.

Références

1. Ruskone-Fourmestreaux A, Lavergne-Slove A, Delmer A (2002) Lymphomes gastrointestinaux. *Gastroenterol Clin Biol* 26:233-41
2. Ducreux M, Sabourin JC, Boutron MC, et al (1996) Lymphome gastrique : histoire naturelle et classification. *Gastroenterol Clin Biol* 20:105-12
3. Freeman C, Berg JW, Culter SJ (1972) Occurrence and prognosis of extra nodal-lymphomas. *Cancer* 29:252-60
4. Isaacson PG, Wright DH (1983) Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A descriptive type of B cell lymphoma. *Cancer* 52:1410-6
5. Amégbor K, Napo-Koura GA, Songne-Gnamkoulamba B, et al (2008) Lymphomes Gastro-Intestinaux au Togo: Aspects épidémiologiques et histo-pronostiques. *Mali Med* 4:44-6
6. Nakamura S, Yao K, Iida M, et al (1997) *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer* 79:3-11
7. Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, Isaacson PG (1991) *Helicobacter pylori* -associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. *Lancet* 338:1175-6
8. Eidt S, Stolte M, Fischer R (1994) *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 47:436-9
9. Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al (1994) *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl Med* 330:1267-71
10. Boot H, de Jong D. (2002) Gastric lymphoma: the revolution of the past decade. *Scan J Gastroenterol Suppl* 236:27-36.
11. Du MQ, Isaacson PG (2002) Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. *Lancet Oncol* 3:97-1
12. Bayerdorffer E, Neubauer A, Rudolph B, et al (1995) Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of *helicobacter pylori* infection. *Lancet* 345:1591-4
13. Delchier JC (2003) Lymphome gastrique du MALT, une tumeur maligne potentiellement curable par l'éradication de *H pylori*. *Gastroenterol Clin Biol* 27:453-8

PRESENTATION DE L'ARTICLE II

Aspect épidémiologique et histo-pronostiques des lymphomes gastro-intestinaux à Oran. J.Afr.Hepatol.Gastroenterol.2014; 8:183-185.

Epidemiological and prognosis aspects of gastro-intestinal lymphomas in Oran. J.Afr.Hepatol.Gastroenterol.2014; 8:183-185.

1-Contexte

Dans l'article précédent nous avons trouvé une prédominance de lymphome extra-ganglionnaire avec une prépondérance des localisations digestives dans les LNH (dominé par le lymphome gastro-intestinal), nous nous sommes donc intéressés dans un second temps de déterminer les caractéristiques épidémiologiques et histo-pronostiques de ces lymphomes. Nous avons réalisé une étude rétrospective et descriptive portant sur 45 cas des LGI diagnostiqués entre janvier 2006 et octobre 2012 au niveau du laboratoire d'anatomopathologie du CHU d'Oran.

2-Résumé des résultats

- ✓ Nous avons retenu dans notre période d'étude 45 cas de LGI avec un âge moyen de 52,06.
- ✓ La tranche d'âge [70-79] est la tranche la plus touchée dans notre population.
- ✓ Une prédominance masculine est constatée dans notre population avec un sexe ratio : 2,64.
- ✓ L'estomac est la localisation la plus atteinte dans 80% des cas.
- ✓ lymphome MALT de faible grade de malignité est le type histologique le plus fréquent.
- ✓ Une fréquence élevée des stades IE.
- ✓ La prévalence de *HP* est de 82,5% des cas.

Article III

**P53/Mdm2 aberrant immunohistochemical expression in
gastrointestinal lymphoma; a study over 58 Northern African patients.**

S.Zeggai, N.Harir, N. Benzerdjeb, M.Medjamia, A.Tou, H. Sevestre

Article en révision

P53/Mdm2 aberrant immunohistochemical expression in gastrointestinal lymphoma; a study over 58 Northern African patients

S.Zeggai^{1'2}, N.Harir¹, N. Benzerdjeb², M.Medjamia³, A.Tou⁴, H. Sevestre²

1. Molecular Microbiology Laboratory, Health and Proteomics, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University, Sidi-Bel-Abbes, Algeria.

2. Department of Pathology, Amiens University Hospital, Place Victor Pauchet 80054 AMIENS Cedex 1, France

3. Department of Pathology, University Regional Military Hospital, Ain Beida Oran, Algeria.

4. Department of Pathology, Central University Hospital, street Belahcel Mourad Sidi Bel Abbes, Algeria.

Email addresses:

SZ: soumiazeggai@yahoo.fr

NH: noriaharir@yahoo.fr

NB: nazim.benz@gmail.com

MM: dr.medjamia@yahoo.fr

AT: touabdenacer@yahoo.fr

HS: Sevestre.Henri@chu-amiens.fr

Corresponding author: ZEGGAI SOUMIA

Molecular Microbiology Laboratory, Health and Proteomics, Department of Biology, Faculty of Natural and Life Sciences, Djillali Liabes University, P.O. Box 89, Sidi Bel Abbes 22000, Algeria.

Email addresses: soumiazeggai@yahoo.fr

Abstract

Gastrointestinal lymphoma is the most common extra-nodal form of non-Hodgkin's lymphoma with geographical and age variations of its various subtypes. The aim of the present study was to assess the expression of P53, Mdm2, Bcl-2 and Ki-67 in gastrointestinal lymphoma in order to clarify their association with the clinical pathological parameters of patients with gastrointestinal lymphoma from Western Algeria; Northern African region. A total of 58 patients (67, 2% male, 32, 8% female) with mean age of 61 years were included in this study. A positive cytoplasmic immunoreactivity for Mdm2 was detected in only one of 58 cases (1. 7%). The difference of P53 positivity was found to be statistically significant between low and high grade B cell lymphoma ($P=0.001$). Both high Ki-67 PI and P53 accumulation were more prevalent in the diffuse large B-cell lymphoma. However the frequency of Bcl-2 expression decreased significantly as the histological grade advanced ($P = 0.007$) and was inversely correlated with P53 expression ($P= 0.01$). Any obvious relationships were found between Mdm2 expression and P53, Bcl-2, Ki-67, as well as clinical pathological features. In conclusion, Mdm2 doesn't play a major role in gastrointestinal lymphomas evolution; whereas the expression of Ki-67 and P53 were more frequently associated with high grade B cell lymphoma and Bcl-2 expression was more frequently associated with low grade. Any correlation was noted between these proteins expression and the clinical pathological features.

Key words: P53, Mdm2, Bcl-2, Ki-67, gastrointestinal lymphoma, Northern Africa.

Introduction

Gastrointestinal organs are the most common site of extra-nodal lymphoma accounting for 10-15% of all non-Hodgkin lymphoma (NHL) cases and about 30-40% of extra-nodal lymphomas [1]. Our previous recent works that were performed in Algeria also demonstrated a prominent digestive localization (22%) of extra-nodal NHL [2].

With biological techniques development, molecular biology research has indicated that *P53* tumor suppressor gene plays an important role in DNA transcription, cell growth and proliferation, DNA repair and various metabolic processes. *P53* abnormalities such as gene mutation and depletion can lead to the altered intracellular signal transduction pathways as well as loss of the regulation of cell growth, apoptosis, and DNA repair, which are responsible for carcinogenesis [3]. The overexpression of *P53* protein either with or without a gene mutation has been widely reported in various neoplasms including nodal malignant lymphoma [4]. An indirect way to analyze *P53* gene status is by the investigation of protein expression induced by wild type *P53*. One such protein is *mdm2* a cellular oncoprotein encoded by a gene located on chromosome 12q13-14[5], which forms a complex with *P53* thereby inhibiting *P53* function. *MDM2* may have a role in preventing apoptosis, either through the inactivation of *P53* or through some other mechanism independent of *P53* [6]. *MDM2* is one of the several genes that are believed to play an important role in human tumorigenesis. Overexpression and/or amplification of *MDM2* have been reported in a variety of sarcomas, non-Hodgkin's lymphoma, and squamous cell carcinoma [7]. As far as we know, there are any clinical studies evaluating concomitantly the expression of *P53*, and *Mdm2* proteins in gastrointestinal lymphomas and correlating their expression to a clinical outcome. So far; the vast majority of epidemiological, histopathological, immunophenotypical data

about GIL come from studies performed on Asian, European, or Canadian-North American cohorts [1-8]. Although gastric intestinal lymphomas are not rare in Algeria, there are no detailed investigations over this topic. Therefore, the aim of this study was to investigate Gastric intestinal lymphomas in Western Algeria and characterize their histopathological and immunophenotypic profile. The expression of P53, Mdm2, Bcl-2 and Ki-67, was evaluated in a continuous series of cases, using immuno-histochemical methods, aiming to establish frequencies of their alterations in western Algeria cases, clarify the role of their genes in the development and progression of Gastric intestinal lymphomas, and also evaluate the relationship between the immuno-histochemical findings and patients clinical pathological data (age, sex, tumor location and histological type).

Material and method

Patients and tissue samples

Fifty-eight formalin-fixed, paraffin embedded archival material of patients diagnosed from January 2006 to December 2013 with gastrointestinal lymphoma (GIL) at the Pathology Departments of Algerian west region (Military Hospital of Oran city and Central University Hospital of Sidi Bel Abbes city) were available for this study. The patients were 39 males (67.2%) and 19 females (32.8%) (Median age 61 years). All specimens were reviewed and reclassified based on morphological and immuno-histochemical findings according to the WHO classification (2008). Paraffin blocks were sectioned at 4 µm thick sections and were initially stained with hematoxylin and eosin (HE). Giemsa (GS) stain was applied to determine the presence of *Helicobacter pylori* (HP) bacteria. This study was previously approved by Human Ethics Committee

at the appropriate institutions and it conformed to the provisions of the Declaration of Helsinki.

Immunohistochemical staining

Immuno-histochemical staining was performed on formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) blocks with a Roche Ultra immunostainer, using antibody directed against P53 (1:50, DO-7, Dako); Mdm2 (1:100, IF2, Invitrogen); Bcl-2 (1:40, Clone 124, Dako) and Ki-67 (1:400, SP6, Diagnostics); This was followed by the avidin-biotin-peroxidase complex technique. Reactions were developed using a chromogenic reaction in DAB (diamino-3,3'-benzidine tetrahydrochloride) substrate solution (DAB, Sigma Fast). Counterstaining was carried out with hematoxylin solution. A colon carcinoma with a high level of P53 immunoreactivity was used as a positive control for this protein. Paraffin-embedded sections of a normal human lymph node served as a positive control for Bcl-2 immunoreactivity. Samples of osteosarcoma were also used as positive controls of Mdm2.

Each section was examined for the presence of intense nuclear immunostaining of P53, Mdm2 and cytoplasmic immunoreactivity of Bcl-2. Specimens that contained >30% positive tumor cells with brown nuclear staining for each marker were scored as positive; those with $\leq 30\%$ were scored as negative. The Ki-67 (proliferation index, PI) was calculated by comparing the number of positive cells (nuclei), with the total number of cells (positive and negative), multiplying the result by 100.

The phenotype of all lesions was confirmed by using anti-CD20 and anti-CD3 antibodies

Statistical analysis: Statistical analysis was performed using the SPSS 20.0.

P53, Mdm2, Bcl-2 and Ki67 expression as well as their correlations with clinical pathological parameters were performed by chi2 test. Significant differences were accepted at $P < 0.05$.

Results

The results of the immuno-histochemical expression of P53, Mdm2, Bcl-2 and Ki-67 proteins on 58 specimens of gastrointestinal lymphoma are summarized in Table 1

P53 Immunoreactivity

The expression of P53 protein was observed in 26 of 58 examined specimens (44.8%)(Figure 1). The frequency of P53 positive staining in the B-cell lymphomas (40.7%) appeared to be lower than in T-cell tumors (100%); the difference was significant ($P = 0.02$). Among B-cell lymphomas, P53 was expressed in four of 29 low-grade tumors (13.8%), and 18 of 25 high-grade tumors (72%); the frequency of positivity was significantly increased as advanced histological grade ($P = 0.001$). P53 positivity also correlated with *HP* infection ($P = 0.003$). An insignificant correlation was found between the P53 expression and age, sex, macroscopic features or disease location (Table 1).

Mdm2 Immunoreactivity

Mdm2 immunoreactive cells were seen in one (1) of the 58 examined specimens (1.72%) (Figure 1). This positivity was shown in cytoplasmic compartment of cells, and was observed in a high grade B-cell lymphoma. No nuclear staining was seen. However, Mdm2 expression did not show a correlation with *HP* infection and clinical variables, including patient age, sex, macroscopic features and disease location (Table 1).

Bcl-2 Immunoreactivity

Of the 58 examined specimens, Bcl-2 protein was expressed in 33 cases (56.9%). The frequency of Bcl-2 positivity differs between B-cell lymphomas (55.6%) and T-cell lymphomas (75%); the difference was significant ($P = 0.04$). Among B-cell lymphomas, Bcl-2 was expressed in 21 of 29 low-grade tumors (72.4%), and in 9 of 25 high grade tumors (36%). Thus, the frequency of positivity was significantly decreased as advanced histological grade ($P = 0.007$). However, Bcl-2 expression did not show a correlation with *HP* infection and clinical variables, including patient age, sex, macroscopic features and disease location (Table 1).

Ki-67 Immunoreactivity

Of the 58 examined specimens, Ki-67 PI ranged from 5 to 90% with a mean of 42.28%. The mean percentage of Ki-67 in B-cell lymphomas (39, 30%) appeared to be lower than in T-cell tumors (82, 5%) ($P = 0.038$). Among B-cell lymphomas, mean values in each grade group were 75, 34% in high grade tumors and 9, 21% in low grade tumors. Thus, Ki-67 PI was significantly increased as the histological advanced grade ($P = 0.001$). Ki-67 PI correlated with *HP* infection ($P = 0.009$) but insignificant correlations were found with patients age, sex, macroscopic features or disease location (Table 1).

Relationship between P53, Mdm2, Bcl-2, Ki-67 Expression

The co-expression of both Bcl-2 and P53 was observed in only 10 specimens (17.2%); 1 of 27 B-cell MALT lymphomas (3.7%), 6 of 25 diffuse large B-cell lymphomas (24%) and three of 4 T-cell lymphomas (75%). An inverse correlation was noted between the expression of Bcl-2 and P53 in all 58 specimens ($P = 0.01$). Ki67 PI expression in Bcl-2 positive specimens was significantly lower (<20%) than that in Bcl-2 negative ones

($P=0.01$). There were any significant differences between both Bcl-2 and Mdm2 expression ($p=0.3$) in all specimens.

Ki-67 PI in p53 positive specimens was significantly higher ($\geq 60\%$) than that in p53 negative ones ($P=0.001$). The co-expression of both P53 and Mdm2 was observed in one specimen (1.7%) of 25 diffuse large B-cell lymphomas but there were any significant differences between both P53 and Mdm2 expression ($p=0.2$).

Mdm2 expression was present in one of the all high Ki-67 PI positive specimens, indicating that there was no correlation between the Mdm2 and a high Ki-67 PI expression ($P = 0.3$).

Discussion

Previously we have shown a prominent digestive localization (22%) of extra-nodal NHL [2, 9]. However the molecular mechanism explaining the development and the progression of a such tumor in Algeria is not yet elucidated. Here we try to underline the aberrant expression of some molecules implicated in tumorigenesis, cell survival and cell growth regulation. Positive staining of P53 protein in neoplastic cells was found in 44, 8% of all the cases of our study, 29.6% of them were seen in gastric lymphoma. This percentage seems to be same as observed in nodal lymphomas (31% to 40%) [10, 11]. Our research revealed that the positivity of P53 protein expression was 14.8% in gastrointestinal MALT lymphoma. However, the frequency of P53 in high grade B cell lymphoma in our study (72%) appeared almost the same as in the high grade non Hodgkin lymphoma (69.9%) [12]; whereas Said et al reported P53 expression in only 34% of the nodal high grade B cell lymphoma [11]. Although, we did not carry out a molecular analysis of the P53 gene, previous studies indicated that immuno-histochemically detectable P53 accumulation in B-NHL is predictive of an underlying

missense mutation, marking immunohistochemistry as an easy and cost alternative to molecular examination [13]. An indirect way to analyze *P53* gene status is by the investigation of protein expression induced by wild type *P53*. Mdm2 is one of such cellular protein which *P53* induce transcription of its gene (*MDM2*). Mdm2 overexpression is related to reduced differentiation and greater metastatic potential. Analysis of Mdm2 protein expression is therefore a valuable tool for identification of aberrant *MDM2* function. By using the immuno-histochemical assay for Mdm2 evaluation, Mdm2 expression was detectable in only 1.2% of lymphoid cells in non-malignant lymphoid tissues [14]. *MDM2* amplification is uncommon in lymphoma [15]. Previous studies have investigated the molecular mechanisms of *MDM2* gene deregulation in lymphoid neoplasms [16]. By Southern blotting, in only one case of follicular B non-Hodgkin's lymphoma, of a total of 162 cases of non-Hodgkin and lymphoid leukemia's tested, *MDM2* gene amplification was detected [16]. Using immuno-histochemical assay, no nuclear expression of Mdm2 was detectable in our study, and no associations were observed between positive cytoplasmic staining of Mdm2 and any clinical pathological parameters. The relation between Mdm2 and *P53* is complex and is not fully understood at the moment. In our study, we did not find any correlation between the expression of Mdm2 and *P53*. *P53* protein expression without Mdm2 protein expression suggests a deregulation of the self-regulating feedback loop which is formed by the interaction between Mdm2 and *P53* proteins [17]. It is possible that the interaction between *P53* and Mdm2 depends on cell type [18], or that Mdm2 doesn't seem to play an important role in gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas. Furthermore, *P53* wild type is known to induce transcription of the *MDM2* gene, while mutations of the *P53* gene usually show null or low levels of Mdm2, suggesting that

such mutations result in proteins unable to transactivate *MDM2* gene. In support of these findings, some high grade non-Hodgkin's lymphomas with P53 positive/Mdm2 negative protein expression harbored P53 gene mutations [19]. Further investigations are needed to provide information regarding the functional and mutational status of *P53* tumor suppressor gene and to clarify the molecular relation between this later and Mdm2 in gastrointestinal non-Hodgkin lymphomas.

An inverse correlation between P53 and Bcl-2 expression was noted in our study, as previously observed in malignant lymphoma [20, 21] and breast carcinoma [22]. In this series of gastrointestinal lymphoma, Bcl-2 protein expression was observed in 56.9% of cases and 37.9% of them were seen in gastric lymphoma, which was much lower than 68% reported by Nakamura et al [23]. The frequency of Bcl-2 protein expression in high grade B cell lymphoma in this study (36%) was substantially lower than that in nodal high grade B-cell tumors as previously reported (57% to 81%) [24], but it was higher than published by Villuendas et al (6.7%) [25]. The expression of Bcl-2 protein was detectable in 65.6% in gastrointestinal MALT lymphoma which is much higher than reported in the literature published by Krugmann et al (33%) [26]. In accordance with results reported by Nakamura et al, Bcl-2 expression was inversely correlated with tumor grade in our study [12]. A series of studies revealed a controversial relationship between P53 and Bcl-2. In a research on bladder cancer, Lu Ql et al found an obvious positive correlation between P53 and Bcl-2 [27] but in gastrointestinal cancers, no correlation was found between them [28].

Ki-67 is a nuclear nonhistone protein first identified in 1991 by Gerdes et al [29]. Because it is expressed in all phases of the cell cycle except the resting stage (G0), it has been used as a proliferation marker in numerous cancers including lymphoma [30]. In

our experiments, we demonstrated a high frequency of Ki-67 expression in the gastrointestinal cases studied (50%), which was lower than that in non-Hodgkin lymphoma reported in the literature published by Katarzyna et al (75%) [31]. As was seen in non-Hodgkin lymphoma, no significant relationship was shown between Ki-67 and clinical pathological features. In accordance with results reported by Joshua W et al [32], increased Ki-67 index has been shown to correlate with increased grade of lymphoma, since all of our tested DLBCL lymphoma had high ki-67 index $\geq 60\%$, while MALT lymphoma had $\leq 20\%$.

Conclusion

Mdm2 seems not to play a major role in gastrointestinal lymphomas, whereas the expression of Ki-67 and P53 was more frequently associated with high grade B cell lymphoma and Bcl-2 expression with low grade lymphoma. Furthermore, no correlation was noted between these proteins expression and the different clinical pathological features.

Acknowledgments: The authors would like to thank the members of the Pathology Services of the University Hospital Center of Amiens, France for their invaluable support, guidance, and educational insight.

Support: Pathologies Departments of the Central University Hospital of Amiens City, France

Conflicts of interest: The authors declare that they have no conflict of interest to the publication of this article.

Ethical approval: All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Human Ethics Committee at the

appropriate institutions and it conformed to the provisions of the Declaration of Helsinki..

References

- 1.Koch P, del Valle F, Berdel WE, Willich NA, Reers B, Hiddemann W, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J ClinOncol*.2001; 19:3861-3873.
2. Zeggai S, Harir N, Touhami H, MoulessshoulS,Benlazar S.M.A, Mesli N, et al. Epidemiology and pathological profile of lymphomas of the adults in the Algerian West: a report about 1,544 cases. *J.Afr.Cancer*.2013; 5 :127-132
3. Yuan RW, Ding Q, Jiang HY, Qin XF, Zou SQ, Xia HS. Bcl-2, P53 protein expression and apoptosis in pancreatic cancer.*ShijieHurenXiaohuaZazhi*.1999; 7:851-854.
4. Xerri L, Bouabdallah R, CamerloJ, HassounJ.Expression of the p53 gene in Hodgkin's disease: Dissociation between immunohistochemistry and clinicopathological data. *Hum Pathol*. 1994; 25:449-454.
5. Momand J, Zambetti GP. MDM2: big brother of p53. *J CellBiochem* 1997; 64: 343–352
- 6.Capoulade C, Mir LM, Carlier K, Lecluse Y, Tetaud C, Mishal Z, et al. Apoptosis of tumoral and non-tumoral lymphoid cells is induced by both mdm2 and p53 antisense oligodeoxynucleotides. *Blood*.2001; 97:1043-1049.

7. Liu CJ, Change KW, Chao SY, Kwan PC, Chang SM, Yen RY, et al. The molecular markers for prognostic evaluation of areca- associated buccal squamous cell carcinoma. *J Oral Pathol Med*. 2004; 33:327-334. doi: 10.1111/j.1600-0714.2004.00092.x
8. Andrews CN, John Gill M, Urbanski SJ, Stewart D, Perini R, Beck P. Changing epidemiology and risk factors for gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a North American population: population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103:1762–1769. doi: 10.1111/j.1572-0241.2008.01794.x
9. Zeggai S, Harir N, Moulessoul S, Maalem A. Epidemiological and prognosis aspects of gastro-intestinal lymphomas in Oran. *J. Afr. Hepatol. Gastroenterol*. 2014; 8:183-185.
10. Pezzella F, Morrison H, Jones M, Gatter KC, Lane D, Harris AL, et al. Immunohistochemical detection of p53 and bcl-2 proteins in non-Hodgkin's lymphoma. *Histopathology*. 1993; 22: 39-44. doi: 10.1111/j.1365-2559.1993.tb00067.x
11. Said JW, Barrera R, Shintaku IP, Nakamura H, Koeffler HP. Immunohistochemical analysis of p53 expression in malignant lymphomas. *Am J Pathol*. 1992; 141:1343-1348.
12. Tzardi M, Kouvidou Ch, Panayiotides I, Stefanaki K, Rontogianni D, Zois E. P53 protein expression in non-Hodgkin's lymphoma. Comparative study with the wild type p53 induced proteins mdm2 and p21/waf1. *J Clin Pathol: Mol Pathol*. 1996; 49: M278-M282
13. Wilson WH, Teruya-Feldstein J, Fest T, Harris C, Steinberg SM, Jaffe ES, et al. Relationship of p53, bcl-2, and tumor proliferation to clinical drug resistance in non-Hodgkin's lymphomas. *Blood*. 1997; 89:601-609.

14. Møller MB, Ino Y, Gerdes A-M, Skjødtt K, Louis DN, Pedersen NT. Aberrations of the p53 pathway components p53, MDM2, and CDKN2A appear independent in diffuse large B-cell lymphoma. *Leukemia*.1999; 13 :453-459.
15. Cesarman E, Liu YF, Knowles DM .The MDM2 oncogene is rarely amplified in human lymphoid tumors and does not correlate with p53 gene expression. *Int J Cancer*. 1994 ; 56: 457-458. doi: 10.1002/ijc.2910560329
16. Watanabe T, Hotta T, Ichikawa A, Kinoshita T, Nagai H, Uchida T, et al.The MDM2 oncogene overexpression in chronic lymphocytic leukemia and low grade lymphoma of B-cell origin. *Blood*.1994;84:3158-3165.
17. Chen CY, Oliner JD, Zhan Q, Fornace AJ Jr, Vogelstein B, Kastan MB. Interactions between p53 and mdm2 in a mammalian cell cycle checkpoint pathway .*Proc Natl Acad Sci USA*.1994; 91: 2684-2691.
18. Momand J, ZambettiGP.Analysis of the proportion of p53 bound to mdm-2 in cells with defined growth characteristics. *Oncogene*.1996; 12: 2279-2289.
19. Martinez JC, Mateo MS, Sanchez-Beato M, Villuendas R, Orrade JL, Algara P, et al. MDM2 expression in lymphoid cells and reactive and neoplastic lymphoid tissue Comparative study with p53 expression.*Pathol*.1995; 177: 27-35.
doi: 10.1002/path.1711770
20. Dogusoy G, Karayel FA, GanerS,GökselS.Histopathologic features and expression of bcl-2 and p53 proteins in primary gastric lymphomas. *PatholOncol Res*.1995; 5: 36-40.

21. Hoshiba Y, Kusakabe H, Furukawa H, Kasugai T, Miwa H, Ishiguro S, et al. Reassessment of gastric lymphoma in light of the concept of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Analysis of 53 patients. *Cancer*. 1997; 80:1151-1159.
22. Haldar S, Negrini M, Monne M, Sabbioni S, Croce CM. Down-regulation of bcl-2 by p53 in breast cancer cells. *Cancer Res*. 1994; 54:2095-2097.
23. Nakamura S, Akazawa K, Kinukawa N, Yao T, Tsuneyoshi M. Inverse correlation between the expression of bcl-2 and p53 proteins in primary gastric lymphoma. *Hum Pathol*. 1996; 27:225-233.
24. Kondo E, Yoshino T, Yamadori I, Matsuo Y, Kawasaki N, Minowada J, et al. Expression of Bcl-2 protein and Fas antigen in non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Pathol*. 1994; 145:330-337.
25. Villuendas R, Piris MA, Orradre JL, Mollejo M, Rodriguez R, Morente M. Different bcl-2 protein expression in high grade B-cell lymphomas derived from lymph node or mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*. 1991; 139:989-993.
26. Krugmann J, Dirnhofer S, Gschwendtner A, Berresheim U, Greil R, Krugmann K, et al. Primary Gastrointestinal B-Cell Lymphoma: A Clinicopathological and Immunohistochemical Study of 61 Cases with an Evaluation of Prognostic Parameters. *Pathol Res Pract*. 2001; 197: 385-393. doi:10.1078/0344-0338-00051
27. Lu QL, Adel P, Foster CS, Lalani EN. Bcl-2: Role in epithelial differentiation and oncogenesis. *Hum Pathol* 1996; 27:102-110.
28. Mosnier JF, Perret AG, Vindimian M, Dumollard JM, Balique JG, Perpoint B, et al. An immunohistochemical study of the simultaneous expression of bcl2 and p53 oncoproteins in epithelial tumors of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med*. 1996;

- 120: 654-659. 29. Gerdes J, Li L, Schlueter C, Duchrow M, Wohlenberg C, Gerlach C, et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. *Am J Pathol.*1991; 138:867-873.
30. Urruticoechea A, Smith I.E, Dowsett M. Proliferation marker Ki-67 in early breast cancer. *J Clin Oncol.*2005; 23: 7212-7220. doi: 10.1200/JCO.2005.07.501
31. Katarzyna S, Grzegorz M, Michał J, Piotr D, Paweł S, Maciej Z .Prognostic Significance of Ki-67 Antigen Expression in Non-Hodgkin's Lymphomas. *Anticancer Researc.*2008; 28:1113-1118.
32. Warrick J, Luo J, Robirds D, Branson J, Frater JL, Kreisel F, et al. Gastrointestinal lymphomas in a North American population: clinic-pathologic features from one major Central-Midwestern United States tertiary care medical center. *Diagn Pathol.*2012; 7:76. doi: 10.1186/1746-1596-7-76.

Characteristics	Bcl-2 Positive (n=33) (%)	Ki-67 (n=58) (%)		P	P53 Positive (n=26) (%)	Mdm2Positive (n=1) (%)
		<20%	≥60%			
Gender						
Male	22 (37,9)	19(65,5)	20(69)	0,7	16(29,6)	1(1,72)
Female	11 (19)	10(34,5)	9(31)		10 (11,1)	00
Macroscopic						
Ulcer	18(31)	15(51,7)	14(48,3)	0,2	10(18,5)	1(1,72)
Infiltrate	9(15,5)	9(31)	4(13,8)		2(3,7)	00
Polyp	2(3,4)	1(3,4)	3(10,3)		2(3,7)	00
Unknown	4(6,9)	4(13,8)	8(27,6)		8(14,8)	00
Localization						
Stomach	22(37,9)	21(72,4)	20(69)	0,5	16(29,6)	00
Intestine	11(19)	8(27,6)	9(31)		6(11,1)	1(1,72)
Phenotype						
B-cell	30(55,6)	29(100)	25(86,2)	0,038	22(40,7)	1(1,72)
T-cell	3(75)	00	4(13,8)		4(100)	00
Histological grade						
Low-grade B-cell				0,001		
MALT	19(65,6)	27(93,1)	00		4(14,8)	00
Mantle	1(3,4)	1(3,4)	00		00	00
LLC	1(3,4)	1(3,4)	00		00	00
High-grade B-cell						
DLBCL	9(36)	00	25(100)		18(72)	1(1,72)
HP infection						
Positive	16(27,6)	19(65,5)	9(31)	0,009	7(13)	00
Negative	17(29,3)	10(34,5)	20(69)		15(27,8)	1(1,72)

Table 1: Expression of p53, Mdm2, Bcl-2 and Ki67 and their correlation with clinical pathological features in gastrointestinal lymphoma.

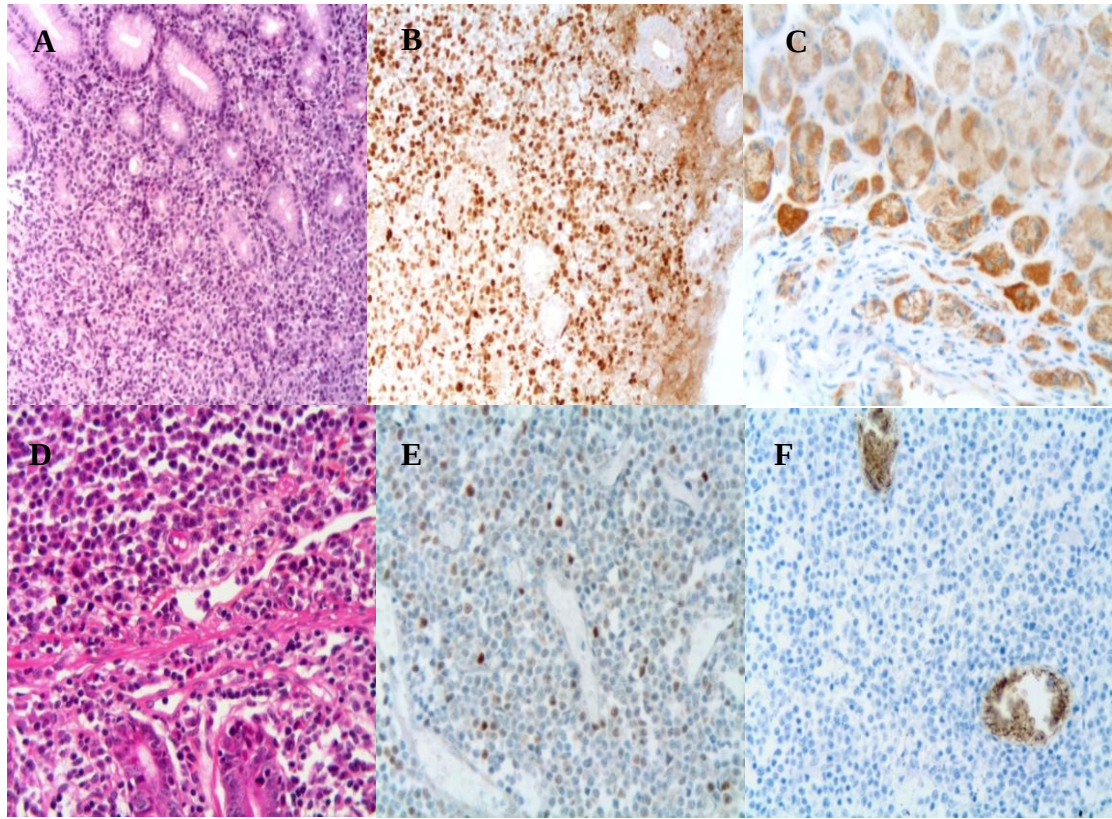


Figure 1: A, B and C depict a gastric diffuse large B cell lymphoma. D, E and F depict an intestine T lymphoma. (A) DLBCL in a gastric biopsy (H&E, 100X). **(D)** T lymphoma in an intestine biopsy (H&E, 200X). **(B)** P53 shows a high expression, in this DLBCL (P53 immunohistochemistry, 200X). **(E)** P53 shows a low expression in T lymphoma (P53 immunohistochemistry, 200X). **(C)** Positive intra-cytoplasmic immunostaining of Mdm2 protein, in DLBCL (Mdm2 immunohistochemistry, 200X). **(F)** Negative immunostaining for Mdm2 protein, in T lymphoma (Mdm2 immunohistochemistry, 200X).

PRESENTATION DE L'ARTICLE III

P53/Mdm2 aberrant immunohistochemical expression in gastrointestinal lymphoma; a study over 58 Northern African patients

Article en soumission

1-Contexte

Lymphomes gastro-intestinal (LGI) constituent 4-18% des LNH extra-ganglionnaire primaire et moins de 5% de toutes les tumeurs malignes gastro-intestinales (**Crump *et al.*, 1999 ; Bellesi *et al.*, 1989**). Leur pronostic est plus mauvais que celui des lymphomes ganglionnaires correspondants (**Freeman *et al.*, 1972**).

Comme dans toutes les tumeurs humaines infiltrantes et de stade avancé, les altérations moléculaires des lymphomes gastro-intestinaux sont multiples. Les altérations les plus fréquentes affectent les gènes régulateurs du cycle cellulaire et de l'apoptose (TP53, Cycline D1, MDM2, Bcl-2 etc.....).

Nos objectifs ont consisté à étudier dans un premier temps la relation entre l'expression de p53 et Mdm2 dans le lymphome gastro-intestinal afin de comprendre le rôle de p53 dans l'activation de Mdm2 au plan fonctionnel. Ensuite nous nous sommes intéressées à la dérégulation de l'expression de la protéine Bcl-2 et de l'indice de prolifération (Ki67). Nous avons, également, rechercher s'il existait une corrélation entre le profil immuno-histochimique de ces protéines avec le comportement clinico-pathologique de ces lymphomes gastro-intestinaux. Nous avons choisi l'immunohistochimie comme méthode de détection en utilisant des anticorps monoclonaux.

2-Résumé des résultats

- ❖ Notre étude a été portée sur 58 échantillons des patients atteints de lymphome gastro-intestinal.
- ❖ L'âge moyen des patients est de 61 ans.
- ❖ L'expression cytoplasmique de Mdm2 est positive dans 1 (1,7%) cas.
- ❖ L'expression du P53, Bcl-2 est positive dans 44,8%, et 56,9% respectivement.

- ❖ La moyenne de l'expression du Ki67 est de 42,28% et variait de 5% à 90%.
- ❖ La corrélation entre l'expression de p53 et le grade histologique de lymphome B est significative ($P=0,001$).
- ❖ L'expression élevée de Ki67 et p53 est fortement liée au lymphome B à grand cellule.
- ❖ Une inverse corrélation est observé entre l'expression de Bcl-2 et p53 ($P=0,01$).
- ❖ Aucune corrélation n'a été observée entre l'expression de Mdm2, p53, Bcl2, Ki67 et les paramètres clinico-pathologiques dans notre échantillon d'étude.

DISCUSSION

I-Etude épidémiologique

Au niveau international, les études épidémiologiques élaborées ont permis de conclure que les LNH occupent le septième rang des cancers les plus répandus, et représentent la seule hémopathie maligne dont l'incidence augmente significativement depuis les années 70. Comptant, ainsi, plus de 280000 nouveaux cas tous les ans, ce qui représente une augmentation d'environ 3-4 % (**Douglas, 2007 ; Merhi *et al.*, 2007 ; Ferlay *et al.*, 2010**). Ces statistiques ont été observées particulièrement en Europe de l'Ouest, en Amérique du Nord et en Australie.

Notre étude a consisté en l'analyse des données épidémiologiques et histopathologiques de lymphomes malins des adultes sur une période de 11 ans au niveau des services d'hématologie de l'Ouest algérien. Au cours de cette étude, nous avons principalement été confrontés à la récurrence des informations incomplètes, notamment celles concernant les renseignements cliniques, la profession, les autres types histologiques telles les leucémies lymphoïdes et éventuellement faire ressortir les facteurs de risque. D'un autre côté, nous avons été confrontés au problème de la classification utilisée par les spécialistes concernant les cas de LNH.

A l'issue de notre recrutement nous avons obtenu 1544 cas de lymphomes malins, dont 526 cas de LH (34,06 %) et 1 018 cas de LNH (65,94 %). Ces fréquences sont superposables à celles des auteurs qui rapportent également une prédominance des LNH dans leur série d'étude, notamment Peh *et al.*, Omoti et Halim, Amégbor *et al.*, ont trouvé respectivement 82,5, 83 et 87,8 % (**Peh *et al.*, 2000 ; Amégbor *et al.*, 2010**).

Dans notre série, l'âge moyen tout type de lymphome malin confondu était de 44,90 ans et le sex-ratio était égal à 1,33. Ces résultats se rapprochent de ceux notés en Malaisie (âge moyen : 50,5 ans et le sex-ratio : 1,9) (**Peh *et al.*, 2000**). En revanche, au Nigéria, Omoti et Halim, ont noté un sex-ratio de 1,9 mais en faveur du sexe féminin (**Omoti et Halim, 2005**).

L'analyse sur les LNH a montré un âge moyen de 50,88 ans. Dans les pays en développement, ce résultat est différent de celui de la littérature où une prédominance chez l'adulte jeune a été rapportée surtout pour les LNH (**Amégbor *et al.*, 2010 ; N'gassa Piotié, 1995**); mais se rapproche de ceux retrouvés dans les pays occidentaux

(âge moyen compris entre 50 et 60 ans) (**Adamson et al., 2007; Alexander et al., 2007**).

Nous avons constaté, dans notre étude, une prédominance masculine. Ce résultat rejoint celui noté par la plupart des auteurs (**Adamson et al., 2007 ; Alexander et al., 2007 ; Amégbor et al., 2010**).

Le siège extra-ganglionnaire était de 62,2 % pour les LNH, avec une prépondérance des localisations digestives (22 %). **Economopoulos et al (Economopoulos et al., 2005)** en Grèce décrit 26 cas de localisation digestive sur 37 cas de LNH extra-ganglionnaire. Les localisations digestives constituent le plus important des sites extra-ganglionnaires atteints dans les lymphomes malins. Nos résultats sont aussi en accord avec les données de la littérature (**Chassagne-Clément et al., 1999 ; Ruskone-Fourmestreaux , 2004**), mais différents de ceux trouvés par Amégbor et al. au Togo qui rapportent une prédominance des localisations ORL (**Amégbor et al., 2010**).

Au plan histologique, la prédominance des lymphomes de haut grade de malignité que nous avons observée incluant le lymphome à grandes cellules est également rapporté par Diomandé et al. en Côte-d'Ivoire dans 81 % des cas (**Diomandé et al., 1991**). Ces résultats se rapprochent également de ceux de Levy au Zimbabwe (**Levy, 1988**) qui rapporte seulement 17 % de LNH de faible malignité dans sa série. Cependant, ces caractéristiques des LNH africains diffèrent des constatations européennes faites par Hoerni et al. (**Hoerni et Eghbali, 1986**) et Lennert (**Lennert, 1981**) pour lesquels les lymphomes de faible malignité constituent 51 à 72,1 % des cas.

Au moment du diagnostic, nous avons noté une prédominance des stades III et IV de la classification d'Ann Arbor, contrairement aux pays occidentaux où sont retrouvés essentiellement les stades I et II (**Heorni, 1989 ; Sangaré et Tea, 1988**). Cette différence entre notre série et celle de la littérature est imputable au retard accusé dans la consultation.

Le Lymphome Hodgkinien est moins fréquent que le lymphome non Hodgkinien, il représente moins de 1% de la totalité des cancers. L'incidence de la maladie varie suivant les pays : elle est faible en Asie, élevée en Italie et aux Etats-Unis. Elle représente 30% des affections tumorales malignes du tissu lymphoïde d'après les statistiques de GALL et MALLORY (**Gall et Mallory, 1942**).

Dans les pays en voie du développement, il est intéressant de constater que l'incidence globale du lymphome de Hodgkin est inférieure à celle des pays développés. L'âge de survenue de ces affections varie selon les contrées, il est varié entre 31 et 38 ans avec un pic vers l'âge de 30 ans. La moyenne d'âge des patients (33,33ans) de notre étude se rapproche à celle notée par Omoti et Halim au Nigeria et qui est de 33 ans (**Omoti et Halim, 2005**).

La répartition de LH selon l'âge a montré une grande fréquence dans l'intervalle [21–29]. Cette valeur est nettement supérieure à celle de Riyat au Kenya qui a observé 65 % des cas chez les sujets de moins de 20 ans (**Adamson et al., 2007 ; Riyat, 1992**).

La prédominance masculine n'est pas relevée dans notre étude, le sex-ratio est de 1,07. Ce chiffre est inférieur à celui noté au Niger (3,3) (**Olu-Eddo et Omoti, 2011**). Chez nos voisins, il y a une légère prédominance masculine, le sex-ratio est de 1,39 au Maroc et de 1,45 en Tunisie. En Europe, les hommes en sont plus souvent atteints que les femmes (**Adamson et al., 2007 ; Sangaré et Tea, 1988 ; Jaffe et al., 2001 ; Remontet et al., 2003**).

Au plan histologique, la prédominance du type scléronodulaire (51 %) que nous avons observés est également rapportée par Lee et al. à Taiwan (65 %) (**Lee et al., 2005**). Nos résultats se rapprochent également de ceux de Obeidat et al. qui également rapportent une prédominance du type scléronodulaire à 73% dans leurs séries d'étude (**Obeidat et al., 2013**) mais différente de celle trouvée par Amégbor et al. qui rapportent une prédominance de type à déplétion lymphocytaire au Togo (**Amégbor et al., 2010**). En référence aux travaux réalisés en Afrique, les types à cellularité mixte et à déplétion lymphocytaire seraient les plus fréquentes chez les Noirs et ceux à cellularité mixte et scléronodulaire chez les populations blanches (**Levy, 1988 ; Cohen et Hamilton, 1980**).

Lymphome digestif, le lymphome extra-ganglionnaire le plus fréquent

Les localisations digestives constituent le plus important des sites extra-ganglionnaires atteints dans les lymphomes malins. Ils représentent 12,5% de l'ensemble des lymphomes non hodgkiniens et sont les plus fréquentes des formes extra-ganglionnaires. Les lymphomes primitifs gastro-intestinaux ne représentent que

3% des tumeurs malignes gastriques, moins de 1% de celles du côlon et du rectum et 12 à 18% de celles de l'intestin grêle (**Ruskone–Fourmestraux et al., 2002**).

Les lymphomes gastro-intestinaux peuvent s'observer à tout âge avec une plus grande fréquence entre 40 et 50 ans (**Ruskone–Fourmestraux et al., 2002**). Dans notre série, ils étaient observés avec une grande fréquence dans la tranche d'âge (70-79).

La moyenne d'âge des patients (52,6 ans) de notre étude est inférieure à celle rapportée par Al-Sayes (61.3 ans) (**Al-Sayes, 2006**). D'autres études ont révélé plus jeune âge des patients (moyenne d'âge 21 à 34 ans dans deux études en Inde, respectivement (**Singh et al., 1997**) et de 35 ans en Arabie Saoudite (**Amer et el-Akkad, 1994**).

Les hommes ont été plus touchés que les femmes dans notre étude avec un ratio homme-femme de 2,05 qui est plus élevé de celui rapporté en Thaïlande (1,4) (**Sukpanichnant et al., 2004**); Chine (1,2) (**Liang et al., 1995**); et le Japon (1,2) (**Nakamura et al., 2003**) et inférieure à celui noté en Jordanie (2,8) (**Bani-Hani et al., 2005**); mais il est proche du rapport de l'Inde (1,9) (**Singh et al., 1997**). Cependant, Ce résultat est différent de celui de Damaj et al, qui avait souligné une prédominance féminine (**Damaj et al., 2003**).

Le site de la localisation et les types histologiques ont été décrits comme des facteurs pronostiques indépendants dans de nombreuses études. Ainsi il est important de déterminer le modèle de distribution et les différents types histologiques communs dans une région particulière (**Koch et al., 2001**). Les études ont montré que l'estomac était le site principal impliqué avec une fréquence allant de 51,0% à 80,0% (**Nakamura et al., 2003**; **Landolsi et al., 2010**). Cependant, d'autres études ont montré une fréquence inférieure de lymphome gastrique avec 37,8% et 44,6% (**Morton et al., 1993**). Dans notre série de 45 patients, l'estomac a été le site principal impliqué, ce qui représentait 80% des cas.

De même dans une étude au Japon, le lymphome MALT de cellules B était le type le plus courant, suivi par LDGCB (**Nakamura et al., 2003**), mais différent de celui d'autres études qui rapportaient que la LDGCB est le type le plus commun suivi d'un lymphome MALT de cellule B (**Sukpanichnant et al., 2004**). Ce résultat peut refléter

une autre variation géographique (**Feng et al., 2009**). Ces données sont en accord avec ceux rapportée par Amégbor et al (**Amégbor et al., 2008**).

Les Lymphomes GI primaires à cellules T sont rares (**Shet et al., 2010**). Dans cette étude, nous avons constaté que le lymphome T représentait 6,9% du lymphome GI. Kochet al (**Koch et al., 2001**) et Shet et al (**Shet et al., 2010**) ont trouvé respectivement 1,5% et 3,5% de tous les lymphomes gastro-intestinaux.

Le stade d'extension de la tumeur dominé par le stade 1E selon la classification d'Ann Arbor est identique à celui rapporté par Nakamura et al (**Nakamura et al., 1997**).

Parmi les facteurs environnementaux, en particulier l'infection à *Helicobacter pylori*, jouent un rôle primordial dans le développement de lymphomes gastriques (**Cuttner et al., 2001**).

Le statut *HP* positif est défini dans la littérature comme une histologie positive ou une sérologie positive. Dans notre série, nous avons confirmé le statut *HP* positif chez les malades possédant l'histologie positive.

La prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* chez les 35 malades ayant un lymphome gastrique était de 82,5%. Ces résultats se rapprochent de ceux de Wotherspoon et al et Eidt et al (**Wotherspoon et al., 1991; Eidt et al., 1994**) qui ont rapporté dans leurs séries, la présence d'*Helicobacter pylori* chez 110 et 121 malades ayant un lymphome gastrique du MALT dans respectivement 92% et 100% des cas. De même, dans une étude cas témoin de Parsonnet J et al, la survenue d'un lymphome gastrique a été associée à une infection à *Helicobacter pylori* avec un risque relatif de 6,3 (**Parsonnet et al., 1994**). Dans une étude Italienne, *HP* a été signalée dans 88% de lymphome gastrique du MALT de bas grade identifié par examen histologique, alors qu'il est survenu à une fréquence plus faible (52-63%) dans le lymphome gastrique de haut grade (**Zullo et al., 2010**). La prévalence de l'infection *HP* rapportée dans certains pays d'Afrique, est mentionnée dans le **tableau 10**.

Pays	Pourcentage (%)	Auteurs
Dakar	82,8	Dangou <i>et al.</i> , 1997
Nigeria	85	Holcombe <i>et al.</i> , 1992
Zaire	88	Glupczynski, 1991
Algérie	100	Zine-charaf, 2005

Tableau 10: Prévalence de l'infection *HP* en Afrique.

Des avancées significatives dans la connaissance de ces lymphomes gastriques ont marqué la dernière décennie, au premier rang desquelles figure l'origine infectieuse due à *HP*. En effet, cette infection gastrique intervient dans le développement de plus de 90% des lymphomes gastriques dérivés du MALT (**Boot et de Jong, 2002; Du et Isaccson, 2002**). La relation causale entre *HP* et lymphomes gastriques semble encore plus évidente quand une régression de lymphome est prouvée par immuno-histochimie et biologie moléculaire après éradication de l'*HP* (**Bayerdorffer *et al.*, 1995 ; Delchier, 2003**).

On reste toutefois frappé par le contraste entre la très forte prévalence de l'infection à *HP* dans certaines régions comme l'Afrique et le très faible taux de lymphomes gastriques. Si la présence de la bactérie semble nécessaire au développement du lymphome, elle n'est pas suffisante, et d'autres facteurs génétiques, environnementaux ou ayant trait à la variabilité des souches bactériennes, entrent probablement en jeu et sont à l'étude.

II-Profil immuno-moléculaire

Précédemment, nous avons montré une prédominance de lymphome extra-ganglionnaire avec une prépondérance des localisations digestives (22%) dans les LNH dominé par le lymphome gastro-intestinal (**Zeggai *et al.*, 2013 ;Zeggai *et al.*, 2014**). Cependant, le mécanisme moléculaire expliquant le développement et la progression d'une telle tumeur en Algérie n'a pas encore été élucidé. Ici nous essayons de souligner l'expression aberrante de certaines molécules impliquées dans la tumorigenèse, la survie cellulaire et la régulation de la croissance cellulaire.

Dans cette étude, nous avons cherché à détecter par immunohistochimie de molécules pronostiques impliquées dans la progression de cette pathologie qui peuvent être à la base du développement de nouvelles thérapies ciblées. Nous avons étudié l'évaluation de l'expression de la p53, Mdm2, Bcl-2, ki67 dans les lymphomes gastro-intestinaux de notre collectif de patients. De plus nous avons recherché s'il existait une corrélation entre le niveau d'expression de ces protéines et les paramètres clinico-pathologiques des patients. L'échantillon mis en étude comporté 58 tumeurs issues de lymphome gastro-intestinal.

Comme on le sait, p53 est un facteur de transcription qui induit l'expression de gènes impliqués dans l'apoptose ou arrêt du cycle cellulaire en réponse de fonction du contexte biologique (**Margarita et al., 2003**). La surexpression de p53 dans les LNH est en accord avec les études précédentes et suggère le rôle possible de p53 dans la lymphomagenèse (**Klumb et al., 2003 ; Burra et al., 2000**). La surexpression P53 a été établie en corrélation avec des mutations dans le gène de *TP53* (**Hall et Lane, 1994**). Cela peut se rapporter à une diminution du taux de dégradation de la protéine mutante, conduisant à l'accumulation cytoplasmique élevée.

L'immunohistochimie de P53 peut être utile dans l'évaluation des lymphomes digestifs primaires, parce que l'accumulation de P53 a été montré à être plus fréquente dans les lymphomes de haut grade que les lymphomes de bas grade (**Li et al., 2004**). Moller et al. ont montré que la surexpression de la protéine P53, défini comme étant $\geq 20\%$ des cellules tumorales positives pour p53, était de 80 à 90% et 100% de sensibilité spécifique dans la prédiction des mutations de TP53 dans les LDGCBs (**Moller et al., 1999**).

Dans notre série, l'expression de p53 était positive dans 44, 8% des cellules néoplasiques, 29,6% d'entre eux ont été observé dans le lymphome gastrique. Ce pourcentage semble être le même souligné dans les lymphomes nodaux (31% à 40%) (**Pezzella et al., 1993 ; Said et al., 1992**). Nos recherches ont montré que la positivité de l'expression de la protéine P53 était de 14,8% dans le lymphome de type MALT gastro-intestinal. Toutefois, la fréquence de P53 dans le lymphome B de haut grade dans notre étude (72%) est apparu à peu près la même que dans le lymphome non hodgkinien de grade élevé (69,9% de) (**Tzardi et al., 1996**); tandis que Said et al ont rapporté l'expression de p53 dans seulement 34% de lymphome B ganglionnaire de haut grade

(**Said et al., 1992**). Mdm2 est une protéine cellulaire cible de la P53, car elle induit la transcription de son gène (MDM2). Aucune expression nucléaire de Mdm2 était détectable par immunohistochimie dans notre étude, et aucune association n'a été observée entre le marquage cytoplasmique positif de Mdm2 et tous les paramètres clinico-pathologiques. A l'heure actuelle, la relation entre Mdm2 et P53 est complexe et n'est pas totalement compris. Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé une corrélation entre l'expression de Mdm2 et P53. Expression de la protéine P53 sans expression de Mdm2 suggère une dérégulation de la boucle de réaction d'auto-régulation qui est formée par l'interaction entre Mdm2 et p53 (**Chen et al., 1994**). Il est possible que l'interaction entre p53 et Mdm2 dépende du type de cellule (**Momand et Zambetti , 1996**), ou que Mdm2 ne semble pas jouer un rôle important dans le lymphome gastro-intestinal. En outre, le type sauvage de P53 est connue pour induire la transcription du gène *MDM2*, tandis que des mutations du gène de la P53 présentent généralement de faibles niveaux ou nulles de Mdm2, ce qui suggère que ces mutations donnent des protéines qui ne peuvent pas transactiver le gène *MDM2*. D'autres investigations sont nécessaires pour fournir des informations concernant l'état fonctionnel et mutationnel du gène suppresseur de tumeur p53 et de clarifier la relation entre cette molécule et Mdm2 dans le lymphome gastro-intestinal. Une inverse corrélation entre l'expression de P53 et Bcl-2 a été notée dans notre étude, comme précédemment observée dans le lymphome malin (**Dogusoy et al., 1994 ; Hoshiba et al., 1997**) et le carcinome du sein (**Haldar et al., 1994**).

Dans cette série de lymphome gastro-intestinal, l'expression de Bcl-2 a été observée dans 56,9% des cas, 37,9% d'entre eux ont été notés dans le lymphome gastrique, ce qui était beaucoup plus faible que celui rapporté par Nakamura et al (68%) (**Nakamura et al., 1996**). La fréquence de l'expression de Bcl-2 dans le lymphome à cellules B de haut grade dans cette étude (36%) était sensiblement inférieure à celle observé dans le lymphome B ganglionnaire comme rapporté par d'autres auteurs (57% à 81%) (**Kondo et al., 1994**), mais plus élevée que celle publié par Villuendas et al (6,7%) (**Villuendas et al., 1991**). L'expression de la protéine Bcl-2 était détectable a 65,6% dans le lymphome gastro-intestinal de type MALT qui est beaucoup plus élevée à celle rapportée par Krugmann et al (33%) (**Krugmann et al., 2001**). Conformément aux résultats rapportés par Nakamura et al, l'expression de Bcl-2 a été inversement corrélée

avec le grade de la tumeur dans notre étude (**Nakamura et al., 1996**). Une série d'études a révélé une relation controversée entre P53 et Bcl-2. Dans une recherche sur le cancer de la vessie, Lu et al ont trouvé une corrélation positive évidente entre P53 et Bcl-2 (**Lu et al., 1996**), mais dans les cancers gastro-intestinaux, aucune corrélation n'a été trouvée entre eux (**Mosnier et al., 1996**).

Ki67 est une protéine non histones identifiée en 1991 par Gerbes et al (**Gerdes et al., 1991**). Elle est exprimée dans toutes les phases du cycle cellulaire à l'exception de la phase de repos (G0). Ainsi, elle est utilisée comme marqueur de prolifération de nombreux cancers, y compris dans le lymphome (**Dziegiel et al., 2005**). Plusieurs chercheurs ont essayé d'établir l'utilité de l'index Ki-67 pour distinguer les lymphomes indolents et agressifs. Dans nos expériences, nous avons montré une fréquence élevée de l'expression de Ki-67 dans les cas gastro-intestinaux étudiée (50%), qui était inférieure à celle rapportée par Katarzyna et al dans le lymphome non hodgkinien (75%) (**Katarzyna et al., 2008**). De même, aucune relation significative n'a été démontrée entre Ki-67 et les caractéristiques clinico-pathologiques.

Dans une étude rapportée par Warrick et al (**Warrick et al., 2012**), l'augmentation de Ki-67 a été montrée en corrélation avec le grade histologique du lymphome, ce qui va dans le même sens de nos résultats. En effet, l'ensemble testé de notre LDGCB présentaient un haut indice prolifération $ki-67 \geq 60\%$, tandis que le lymphome de MALT avait un $Ki-67 \leq 20\%$.

CONCLUSION

Les lymphomes représentent 3-4% de l'ensemble des cancers diagnostiqués dans le monde. Les LNH représentent 5-10% des nouveaux cas de cancer, le cinquième cancer, mais également la cinquième cause de décès.

A la lumière de ce travail rétrospectif sur 11 ans, ayant concerné 1544 dossiers de patients recrutés dans les services d'hématologie des CHU et des hôpitaux de l'Ouest Algérien, il apparaît :

- ✓ Sur le plan socio épidémiologique, nous constatons un âge moyen de 44,90 ans. Le sexe masculin était prédominant avec un sex-ratio H/F de 1,33.
- ✓ Une diversité des localisations avec une prédominance ganglionnaire dans les LH et extra-ganglionnaire dans les LNH.
- ✓ Du point de vue histologique, le type scléronodulaire a prédominé dans le lymphome hodgkin avec 51 % ; le lymphome à grand cellule était le plus important des types histologiques de LNH représentant 28,6 % des cas.

Lymphome digestif, le lymphome extra-ganglionnaire le plus fréquent

Une autre étude rétrospective réalisée au niveau du laboratoire d'anatomopathologique du CHU d'Oran sur tous les lymphomes gastro-intestinaux observés sur une période de 7 ans (2006-2012) a permis de colliger 45 cas.

- ✓ La tranche d'âge [70-79] est la plus touchée dans notre population.
- ✓ Une prédominance masculine est constatée dans notre population à un sexe ratio : 2,64.
- ✓ L'estomac est la localisation la plus atteinte dans 80% des cas.
- ✓ lymphome MALT de faible grade de malignité est le type histologique le plus fréquent.
- ✓ Une fréquence élevée des stades IE.
- ✓ La prévalence de *HP* est de 82,5% des cas.

De nombreuses avancées ont été effectuées pour une bonne compréhension des lymphomes notamment dans les méthodes de diagnostic et de classification qui demeurent les meilleurs moyens d'arriver à une décision thérapeutique rapide et efficace.

L'étude immuno-histochimique a révélé que Mdm2 ne semble pas jouer un rôle majeur dans la progression des lymphomes gastro-intestinaux, alors que l'expression de Ki-67 et P53 a été plus fréquemment associée au lymphome B de haut grade et l'expression de Bcl-2 au lymphome B de bas grade. Aucune corrélation n'a été observée entre l'expression de ces protéines et les paramètres clinico-pathologiques dans notre échantillons.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Adamson P, Bray F, Costantini AS, et al. Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. *Eur J Cancer*, 2007; 43(2):391–401.

Alexander DD, Mink PJ, Adami HO, et al. The non- Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature. *Int J Cancer*, 2007; 120(2):1–39.

Allouad-Aliouane M. Evaluation du protocole R CHOP dans le traitement des lymphomes malins non Hodgkiniens diffus à grandes cellules B chez l'adulte : Etude prospective. Thèse de doctorat en sciences médicales disipline Hématologie. Tizi ousou : université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou, 2014, 32P.

Al-Sayes FM. Gastrointestinal Non-Hodgkin's lymphoma: a clinico-pathological study. *Saudi J Gastroenterol*, 2006; 12:118-122.

Amégbor K, Napo-Koura GA, Songne-Gnamkoulamba B, et al. Lymphomes Gastro-Intestinaux au Togo: Aspects épidémiologiques et histo-pronostiques. *Mali Med*, 2008 ; 4:44–46.

Amégbor K, Darré T, Padaro E, et al. Profil histopathologique des lymphomes au Togo : à propos de 755 cas observés au CHU Tokoin de Lomé. *J Afr Cancer*, 2010; 2:235–239.

Amer MH, el-Akkad S. Gastrointestinal lymphoma in adults: clinical features and management of 300 cases. *Gastroenterology*, 1994; 106:846-858.

American Cancer Society, Cancer facts and figures, 2006.

d'Andon A, Vassal G, et al. La maladie de hodgkin. Institut Gustave- Roussy ,2003 ; 7 p.

Anthony W, Tolcher Wendi V, Rodriguez Drew W. phase 1 study of the BCL2-targeted deoxyribonucleic acid inhibitor (DNAi) PNT2258 in patients with advanced solid tumors. *Cancer Chemo ther Pharmacol*, 2014; 73:363–371.

Aster J. Diseases of White Blood Cells, Lymph Nodes, Spleen and Thymus. In Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, 7th ed. Philadelphia: Elsevier, 2005: 619-709.

Bajwa N, Liao C, Nikolovska-Coleska Z. Inhibitors of the antiapoptotic Bcl-2 proteins: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*, 2012; 22:37-55.

Bakhshi A, Jensen JP, Goldman P, et al. Cloning the chromosomal breakpoint of t(14;18) human lymphomas: clustering around JH on chromosome 14 and near a transcriptional unit on 18. *Cell*, 1985; 41, 899-906.

Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalkall. Primary gastric lymphoma in Jordan with special emphasis on descriptive epidemiology. *Leuk Lymphoma*, 2005; 46:1337-1343.

Barbara M. Hépato-gastro-entérologie principaux processus, Paris : ESTEM, 2010.

Baris D, Zahn SHE. Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol*, 2000; 12(5):383–394.

Bassam N, Catherine AR, Chong G Ch et al. Molecular evidence links lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract with mantle cell lymphoma. *Human pathology*, 1995; 26 :1282-1285.

Bayerdorffer E, Neubaeur A, Rudolph B, et al. Regression of primary gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after cure of helicobacter pylori infection. *Lancet*, 1995; 345:1591–1594.

Becquart Paul. La prise en charge des lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte. Institut National du Cancer, 2011; 1-9.

Bellesi G, Alterini R, Messori A, et al. Combined surgery and chemotherapy for the treatment of primary gastrointestinal intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphomas. *Br J Cancer*, 1989; 60 : 244-248.

Bernard J, Lévy JP, et al. Le tissu lymphoïde et sa pathologie. In *Hématologie*. Ed. Masson 1998:217-228.

Berger F, Delecluse HJ. Les lymphomes des immunodéprimés. *Rev Prat*, 1993; 4313 : 1661-16664.

Bigard MA. Hélicobacter pylori : de l'épidémiologie au diagnostic. *Communications partenaires santé*. 1996.

Boot H, de Jong D. Gastric lymphoma: the revolution of the past decade. *Scan J Gastroenterol Suppl*, 2002; 236:27–36.

Bosly A, Coiffier B, Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. Données récentes concernant l'épidémiologie des lymphomes non hodgkiniens. *Path Biol*, 1997; 45:449–452.

Bouabdallah K, Milpied N. Actualités sue les lymphomas malins non hodgkiniens. *Bull Cancer*, 2007; 94:43-52.

Burra U, Shanthi P, Krishnan KB, Madhavan M. P 53 and PCNA in Non-Hodgkin's lymphoma— an immunohistochemical evaluation. *Indian J Pathol Microbiol*, 2000; 43:61-64.

Caletti G, Ferrari A, Brocchi E, et al. Accuracy of endoscopic ultra sonography in the diagnosis and staging of gastric cancer and lymphoma. *Surgery*, 1993; 113: 14-27.

Campo E, Swerdlow SH, Harris NL, et al. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *blood*, 2011; 117:5019-5032.

Carbone A, Vaccher E, Gloghini A, et al. Diagnosis and management of lymphomas and other cancers in HIV-infected patients. *Nat. Rev. Clin. Oncol*, 2014; 11, 223–238.

Chassagne-Clément C, Blay JY, Treilleux I, et al. Épidémiologie des lymphomes malins non hodgkiniens : données actualisées. *Bull Cancer*, 1999; 86:529–536.

Chen CY, Oliner JD, Zhan Q, et al. Interactions between p53 and mdm2 in a mammalian cell cycle checkpoint pathway. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994; 91: 2684-2691.

Cheng EH, Kirsch DG, Clem RJ, et al. Conversion of Bcl-2 to a Bax-like death effector by caspases. *Science*, 1997; 278:1966-1968.

Cherradi N. Les Lymphome non- hodgkiniens. *Hémato-pathologie*, 2010; 3 :1-46.

Cleary ML, Smith SD, Sklar J. Cloning and structural analysis of cDNAs for bcl-2 and a hybrid bcl-2/immunoglobulin transcript resulting from the t(14;18) translocation. *Cell*, 1986; 47:19-28.

Cohen C, Hamilton DG. Epidemiologic and histologic patterns of Hodgkin's disease: comparison of the black and white population of Johannesburg, South Africa. *Cancer*, 1980; 46(1): 186–189.

Colonna P, Levy R, Tourani JM. La maladie de hodgkin au cours de l'infection par le VIH C/A, 1994; 3 :125-130.

Conde L, Halperin E, Akers NK, et al. Genome-wide association study of follicular lymphoma identifies a risk locus at 6p21.32. *Nat. Genet*, 2010; 42, 661–664

Connors JM. Radioimmunotherapy – Hot new treatment for lymphoma. *N Eng J Med*, 2005; 352: 496-498

Copie-Bergman C, Gaulard P, Lavergne-Slove A, et al. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut*, 2003; 52: 16-56.

Coralie Bélanger . Maladie de Hodgkin. *Médecine thérapeutique*, 2000; 6: 19- 25.

Crump M, Gospodarowicz M, Shepherd F A. Lymphoma of the gastrointestinal tract. *Semin Oncol*, 1999; 26: 324-37.

Cuttner J, Werther JL, Mc Glynn P, et al. Seroprevalence of *Helicobacter pylori* infection in patients with lymphoma. *Leuk Lymphoma*, 2001; 40:591-597.

Dadoune JP. Histologie. Paris : Flammarion, 1990.

Dadoune JP. Histologie, système immunitaire. Ed Medecine Science Flammarion, 2^{ème} édition, 2007.

Damaj G, Verkarre V, Delmer A, et al. Primary follicular lymphoma of the gastrointestinal tract: a study of 25 cases and a literature review. *Ann Oncol*, 2003; 14: 623-629.

Dangou JM, Mbengue M, Ba A, et al. Infection gastrique à *H.pylori* au service de médecine interne du CHU de Dakar. *Arch Anat Cyto Path*, 1997; 45 :339-343.

Dearden C, Matutes E. Non Hodgkin's lymphoma. The Medecine Publishing Company Ltd. 2004.

Deconinck E, Minjoz J. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique. Institut National du Cancer, 2012; 1-48.

Delchier JC. Lymphome gastrique du MALT, une tumeur maligne potentiellement curable par l'éradication de *H pylori*. *Gastroenterol Clin Biol*, 2003; 27:453–8.

Delamarche P, Dufour M, Perlemuter L. Anatomie, physiologie, biomécanique en staps, *Système digestif*, 2002, page 91.

Delmer A. Séméiologie Hématologique: Adénopathies. CHU Reims, 2009.

Delsol G, Brousset P, Schlaifer D. Histogenese des lymphomes malins. *La Revue Du Praticien*, 1993; 43, 1627-1632.

Degeorges S, Mesnil A, Audibert A, et al. Manifestations anorectales, en rapport avec un lymphome de Burkitt associé au virus Epstein Barr, chez une malade immunocompétente. *Gastroenterol Clin Biol*, 2007; 31:442-444.

Diebold J. "Comment progresser dans la classification histopathologique des lymphomes malins non Hodgkiniens." *Rev Pratn* , 1993; 43: 1624-1626.

Diebold J, et al. Hémopathies malignes : Définition et différentes variétés selon la classification de l'OMS 2001. *Revue francophone des laboratoires*, 2008-N°398.

Diomandé MI, Beugré NJ, Hondé M, et al. Lymphomes malins non hodgkiniens non Burkitt en Côte-d'Ivoire : étude clinicopathologique de 140 cas colligés en 15 ans (1973–1987). *Med Afr Noire*, 1991; 38:760–763.

Dogusoy G, Karayel FA, GanerS, GökselS. Histopathologic features and expression of bcl-2 and p53 proteins in primary gastric lymphomas. *PatholOncol Res*, 1995; 5: 36-40.

Douglas McGregor. Risque de lymphome non hodgkinien chez les pompiers Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail, 2007. 0820-8395.

Doyen C, Delos M, Michaux L, et al. Lymphomes folliculaires. *EMC-Hématologie*, 2004; 1 :83–105.

Drouet D, Cahu X, Pointreau Y, Denis, Mahé A. Lymphomes malins non hodgkiniens. *Cancer Radiothérapie*, 2010 ;14 :210-229.

Du MQ, Isaccson PG. Gastric MALT lymphoma: from aetiology to treatment. *Lancet Oncol*, 2002; 3:97–101.

Duerkop BA, Vaishnava S, Hooper LV. Immune responses to the microbiota at the intestinal mucosal surface. *Immunity*, 2009; 31:368-376.

Dumaz N, Meek DW. Serine15 phosphorylation stimulates p53 transactivation but does not directly influence interaction with HDM2. *Embo J*, 1999; 18:7002-7010.

Dutton A, Reynolds GM, Dawson CW, et al. Constitutive activation of phosphatidylinositol 3 Kinase contributes to the survival of Hodgkin's lymphoma cells through a mechanism involving Akt Kinase and mTor. *J Pathol*, 2005; 205: 498-506.

Dziegiel P, Salwa-Zurawska W, Zurawski J, et al. Prognostic significance of augmented metallothionein (MT) expression correlated with Ki-67 antigen expression in selected soft tissue sarcomas. *Histol Histopathol*, 2005; 20(1):83–89.

Economopoulos T, Papageorgiou S, Rontogianni D, et al. Multifocal extranodal non-Hodgkin lymphoma: a clinicopathologic study of 37 cases in Greece, a Hellenic Cooperative Oncology Group Study. *The Oncologist*, 2005; 10:734–738.

Eidt S, Stolte M, Fischer R. Helicobacter pylori gastritis and primary gastric non-hodgkin's lymphoma. J Clin Pathol, 1994; 47:436–439.

Faeron ER, Vogelstein B. in Cancer Medecine (eds. Bast,R.C.et al.) (NC Dedker Inc, Canada, 2000).

Fakharzadeh SS, Trusko SP, George DL. Tumorigenic potential associated with enhanced expression of a gene that is amplified in a mouse tumor cell line. The EMBO journal, 1991; 10:1565- 1569.

Farcet JP, Reyes F. Physiopathologie et nosologie des syndromes immunoproliferatifs. L'Hematologie. Paris : Flammarion, 1992 : 863- 872.

Farrier J, Dinerman C, Hoyt DB, et al. Intestinal Lymphoma Causing Intussusception in HIV Patient: A Rare Presentation. Current Surgery, 2004; 61:386-389.

Fattorusso V, Ritter O. Lymphomes malins non hodgkiniens. Vademecum clinique du diagnostic au traitement. L'Hématologie .Masson, 2004 : 565-568.

Felman P, Gentilhomme O. Atlas de cytopathologie ganglionnaire. Paris : Arnette, 1997.

Feng L, Zhang G, Hu Z, et al. Diagnosis and treatment of 81 patients with primary gastrointestinal lymphoma. J Cent S Uni Med Sci, 2009; 34:582-588.

Ferlay J, Shin H, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer 2010.

Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2013; 1.

Ferlay J, Parkin DM, Steliarova-Foucher E. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. Eur J Cancer, 2010; 46(4):765–781.

Fermé C. Lymphomes malins. Rev du Praticien. Paris; 2002 : 1711-1718.

Fermé C, Reman O. Lymphome de Hodgkin de l'adulte. EMC. Hématologie, 2004; 1, 115–134.

Fischbach W, Dragosics B, Kolve-Goebeler ME, et al. Primary gastric B-cell lymphoma: results of a prospective multicenter study. The German-Austrian Gastrointestinal Lymphoma Study Group. Gastroenterology, 2000; 119:1191-202.

Fischbach W. Helicobacter pylori Eradication Therapy in Primary High-grade Gastric MALT Lymphoma. Gastroenterology, 2002; 123: 390–395.

Freeman C, Berg JW, Culter SJ. Occurrence and prognosis of extra nodal-lymphomas. Cancer, 1972; 29:252–260.

Freemont AJ. A possible route migration into diseased tissues. J ClinPathol, 1983; 36: 161-166.

Frenzel A, Grespi F, Chmielewski W, Villunger A. Bcl2 family proteins in carcinogenesis and the treatment of cancer. Apoptosis, 2009; 14: 584–596.

Gall EA, Mallory TB. Malignant Lymphoma: A Clinico-Pathologic Survey of 618 Cases. The American Journal of Pathology, 1942; 18:381-429.

Gandhi MK, Tellam JT, Khanna R. Epstein-Barr virus- associated Hodgkin's lymphoma. Brit J Haematol, 2004; 125: 267-281.

Gaulard P. Lymphomes B diffus à grandes cellules : de la morphologie à la biologie. Ann Pathol, 2006; 26: 1S2 8-1S 32.

Gerard-Marchant RHI, Lennert K, Rilke F, et al. Classification of non-hodgkin's lymphomas. In (Lancet) 1974; 1: 406-408.

Gerdes J, Li L, Schlueter C et al. Immunobiochemical and molecular biologic characterization of the cell proliferation-associated nuclear antigen that is defined by monoclonal antibody Ki-67. Am J Pathol, 1991; 138: 867–873.

Glupczinski Y. Prevalence of *H.pylori* in a rural kiwi eastern Zaire: a prospective endoscopic study. Gastroenterol Hepatol, 1991; 3: 449-455.

Gobbi PG, Ferreri AJM, Ponzoni M. Levis A. Hodgkin lymphoma. Crit Rev Oncol Hematol, 2013; 85: 216–237.

Gressin R. Diagnosis and nosology of malignant lymphomas among haematological diseases. Médecine Nucléaire, 2009; 33:482-485.

Gurney K, Cartwright R, Gilman E. Descriptive epidemiology of gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. Br J Cancer, 1999; 79:1929-34.

Hainaut P, Hollstein M. p53 and human cancer: the first ten thousand mutations, Adv Cancer Res, 2000; 77: 81-137.

Hala MT et al. Interobserver variation in the histopathological assessment of malt/malt lymphoma: towards a consensus. *Blood Cells Molecules and Diseases*, 2005; 34: 6-16.

Haldar S, Negrini M, Monne M, et al. Down-regulation of bcl-2 by p53 in breast cancer cells. *Cancer Res*, 1994; 54:2095-2097.

Hall PA, Lane DP. P53 in tumour pathology: can we trust immunohistochemistry?—Revisited! *J Pathol*, 1994; 172:1-4.

Hamilton SR, Aaltonen LA. World Health Organization Classification of tumors. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyon: ARC press, 2000.

Hamladji RM. Inteter des premieres études épidémiologiques s'effectuées sur une période de 10 ans (1995 à 2004) en Algérie dans le domaine de l'hématologie; *Revue Algérienne d'hématologie*, 2009; 2: 2-3.

Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*, 2000; 100: 57-70.

Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*, 2011; 144:646-674.

Han-Ting Liu et al. Chemotherapy Alone Versus Surgery Followed by Chemotherapy for Stage I/II Large-Cell Lymphoma of the Stomach. *American Journal of Hematology*, 2000; 64:175–179.

Harris NL, Jaffe E, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid Neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 1994; 84, 1361-1392.

Harris NL, Jaffe E, Stein H, Vardiman JW. World Health Classification of Tumors: Pathology and Genetics of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissues (Lyon, IARC Press); 2001.

Haupt Y, Maya R, Kazaz A, Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53. *Nature*, 1997; 387, 296-299.

Heorni B, Eghbali H. 1986. Lymphome de faible malignité. In *Hémopathies malignes*. Flammarion Encycl des cancers, 1986; 3 :466-470.

Heorni B. Lymphomes : épidémiologie, diagnostic, évolution et pronostic principes du traitement. *Rev Prat*, 1989; 22:1989-1992.

Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*, 2003; 349:1324-32.

Hillman RS, et al. *Hématologie en pratique clinique* 2007; 264-283.

Hinz M, Loser P, Mathas S, et al. Constitutive NFkappaB maintains high expression of a characteristic gene network, including CD40, CD86, and a set of antiapoptotic genes in Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *Blood*, 2001; 97: 2798-807.

Hoffman Y, Pilpel Y, Oren M. microRNAs and Alu elements in the p53-Mdm2-Mdm4 regulatory network. *J Mol Cell Biol*, 2014; 6: 192-197.

Holcombe C, Omotara BA, Eldridge J, et al. H.pylori, the most common bacterial infection in Africa: a serological study random. University of Maiduguri, Nigeria. *Am J Gastroenterol*, 1992; 87:28-30.

Hollstein M, Sidransky D, Vogelstein B, Harris CC. p53 mutations in human cancers. *Science*, 1991; 253: 49-53.

Honda R, Yasuda H. Association of p19 (ARF) with Mdm2 inhibits ubiquitin ligase activity of Mdm2 for tumor suppressor p53. *Embo J*, 1999; 18:22-27.

Hoshiba Y, Kusakabe H, Furukawa H, et al. Reassessment of gastric lymphoma in light of the concept of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: Analysis of 53 patients. *Cancer*, 1997; 80:1151-1159.

Houdent C, Martincourt F, Lecomte F, et al. Pseudo-syndrome hyper Eosinophilique révélateur d'un lymphome T intestinal, associé à une atrophie villositaire. *Rev MED Interne*, 1999; 20:1149-1150.

Houlston RS. What we could do now: molecular pathology of colorectal cancer. *Mol Pathol*, 2001; 54: 206-214.

Isaacson PG. The current status of lymphoma classification. *British Journal of Haematology*, 2000; 109:258-266.

Isaacson PG. Update on MALT lymphomas. *Best Pract Res Clin Hematol*, 2005; 18: 57-68.

Itahana K, Mao H, Jin A, et al. Targeted inactivation of Mdm2 RING finger E3 ubiquitin ligase activity in the mouse reveals mechanistic insights into p53 regulation. *Cancer Cell*, 2007; 12: 355- 366.

Iwakuma T, Lozano G. MDM2, an introduction. *Mol Cancer Res*, 2003; 1: 993-1000.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al .Tumours of haematopoietic and lymphoid tissues: World Health Organization classification of tumours. IARC Press, Lyon, France; 2001.

Jaffe E, Harris H, Stein J. World Health Organization Classification of Tumours:Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Annals of Oncology, 2002; 13:490-491.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Isaacson PG. Classification of lymphoid neoplasms: the microscope as a tool for disease discovery. Blood, 2008; 112:4384-4399.

Jean-Charles D. Manifestations digestives de l'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique. Presse Med, 2008; 37: 519-524.

Jean-Jacques S, Gressin R. Les lymphomes malins non hodgkiniens. Faculté de Médecine de Grenoble, 2005; 164 : 1-7.

Jelic S, Kovcin V, Jovanović V, et al. Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma localized to the gastric wall: no adjuvant treatment following radical surgery. Oncology, 1994; 51:270-272.

Jelic S, Filipovic-Ljeskovic I. Positive serology for Lyme disease borrelias in primary cutaneous B-cell lymphoma: a study in 22 patients; is it a fortuitous finding? Hematol Oncol, 1999; 17:107-116.

Joerger AC, Fersht AR. "Structural biology of the tumor suppressor p53." Annu Rev Biochem, 2008; 77: 557-582.

de Jong D, Enblad G. Inflammatory cells and immune microenvironment in malignant lymphoma. Journal of Internal Medicine, 2008; 264, 528-536.

Jurgensmeier JM, Xie Z, Deveraux Q ,et al. Bax directly induces release of cytochrome c from isolated mitochondria. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 1998; 95, 4997-5002.

Kamina P. Précis d'anatomie clinique tome III. Paris: Maloine, 2004 : 410p.

Katarzyna S, Grzegorz M, Michał J, et al. Prognostic Significance of Ki-67 Antigen Expression in Non-Hodgkin's Lymphomas. Anticancer Researc, 2008; 28:1113-1118.

Kelly PN, Straer A. The role of Bcl-2 and its pro-survival relatives in tumorigenesi and cancer therapy . Cell death and differentiation, 2011; 18:1414-1424.

Kirkin V, Joos , Zornig M. The role of Bcl-2 family members in tumorigenesi. Biochimica et biophysica acta , 2004; 1644:229-249.

Kluck RM, Bossy-Wetzel E, Green DR, Newmeyer DD. The release of cytochrome c from mitochondria: a primary site for Bcl-2 regulation of apoptosis. *Science*, 1997; 275:1132-1136.

Klumb CE, Furtado DR, de Resende LM, et al. DNA sequence profile of TP53 gene mutations in childhood B-cell nonHodgkin's lymphomas: Prognostic implications. *Eur J Haematol*, 2003; 71:81-90.

Koch P, del Valle F, Berdel WE, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: I. Anatomic and histologic distribution, clinical features, and survival data of 371 patients registered in the German Multicenter Study GIT NHL 01/92. *J Clin Oncol*, 2001; 19:3861-3873.

Kolve ME, Fischbach W, Wilhelm M. Primary gastric non-Hodgkin's lymphoma: requirements for diagnosis and staging. *Recent Results Cancer Res*, 2000; 156: 63-68.

Kondo E, Yoshino T, Yamadori I, et al. Expression of Bcl-2 protein and Fas antigen in non-Hodgkin's lymphomas. *Am J Pathol*, 1994; 145:330-337.

Krugmann J, Dirnhöfer S, Gschwendtner A, et al. Primary Gastrointestinal B-Cell Lymphoma: A Clinicopathological and Immunohistochemical Study of 61 Cases with an Evaluation of Prognostic Parameters. *PatholResPract*, 2001; 197: 385-393.

Küppers R, Schwering I, Bräuninger A, et al. Biology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol*, 2002; 13:11-18.

Kuppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. *Nat Rev Cancer*, 2005; 5: 251-262.

Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2009:491-496.

Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40- transformed cells. *Nature*, 1979; 278:261-263.

Landolsi A, Chabchoub I, Limem S, et al. Primary digestive tract lymphoma in central region of Tunisia: anatomoclinical study and therapeutic results about 153 cases. *Bull Cancer*, 2010; 97: 435-443.

Lavergne-Slove A, Ruskoné-Fourmestreaux A, Delmer A . Lymphomes primitifs du tube digestif. *EMC-Hématologie* , 2005; 2 : 259-275.

Lee MY, Tan TD, Feng AC. Clinico-pathological study of Hodgkin's lymphoma in a cancer center in Taiwan. Clin Lab Haematol, 2005; 27:379-383.

Lehours P, Mégraud F. Infections à Helicobacter pylori et lymphome gastrique du MALT. Antibiotiques, 2005; 7 : 97-105.

Lennert K. *Histopathologie des lymphomes canins non hodgkiniens d'après la classification de Kiel*, Paris: Doin, 1981; 127p.

Leonidas G, Koniaris et al. Management of Gastrointestinal Lymphoma. Collective Review, 2003; 179.

Levy LM. Hodgkin's disease in black Zimbabweans. A study of epidemiologic, histologic and clinical features. Cancer, 1988; 61:189-194.

Li HL, Sun BZ, Ma FC. Expression of COX-2, iNOS, p53 and Ki-67 in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. World J Gastroenterol, 2004; 10:1862-1866.

Liang R, Todd D, Chan TK, et al. Prognostic factors for primary gastrointestinal lymphoma. Hematol Oncol, 1995; 13:153-163.

Linares LK, Hengstermann A, Ciechanover A, et al. "HdmX stimulates Hdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53." Proc Natl Acad Sci U S A, 2003; 100: 12009-12014.

Liu J, Zhang C, Hu W, Feng Z. Tumor suppressor p53 and its mutants in cancer metabolism. Cancer Lett, 2015; 356: 197-203.

Loeffler M, Kreuz M, Haake A, et al. Genomic and epigenomic co-evolution in follicular lymphomas. Leukemia, 2014.

Lohri A, Jost L, Landmann C, et al. Les lymphomes malins (3ème partie). Forum Med Suisse, 2004; 36 :827-834.

Lu QL, Adel P, Foster CS, Lalani EN. Bcl-2: role in epithelial differentiation and oncogenesis. Hum Pathol, 1996; 27:102-110.

Lukes RJ, Collins RD. Immunologic characterization of human malignant lymphomas. Cancer, 1974; 34:503.

Maloum K, Settegrana C. Cytoponction ganglionnaire. Technique, analyse des frottis, valeur diagnostique. EMC, hématologie, 13000-B-10, 2009.

Marchetti P. L'apoptose : bases fondamentales et applications médicales. Gynecol

Obstet Fertil, 2005; 33:632-41.

Margarita SB, Abel SA , Miguel AP. Cell cycle deregulation in B-cell lymphomas. Blood, 2003; 101: 1220-1235.

Marieb E, Hoehn K. Anatomie et physiologie humain. 9^e édition. PEARSON EDUCATION, 2014; 1018p.

Marine JC, Jochemsen AG. "Mdmx as an essential regulator of p53 activity." Biochem Biophys Res Commun, 2005; 331: 750-760.

Martin E, Pointreau Y, Roche-forestier S, et al. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains :Intestin grêle. Elsevier Masson, 2010.

Mazeau-Woynar V, Montbel M, Verdoni L, et al. Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte. Institut National du Cancer, 2009; 30 : 1-40.

Mcbride KM, GazumyanA, Woo EM, et al. Regulation of class switch recombination and somatic mutation by AID phosphorylation. J Exp Med, 2008; 205:2585-2594.

Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, et al. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. Cancer Causes Control, 2007; 18(10):1209-1226.

Molina Jo, Le Tourneau A, Damotte D, et al. Pathologie moléculaire des lymphomes diffus à grandes cellules B : intérêt diagnostique et pronostique pour l'histopathologiste. Revue Francophone Des Laboratoires, 2011; 428 :57-64.

Moller MB, Gerdes AM, Skjodt K, et al. Disrupted p53 function as predictor of treatment failure and poor prognosis in B- and T-cell non-Hodgkin's lymphoma. Clin Cancer Res, 1999; 5:1085–1091.

Momand J, Zambetti GP. Analysis of the proportion of p53 bound to mdm-2 in cells with defined growth characteristics. Oncogene, 1996; 12: 2279-2289.

Momand J, Jung D, Wilczynski S, et al. The MDM2 gene amplification database. Nucleic Acids Res, 1998; 26: 3453-3459.

Morris MC, Edmunds WJ, Hesketh LM, et al. Sero-epidemiological patterns of epstein-barr and herpes simplex (HSV-1 and HSV-2) viruses in England and Wales. Journal of Medical Virology, 2002; 67: 522-527.

Mosnier JF, Perret AG, Vindimian M, et al. An immunohistochemical study of the simultaneous expression of bcl2 and p53 oncoproteins in epithelial tumors of the colon and rectum. Arch Pathol Lab Med, 1996; 120:654–659.

Montalban C, Santon A, Boixeda D, et al. Treatment of low grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma in stage I with *Helicobacter pylori* eradication. Long-term results after sequential histologic and molecular follow-up. Haematologica, 2001; 86:609-617.

Morton JE, Leyland MJ, Vaughan Hudson G, et al. Primary gastrointestinal non-Hodgkin's lymphoma: a review of 175 British National Lymphoma Investigation cases. Br J Cancer, 1993; 67:776-782.

Moulin O, et al. Polypose duodénale révélant un lymphome du manteau. Gastroenterology Clin Biol, 2002; 26:1055-1056.

Mueller CG, Boix C, Kwan WH, et al. Critical role of monocytes to support normal B cell and diffuse large B cell lymphoma survival and proliferation. J Leukoc Biol, 2007; 82:567–575.

Muller PA, Vousden KH. P53 mutations in cancer. Nat Cell Biol, 2013; 15: 2-8

Musshof K. Klinische stadieneinteilung der nicht-Hodgkin lymphome. Strahlentherapie, 1997; 153: 218-21.

Naga S, Qina J, Srivenugopal K, et al. The MDM2-p53 pathway revisited. The Journal of Biomedical Research, 2013; 27:254-271.

Nakamura S, Aoyagi K, Akawasa K, et al. Primary gastric lymphoma: A clinicopathologic of 233 cases with special reference to evaluation with the MIB-1 index. Cancer, 1995; 76:1313-1324

Nakamura S, Akazawa K, Kinukawa N, et al. Inverse correlation between the expression of bcl-2 and p53 proteins in primary gastric lymphoma. Hum Pathol, 1996; 27:225-233.

Nakamura S, Yao K, Iida M, et al. Helicobacter pylori and primary gastric lymphoma. A histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. Cancer, 1997; 79:3–11

Nakamura S, Matsumoto T, Iida M, et al. Primary gastrointestinal lymphoma in Japan: a clinicopathologic analysis of 455 patients with special reference to its time trends. *Cancer*, 2003; 97: 2462-2473.

Nakamura S, Matsumoto T, Nakamura S et al. Chromosomal translocation t(11;18) (q21;q21) in gastrointestinal mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *J Clin Pathol*, 2003; 56; 36-42.

Neutra MR, Pringault E, Kraehenbuhl J-P. Antigen sampling across epithelial barriers and induction of mucosal immune responses. *Ann Rev immunol*, 1996; 14:275-300.

Nevins JR. The Rb/E2F pathway and cancer. *Hum Mol Genet*, 2001; 10:699-703

Nick Rooney, Dogan A. Gastrointestinal lymphoma. *Current Diagnostic Pathology*, 2004 ; 1: 69-78.

Nicole Menche .Anatomie physiologie biologie, chapitre : système digestif, nutrition et métabolisme. 3eme édition française, 2006 ; 3 : 338-350.

Niens M, Jarrett RF, Hepkema B, et al. HLA-A*02 is associated with a reduced risk and HLA-A*01 with an increased risk of developing EBV+ Hodgkin lymphoma. *Blood*, 2007; 110 :3310–3315.

No-authors-listed. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project. *Cancer*, 1982; 49, 2112-2135.

N'gassa Piotié P. Incidence et mortalité par cancer au Mali : données du registre du cancer de 1995 à 2004. *Th Med*; Bamako, 1995; 68 p.

Obeidat M, Abu Kamar A, Arabeat A, Al-jdayeh M, Bawaeneh A. Clinicopathological Characteristics of Hodgkin Lymphoma in Jordan. *Journal of Biology, Agriculture and Healthcare*, 2013; 3: 45-47

Olu-Eddo AN, Omoti CE. Hodgkin lymphoma: clinicopathologic features in Benin City, Nigeria and update on its biology and classification. *Niger J Clin Pract*, 2011; 14:440-4.

Omoti CE, Halim NKD. Adult lymphomas in Edo state, Niger Delta region of Nigeria: clinicopathological profile of 205 cases. *Clin Lab Haematol*, 2005; 27:302-306.

Paccalin M, Lacotte-Thierry L, Delwail V. Traitement du lymphome malin non hodgkinien de haut grade et de stade disséminé du sujet âgé. Elsevier SAS. Rev Méd Interne 2002; 23 : 632-637.

Pang D, Alston D, Eden TO, et al. "Cancer risk among relatives of children with Hodgkin and non Hodgkin lymphoma" Int J Cancer, 2008; 123: 1407-1410.

Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al. Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma. N Engl Med, 1994; 330:1267–1271.

Peh SC, Kim LH, Thanachit N, et al. Spectrum of malignant lymphomas in Klang Hospital, a public hospital in Malaysia. Malays J Pathol, 2000; 22(1):13–20.

Pezzella F, Morrison H, Jones M, et al. Immunohistochemical detection of p53 and bcl-2 proteins in non-Hodgkin's lymphoma. Histopathology, 1993; 22: 39-44.

Philomena G. P53 How crucial is its role in cancer? International Journal of Current Pharmaceutical Research, 2011; 3(2):19-25.

Pierotti MA, Schichman SA, Sozzi G, Croce C M in Cancer Medicine (eds. Bast, R.C. et al. NC Dedker Inc, Canada, 2000).

Ploriquet A. Différenciation lymphoïde B: physiologies, méthodes d'exploration et application à l'étude des proliférations B. Revue Francophone des laboratoires, 2006; 379 : 21- 36.

Portier BP, Tagliabatella G. Bcl-2 localized at the nuclear compartment induces apoptosis after transient overexpression. The Journal of biological chemistry, 2006; 281:40493-40502.

Potet F et al. Histopathologie du tube digestif collection d'histopathologie (Masson) 1987; 288-289 ; 295-302

Quero L, Hennequin C, Brice P. Place de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens .Cancer/Radiothérapie, 2009; 13 :471-478.

Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. Gastroenterology, 1992;102:1628-1638.

Rappaport H. Tumors of the hematopoietic system. In: Atlas of Tumor Pathology (Armed Forces Institute Pathol (AFIP), 1996, pp. 97-98.

Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978–2000. *Rev Epidemiol Sante Publique*, 2003; 51(1):3-30

Reyes F. Traitement de premiere ligne des lymphomes de « haut grade de malignite » ou « lymphomes agressifs ». *Cancer IRadiother*, 2001 ; 5 :142s-148s

Riyat MS. Hodgkin's disease in Kenya. *Cancer*, 1992; 69 (4):1047-51.

Robert L, et ses collaborateurs. Atlas d'histologie humaine et animale, Coupes histologiques et leur description : chapitre 14 système digestif, 5:Intestin grêle.2007

Roman E, Smith, AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology*, 2011; 58:4-14.

Romaguera JE, Medeiros LJ, Hagemeister FB, et al. Frequency of Gastrointestinal Involvement and Its Clinical Significance in Mantle Cell Lymphoma. *Cancer*, 2003; 97:586-591.

Russano G, Laurant C, Lamant L, et al. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. *EMC*, 2009; 1:13-20.

Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, Delmer A. Les lymphomes gastro-intestinaux. *Gastroenterology Clin Biol*, 2002; 26:233- 241

Ruskone-Fourmestraux A. Les lymphomes gastriques du MALT. *Rev Med Int*, 2004; 8:573-58.

Ruskone-Fourmestraux A, et al. Thésaurus National de Cancérologie Digestive. Lymphomes digestifs. Version 2008.

Ruskone-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman B.M, et al. EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut*, 2011; 60:747-758.

Said JW, Barrera R, Shintaku IP, et al. Immunohistochemical analysis of p53 expression in malignant lymphomas. *Am J Pathol*, 1992; 141:1343-1348.

Salles G, Coiffier B. Lymphomes malins non-hodgkiniens de haut grade de malignité. *Doc Med espace*.1999

Salomon A, Rousseau A, Jouve M, et al. Breast cancer study group. Proliferation markers predictive of the pathological response and disease outcome of patients with breast carcinomas treated by anthracycline-based preoperative chemotherapy. *Eur J Cancer*, 2004 ; 40(10):1502-1508.

Sangaré A, Tea D. Aspects cliniques généraux des lymphomes malins non hodgkiniens en Côte d'Ivoire. Ann Univ Abidjan, 1988; 12:69–80.

Schechter NR, et al. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. J Clin Oncol, 1998; 16:1916–2.

Schluter C, Duchrow M, Wohlenberg C, et al. The cell proliferation-associated antigen of antibody Ki-67: a very large, ubiquitous nuclear protein with numerous repeated elements, representing a new kind of cell cycle-maintaining proteins. J Cell Biol, 1993; 123(3):513–522.

Seigneurin D, Guillaud P. L'antigène Ki 67, marqueur du cycle cellulaire et de la prolifération tumorale. Path. biol, 1991 ; 39 (10), 1020-1028.

Shet T, Kaepate A, Bal M, et al. Primary intestinal T cell lymphomas in Indian patients-in search of enteropathic T cell lymphoma. Indian J Pathol Microbiol, 2010; 53: 455-459.

Sherwood L. *Fundamentals of physiology: a human perspective* (Third edition). Florence, KY: Cengage Learning, 2006; 768 p.

Shvarts A, Steegenga WT, et al. "MDMX: a novel p53-binding protein with some functional properties of MDM2." EMBO J, 1996; 15: 5349-5357.

Singh DP, Sharma SC, Sandhu AP, et al. Primary gastrointestinal lymphoma–disease spectrum and management: a 15-yeaR review from north India. Indian J Gastroenterol, 1997; 16: 88-90

Smedby KE, Baecklund E, Askling J. Malignant lymphomas in autoimmunity and inflammation: a review of risks, risk factors, and lymphoma characteristics. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev, 2006; 15:2069–2077

Smith A, Roman E, Howell D, et al. The Haematological Malignancy Research Network (HMRN): a new information strategy for population based epidemiology and health service research. Br J Haematol, 2010 ; 148, 739–753.

Smith C, Khanna R. A new approach for cellular immunotherapy of nasopharyngeal carcinoma. Onco-immunology, 2012; 18:1440-1442

Soumoy MP, Brichard B, Vermynen C, et al. Cornu " *Les formes familiales de la MH*" Louvain Med, 1998 ; 117:85-88.

Soussi T, Wiman KG. Shaping genetic alterations in human cancer: the p53 mutation paradigm. *Cancer Cell*, 2007; 12:303-312.

Steven Cai, et al. The role of surgical intervention in non-Hodgkin's lymphoma of the colon and rectum. *The American Journal of Surgery*, 2007; 193:409–412.

Su Kyung An, et al. Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Spectrum of Findings at Double- Contrast Gastrointestinal Examination with Pathologic Correlation. *Radio Graphics*, 2001; 21:1491–1504 .

Sueoka N, et al. Genotype Configuration in a Case of Primary Gastric Lymphoma with T-cell Phenotype. *Cancer Genet Cytogenet*, 1998; 101:103–108.

Sukpanichnant S, Udomsakdi-Auewarakul C, Ruchutrakool T, et al. Gastrointestinal lymphoma in Thailand: a clinicopathologic analysis of 120 cases at Siriraj Hospital according to WHO classification. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*, 2004; 35:966-976.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Who classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: ARC Press, 2008.

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. Tumours of haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon: IARC Press (2008).

Szekely L, Selivanova G, Magnusson, et al. EBNA-5, an Epstein-Barr virus-encoded nuclear antigen, binds to the retinoblastoma and p53 proteins, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1993; 90:5455-5459.

Tan PH, Cheng L, Rioux-Leclercq N et al. Renal tumors: diagnostic and prognostic biomarkers. *Am J Surg Pathol*, 2013; 37:1518-1531.

Tsujimoto Y, Finger LR, Yunis J, et al. Cloning of the chromosome breakpoint of neoplastic B cells with the t(14;18) chromosome translocation. *Science*, 1984; 226:1097-1099.

Turnbull GK, Vanner SJ, Burnstein M .L'intestin grêle :In Principes fondamentaux de gastro-entérologie.Edmonton, Association canadienne de gastro-entérologie, 1997 : 200-202.

Tzardi M, KouvidouCh, Panayiotides I, et al. P53 protein expression in non-Hodgkin's lymphoma.Comparative study with the wild typep53 induced proteins mdm2 and p21/waf1. *J ClinPathol: MolPathol*, 1996; 49: M278-M282.

Ulrich Welsh. Sobotta précis d'histologie: Cytologie histologie anatomie microscopique, chapitre : organes de la digestion. Edition médicales internationales Lavoisier, 2004, 334-346.

Vaux DL, Cory S, Adams JM. Bcl-2 gene promotes haemopoietic cell survival and cooperates with c-myc to immortalize pre-B cells. *Nature*, 1988; 335: 440-442.

Verkarre V, Romana SP, Cerf-Bensussan N. Gluten-free diet, chromosomal abnormalities, and cancer risk in coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2004; 38, 140–142.

Villuendas R, Piris MA, Orradre JL, et al. Different bcl-2 protein expression in high grade B-cell lymphomas derived from lymph node or mucosa-associated lymphoid tissue. *Am J Pathol*, 1991; 139:989-993.

Vogelstein B, Lane D, Levine AJ. Surfing the p53 network. *Nature*, 2000 ; 408 :307-310.

Wang S, Zhao Y, Bernard D, Aguilar A, Kumar S. Targeting the MDM2-p53 Protein-Protein Interaction for New Cancer Therapeutics. *Top Med Chem*, 2012; 8: 57-80.

Warrick J, Luo J, Robirds D, et al. Gastrointestinal lymphomas in a North American population: clinicopathologic features from one major Central-Midwestern United States tertiary care medical center. *Diagn Pathol*, 2012; 7:76.

Weinberg RA. Oncogenes and tumor suppressor genes. *Ca : a cancer journal for clinicians*, 1994; 44, 160-170.

Weiss LM, Chang KB. Molecular biologic studies of Hodgkin's disease. *Semin Diagn Pathol*, 1992; 9: 272-278

Weston A, Godbold J H. Polymorphisms of H-ras-1 and p53 in Breast Cancer and Lung Cancer: A Metaanalysis, *Environmental Health Perspectives*, 1997; 105.

Weyhenmeyer B, Murphy AC, Prehn JH, Murphy BM. Targeting the anti-apoptotic Bcl-2 family members for the treatment of cancer. *Experimental Oncology*. 2012; 34(3): 192-199.

Willimott S, Wagner SD. Post transcriptional and post translational regulation of Bcl-2 ; *Biochemical Society transaction* , 2010 ; 38 :1571-1575.

Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR, et al. *Helicobacter pylori* –associated gastritis and primary Bcell gastric lymphoma. *Lancet*, 1991; 338:1175–1186.

Wotherspoon AC, Doglioni C, Diss TC, et al. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet*, 1993; 342:575-577.

Wu X.C, Andrews P, Chen V.W, et al. Incidence of extranodal non-Hodgkin lymphomas among whites, blacks, and Asians/Pacific Islanders in the United States: Anatomic site and histology differences. *Cancer Epidemiol*, 2009; 33:337-346.

Yip KW, Reed JC. Bcl-2 family proteins and cancer. *Oncogene*, 2008; 27: 6398-6406.

Yonish-Rouach EA. question of life or death: the p53 tumor suppressor gene. *Pathol Biol*, 1996; 45: 815-823.

Youle RJ, Strasser A. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 2008; 9:47–59.

Zeggai S, Harir N, Touhami H, et al. Epidemiology and pathological profile of lymphomas of the adults in the Algerian West: a report about 1,544 cases. *J.Afr.Cancer*, 2013; 5:127-132.

Zeggai S, Harir N, Moulessoul S, Maalem A. Epidemiological and prognosis aspects of gastro-intestinal lymphomas in Oran. *J.Afr.Hepatol.Gastroenterol*, 2014; 8:183-185.

Zheng B, Fiumara P, Li YV, et al. MEK/ERK pathway is aberrantly active in Hodgkin disease: a signaling pathway shared by CD30, CD40, and RANK that regulates cell proliferation and survival. *Blood*, 2003; 102: 1019-1027.

Zheng K, Zhu W, Tan J, et al. Retrospective analysis of a large patient sample to determine p53 and Ki67 expressions in renal cell carcinoma. *JBUON*, 2014; 19(2): 512-516

Zine-Charaf A. Pathologies gastriques et infection à *Helicobacter pylori*. Alger : office des publications universitaires, 2005.

Znati K. Lymphomes de Burkitt. Expérience de l'hôpital d'enfants de Rabat. Mémoire de fin d'étude de résidanat; 2006.

Zucca E, Cavalli F. Extranodal lymphomas. *Ann Oncol*, 2000; 11:219–222.

Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al. Primary low-grade and high-grade gastric MALT-lymphoma presentation. *J Clin Gastroenterol.*, 2010; 44:340-344.

