



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



**Les lymphomes B diffus à grandes cellules  
Expérience du laboratoire d'anatomie  
pathologique de CHU Hassan II Fès  
A propos de 64 cas**

**MEMOIRE PRESENTE PAR**

**DR. BENHAYOUNE KHADRAOUI KHADIJA**

**Née le 08 OCTOBRE 1984 à Fès**

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE**

**Option : ANATOMIE PATHOLOGIQUE**

**Sous la direction de :**

**PROFESSEUR EL FATEMI HINDE**

**Session : Juin 2015**

# PLAN

PLAN .....	2
I. Introduction–Définition .....	9
II. Rappel histologique et immunohistochimique du ganglion .....	12
III. CLASSIFICATION DES LMNH .....	14
1. L’historique de la classification des lymphomes .....	14
2. La classification OMS 2008 des LNH .....	17
3. Classification OMS 2008 des LBDG .....	19
IV. PHYSIOPATHOLOGIE DES LYMPHOMES B DIFFUS A GRANDES CELLULES .....	21
V. Matériels et méthodes .....	23
1. La fiche d’exploitation .....	24
2. Anatomie pathologique .....	31
a. La cytologie .....	31
b. La biopsie ganglionnaire .....	32
c. Immunohistochimie .....	33
3. La prise en charge thérapeutique .....	36
4. Le suivi des patients : .....	37
5. Méthodes statistiques .....	37
VI. Résultats .....	38
1. répartition selon l’âge .....	38
2. répartition selon le sexe .....	39
3. répartition selon le sous type moléculaire .....	40
4. répartition selon le stade d’Ann Arbor .....	43
5. répartition selon le score IPI .....	44
6. répartition selon l’évolution .....	45

7. étude statistique .....	47
VII. Discussion .....	50
A. Epidémiologie .....	50
1. Les statistiques de morbidité et mortalité .....	50
2. L'incidence.....	50
B. La clinique .....	51
1. Adénopathies .....	51
2. Les signes généraux.....	52
3. Les complications.....	52
C. Etude anatomo-pathologique .....	54
1. Etude morphologique .....	54
2. Détermination des sous-groupes immunohistochimiques : .....	59
3. La biologie moléculaire.....	60
D. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL .....	62
E. BILAN D'EXTENSION.....	70
F. Traitement .....	75
G. EVOLUTION .....	80
H. Pronostic.....	83
CONCLUSION .....	90
BILBIOGRAPHIE.....	91

Je tiens à exprimer ma plus grande reconnaissance à ma directrice de Mémoire Pr. El Fatemi Hinde. Merci de m'avoir permis de faire ce mémoire pour obtenir le diplôme de spécialiste en anatomie pathologique et de m'avoir accompagné avec une sérénité et une bonne humeur constante. Merci à Pr. Harmouch Taoufiq de m'avoir ouvert les portes du laboratoire d'anatomie pathologie de CHU Hassan II, et de m'avoir aidé à évoluer dans cet univers passionnant.

J'assure Pr. Chbani Laila de ma plus haute considération, une estime qui me donne envie de persévérer sur le chemin de la carrière scientifique et professionnelle.

Un grand MERCI à Mme Hammas Nawal pour son énergie, son aide précieuse, sa rigueur scientifique et professionnelle de chaque jour.

Merci à tous les techniciens du laboratoire d'anatomie pathologique et en particulier Mr. Aissaoui, de m'avoir aidé à faire cette étude immunohistochimique, sans leur considérable aide, elle ne pourrait pas avoir le jour.

Un grand Merci à ma famille,

A mon cher mari Tayeb Bennani, merci pour ton soutien moral, ta gentillesse sans égal, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études.

A petite ange Keniza, je te dédie ce travail en témoignage de ma grande affection et amour et aussi comme excuse pour moments où je t'ai délaissée toute seule. Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité.

A ma très chère mère Mounia Cohen, aucune dédicace ne serait être éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous tes sacrifices que tu

m'as donné depuis ma naissance. Je vous remercie énormément de m'avoir  
accueillir avec ma fille, une autre fois dans votre maison cette dernière  
année, et sans votre aide je ne pourrais pas avancer aux moments des  
examens.

A chères sœurs Zineb et Amina, les mots ne suffisent pas pour exprimer  
l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Que Dieu garde  
notre union.

A mon cher petit frère, en témoignage de l'amour et de l'affection que je  
porte pour toi. Je te souhaite un avenir plein de joie et de réussite et que  
Dieu garde notre union.

A mon Père, Haj Fouad Benhayoune, j'écris ces mots avec les larmes aux  
yeux

Rien au monde ne pourrait combler votre place.

J'aurais aimé être à côté de moi le jour où votre fille aînée serai médecin  
spécialiste mais.....

## Liste des abréviations

LNH	: lymphomes non hodgkinien
LBDG	: lymphome B diffus à grandes cellules
Ig	: Immunoglobulines
IPI	: Index de Pronostic International
CG	: centro-germinatif
ABC	: actived B cell
ORL	: otorhinolaryngologie
SNC	: système nerveux central
USA	: United States of America
LM	: Lymphome Malin
ILSG	: L'International Lymphoma Study Group
REAL	: Revised European-American Lymphoma
OMS	: Organisation Mondiale de Santé
EBV	: Epstein Barr Virus
NK	: Natural Killer
R-CHOP	: Rituximab – Cyclophosphamide – Doxorubicine – Vincristine – Prédnisone
NOS	: sans autre spécification
ADP	: adénopathie
VIH	: Virus d'immunodéficience acquise
LBMP	: lymphome B primitive du médiastin
FISH	: fluorescence in situ hybridation
LBIV	: lymphome B intravasculaire

HTIC	: hypertension intracrânienne
GELA	: groupes d'étude des lymphomes de l'adulte
AID	: activation induced- desaminase
FLIP	: FLICE-like inhibitory protein-1
PCR	: polymerase chain reaction
ATM	: ataxia telangiectasia mutated
TDM	: tomodensitométrie
IRM	: imagerie par résonance magnétique
BOM	: biopsie ostéo-médullaire
PET-scan	: La tomographie par émission de positons
MALT	: Mucosa associated lymphoid tissue
LDH	: Les lactate déshydrogénases
VS	: vitesse de sédimentation
CRP	: La protéine C réactive
NFS	: numération formule sanguine

## I. Introduction-Définition

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

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

L'âge moyen de survenue se situe dans la 6<sup>ème</sup> décennie mais peut se voir aussi chez l'enfant [1].

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

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

Sur le plan immunologique, les cellules tumorales des LBDG expriment les marqueurs B tels que le CD19, CD20, CD22, CD79a et les

immunoglobulines de surface et/ou intracytoplasmique de type IgM, IgG et plus rarement IgA.

Bien que toutes ces tumeurs soient positives pour les marqueurs B : CD20, CD79a, il existe des sous groupes immuno-histochimiques constitués par des tumeurs positives pour Bcl6 et CD10 dit « cellules B des centres germinatifs » et des tumeurs avec un phénotype dit « non centre germinatif » exprimant le MUM1 et CD138 (fig.1). [2,3]

Notre travail s'intéresse aux aspects cliniques, morphologiques et immunohistochimiques des lymphomes diffus à grandes cellules B à travers une étude rétrospective portant sur 64 cas répertoriés au laboratoire d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire Hassan II Fès entre les années 2009 et 2014.

C'est une étude essentiellement morphologique et immuno-histochimique où nous avons établi une classification moléculaire de ces tumeurs, en se basant sur l'algorithme immunohistochimique de Hans (fig.2) puis nous avons essayé de faire une comparaison pronostique des différents groupes de lymphome diffus à grandes cellules B.

#### **Les objectifs du travail :**

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

5. Faire une comparaison pronostique dans les différents groupes des LBDG.

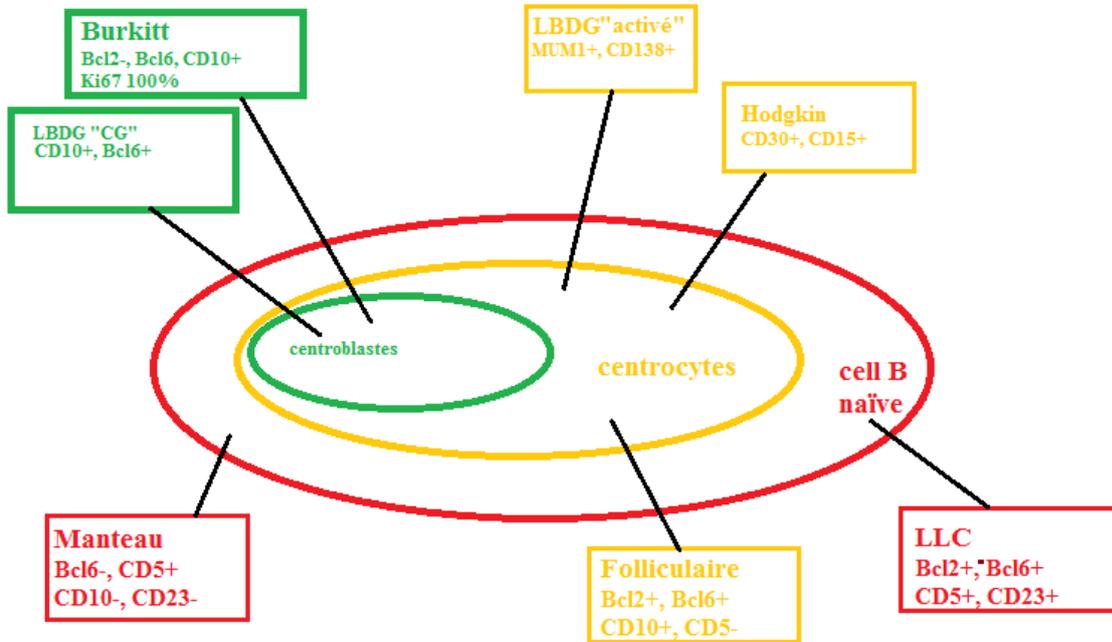


Figure1 : schéma montrant l'origine du lymphome B diffus à grandes cellules

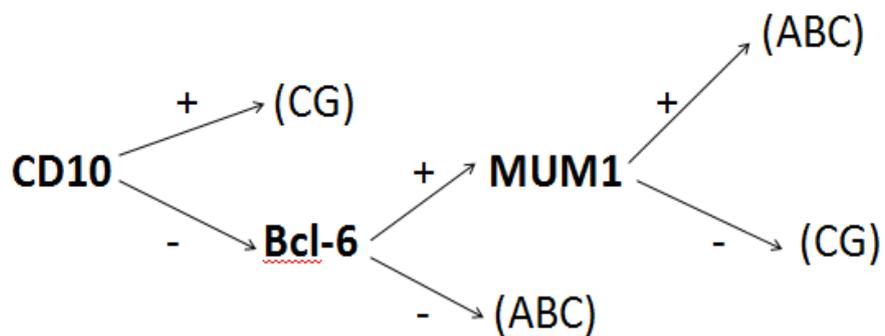
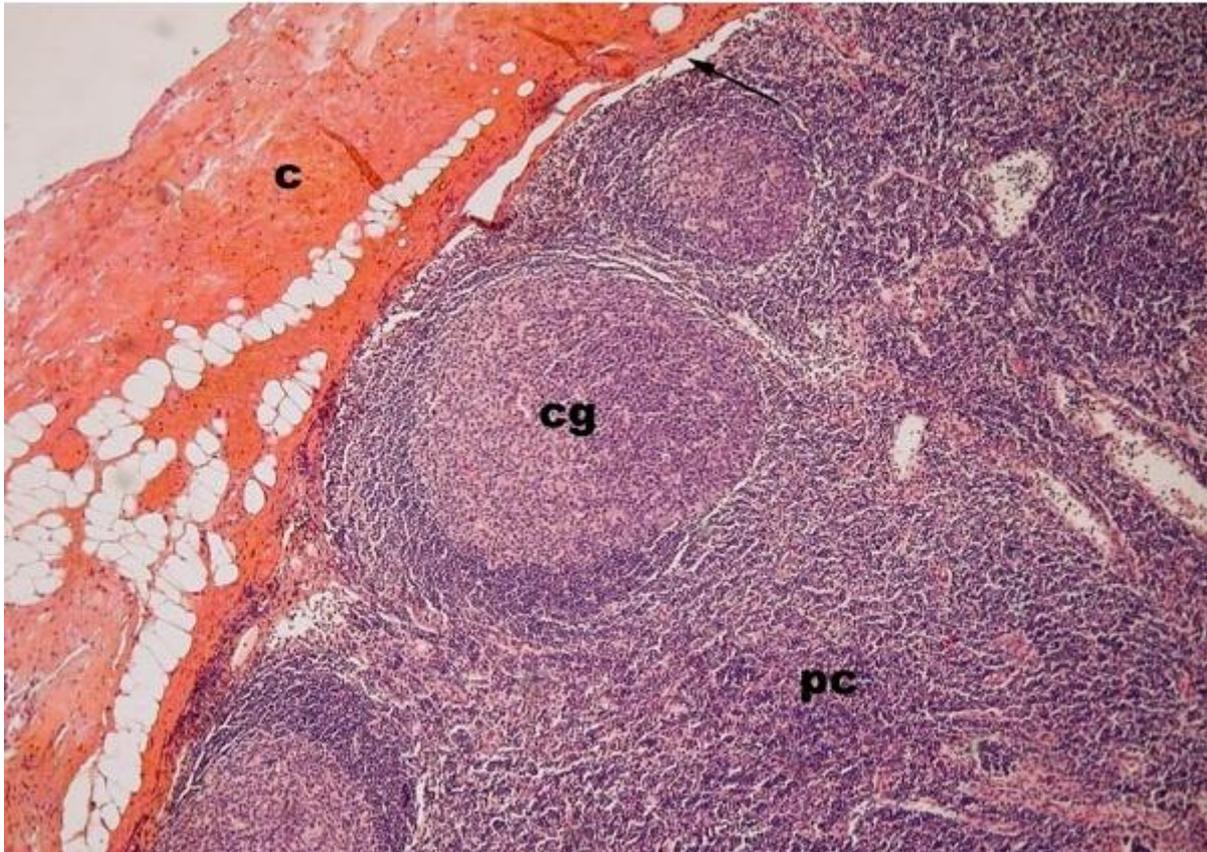


Figure2 : algorithme immunohistochimique de Hans [2]

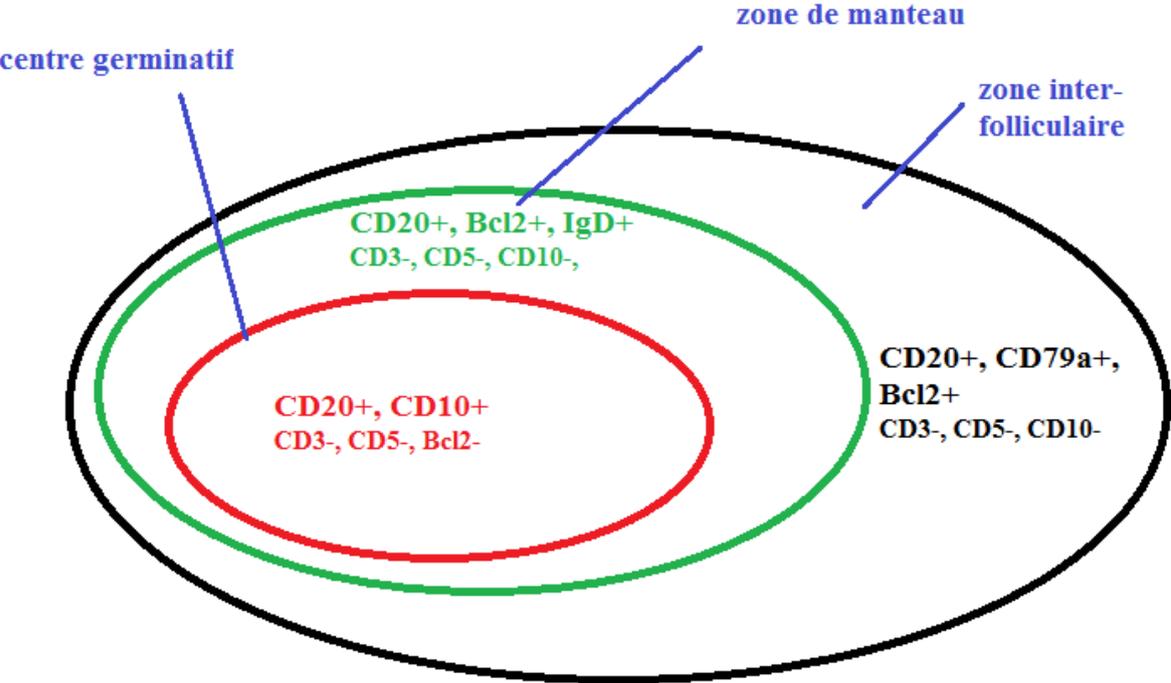
## II. Rappel histologique et immunohistochimique du ganglion

### A. Rappel histologique



**Figure 4** : Coupe histologique montrant l'histologie normale du ganglion  
Capsule ( c ), Centre germinatif (cg), Médullaire (m), Para cortex (pc)

**B. Immunohistochimie du ganglion normal**



### III. CLASSIFICATION DES LMNH

#### 1. L'historique de la classification des lymphomes

##### a. Classification de Kiel (1988) [13,14]

- Les lymphomes B de bas grade
  - Le lymphocytaire, CLL.
  - Le lymphoplasmocytaire, lymphoplasmocytoïde.
  - Le plasmocytaire.
  - Le centrocytaire/centroblastique.
  - Monocytaire à cellules B, les cellules de la zone marginale incluses.
- Les lymphomes B de haut grade.
  - Le centroblastique
  - L'immunoblastique.
  - L'anaplasique.
  - Le Burkitt.
  - Le lymphoblastique.
- Les lymphomes T de bas grade
  - Le lymphocytaire, CLL.
  - Mycosis fungoïdes, syndrome de Sézary.
  - Le lymphoépithélioïde.
  - Le lymphome T angioimmunoblastique.
  - Le lymphome de la zone T.
  - Le lymphome T pléomorphe.
- Les lymphomes T de haut grade

- Le lymphome T pléomorphe.
- L'immunoblastique.
- L'anaplasique.
- Le lymphoblastique.

**b. Classification de REAL (Revised European–American Lymphoma) (1994)**

❖ **Precursor B–cell neoplasm:**

- Precursor B–lymphoblastic leukemia/lymphoma

❖ **Mature (peripheral) B–cell neoplasms**

- B–cell chronic lymphocytic leukemia / small lymphocytic lymphoma
- B–cell prolymphocytic leukemia
- Lymphoplasmacytic lymphoma
- Splenic marginal zone B–cell lymphoma (+/- villous lymphocytes)
- Hairy cell leukemia
- Plasma cell myeloma/plasmacytoma
- Extranodal marginal zone B–cell lymphoma of mucosa–associated lymphoid tissue type
- Nodal marginal zone lymphoma (+/- monocytoid B–cells)
- Follicle center lymphoma, follicular,
- Mantle cell lymphoma
- Diffuse large cell B–cell lymphoma
- Mediastinal large B–cell lymphoma
- Primary effusion lymphoma
- Burkitt's lymphoma/Burkitt's cell leukemia

❖ **Precursor T cell neoplasm:**

- Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia

❖ **Mature (peripheral) T cell and NK-cell neoplasms**

- T cell prolymphocytic leukemia
- T-cell granular lymphocytic leukemia
- Aggressive NK-Cell leukemia
- Adult T cell lymphoma/leukemia (HTLV1 +)
- Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type
- Enteropathy-type T-cell lymphoma
- Hepatosplenic gamma-delta T-cell lymphoma
- Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
- Mycosis fungoides/Sézary's syndrome
- Anaplastic large cell lymphoma, T/null cell, primary cutaneous type
- Peripheral T cell lymphoma, not otherwise characterized
- Angioimmunoblastic T cell lymphoma
- Anaplastic large cell lymphoma, T/null cell, primary systemic type

**c. Les modifications apportées à la classification OMS 2001 [15]**

**2001**

- Chronic myeloproliferative diseases
- Myelodysplastic/myeloproliferative disease
- Myelodysplastic syndromes
- Acute myeloid leukemia

**2008**

- Myeloproliferative neoplasms (including mastocytosis)
- Myeloid and lymphoid neoplasms with eosinophilia and abnormalities of PDGFRA, PDGFRB or FGFR1
- Myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms
- Myelodysplastic syndromes
- Acute myeloid leukemia (AML) and related precursor neoplasms
- Acute leukemia of ambiguous lineage

## **2. La classification OMS 2008 des LNH**

Selon la nouvelle classification de l'OMS, plusieurs entités histologiques ont été catégorisées de la façon suivante : [2,16].

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

<sup>a</sup> Nouvelles entités ; en italique les entités provisoires.

Tableau 1 : classification OMS 2008 des lymphomes malins non hodgkiniens

### **3. Classification OMS 2008 des LBDG**

#### **LBDG sans autres précisions**

##### *Variantes morphologiques*

- Centroblastiques
- Immunoblastiques
- Anaplasiques

##### *Variantes moléculaires*

- Germinal center-like
- Activated B Cell-like

##### *Sous groupes immunohistochimiques*

- LBDG CD5+.
- Lymphome B « Germinal Center-like »
- Lymphome B “non Germinal Center-like”

#### **Sous-entités de LBDG**

- LBDG riche en lymphocytes T.
- LBDG primitif du SNC
- LBDG cutané primitif de la jambe.
- LBDG EBV+ du sujet âgé.

#### **Autres LBDG**

- LBDG primitif du médiastin.
- LBDG intravasculaire.
- LBDG associé à une inflammation chronique.
- Granulomatose lymphomatoïde.
- LBDG ALK+.
- Lymphome lymphablastique.

- LBDG survenant dans le décours d'une maladie de Castelman associé au HHV-8.
- LBDG associé aux épanchements.

### **Entités frontières**

- LBDG inclassables, présentant des caractéristiques intermédiaires entre le LBDG et le lymphome de Burkitt.
- LBDG inclassables, présentant des caractéristiques intermédiaires entre le LBDG et la maladie de Hodgkin.

## **IV. PHYSIOPATHOLOGIE DES LYMPHOMES B DIFFUS A GRANDES CELLULES**

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

Lorsque l'on aborde la physiopathologie des LBDG, il faut d'emblée rappeler que ces lymphomes sont soit secondaires, c'est-à-dire survenant dans l'évolution ou la progression d'un autre type de lymphome, soit de novo, c'est-à-dire diagnostiqués sur une biopsie le plus souvent ganglionnaire sans antécédent connu antérieur de lymphome. Dans ce dernier cas, la biopsie peut toutefois, dans une minorité de cas, retrouver dans le même territoire biopsié ou sur un autre territoire (la biopsie médullaire par exemple) un autre type de lymphome (le plus souvent à « petites cellules B », dit indolent) que le LBDG [17].

L'exemple typique est fourni par le LBDG sur la biopsie ganglionnaire associée sur la biopsie médullaire à un lymphome folliculaire. Les LBDG secondaires ou les composantes indolentes découvertes de façon concomitante à des LBDG apparemment de novo sont habituellement liés à la progression du lymphome indolent, et la physiopathologie de ces lymphomes secondaires doit faire prendre en compte la lymphomagenèse initiale des entités considérée. Les entités les plus fréquentes se transformant en LBDG sont les leucémies lymphoïdes chroniques, les lymphomes folliculaires, les lymphomes lymphoplasmocytaires, les lymphomes de la zone marginale et les lymphomes hodgkiniens à prédominance lymphocytaire nodulaire [17].

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

## 2. Les variantes moléculaires du lymphome B diffus à grandes cellules

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

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

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

## **V. Matériels et méthodes**

Il s'agit d'une étude rétrospective à propos de 64 cas de LBDG répertoriés au laboratoire d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire Hassan II Fès durant une période de 6 ans allant de l'année 2009 à l'année 2014.

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

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

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

# 1. La fiche d'exploitation

N°d'anapath .....

IP.....

N°d'ordre.....

## I- Identité :

### 1- Nom :

.....Prénom :.....

### 2- Age :.....

### 3- Sexe : F M

## II- Antécédents :

### 4- Médicaux :

#### • Infectieux :

○ Hépatite C :            oui             non             non précisé

○ Hélicobacter-pylori : oui             non             non précisé

○ EBV :                    oui             non             non précisé

○ HTLV-1 :                oui             non             non précisé

○ HIV :                    oui             non             non précisé

#### • Immunologique :

○ Déficit congénital :    oui             non             non précisé

○ Maladies dysimmunitaires : oui             non             non précisé

#### • Autres :

.....

### 5- Chirurgicaux :.....

.....

.....

.....

6- Gynéco-obstétricaux :

.....  
.....

- Prise de contraception orale : oui  non

7- Examen physique :

- Localisation :

- Adénopathies superficielles :

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

- SPMG : oui  non

- HPMG : oui  non

- Atteinte amygdalienne : oui  non

- Atteinte pulmonaire : oui  non

- Autre atteinte :.....

III- Etude paraclinique :

8- Bilan d'extension :

- Radiologique : **stade** .....

- Rx de thorax : ADP médiast  opacité parenchym  hilare

- Echo abd : APD prof  HMG  SMG  ascite

Epaissement digestif  masse abdominale

- TDM thoracique : ADP médiast  nodules

- TDM abd : ADP prof  ascite  épaissement digestif

HMG□ SMG□ nodule□ envahissem□

- Histologique :

- Biopsie : GGn□ digestive□ os□ masse□

- Immunomarquage :.....

- BOM : envahissem□ normale□

9- Bilan pré-thérapeutique :

**Le score OMS**

0 : Absence de symptôme □

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

2: Sujet alité moins de 50 % de la journée □

3: Sujet alité plus de 50 % de la journée □

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

**Le score IPI**

- L'âge supérieur à 60ans.□

- Le stade clinique (III ou IV).□

- Un index de performance (égal ou supérieur à 2).□

- Un taux de LDH élevé.□

- L'atteinte d'au moins de deux sites extra-nodaux.□

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

## Starification :

### Ann ARBOR

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

Mushoff :

## Traitement :

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

## Suivi et recul

Décès : oui  : .....jours                      .....mois                      .....ans.

non

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

## 2. Anatomie pathologique

### a. La cytologie

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

La ponction consiste à réaliser les étapes suivantes:

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

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

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

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

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

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

### **b. La biopsie ganglionnaire**

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

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

La prise en charge du matériel doit être minutieuse :

- Réalisation des appositions sur lames avec coloration au MGG (May Grunwald Giemsa) pour l'analyse en monocouche cellulaire.
- Fixation d'une partie dans le liquide de Bouin ou le formol tamponné à 10%, qui permettra une étude morphologique sur coupe tissulaire et une conservation d'un bloc tissulaire en paraffine au Tumorotheque.

- Congélation d'un fragment pour le respect maximal des structures antigéniques à la surface cellulaire et le marquage immunologique.
- Resuspension d'une partie qui permettra une analyse du phénotype immunologique par cytométrie en flux, le caryotypage des cellules et la constitution d'une tumorotheque pour des études ultérieures en biologie moléculaire.

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

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

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

### **c. Immunohistochimie**

#### Technique

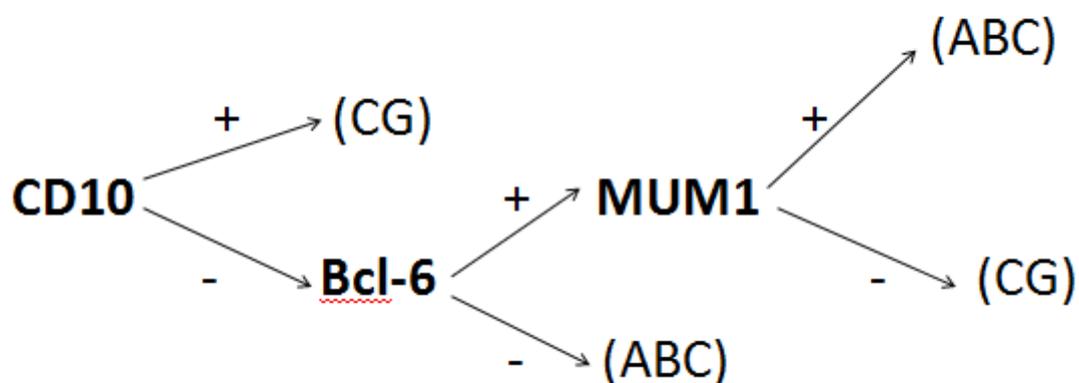
Le panel d'anticorps utilisés

Antigène de différenciation cellulaire	Anticorps (clone) laboratoire	Principale réactivité cellulaire	Intérêt en hématologie
CD20	L26	Cellules B excepté les pré-B et les plasmocytes	LNH B
CD79a	JCB117	Cellules B, y compris les plasmocytes	LNH B, leucémie lymphoblastique T
Bcl-6	PG-B6p	Cellules B du centre germinatif	LBDG, lymphome folliculaire
MUM1	MUM1p	Cellules B post centre germinatif, plasmocytes, cellules T activées	Transition des cellules B du CG en immunoblastes et en plasmocytes.
CD10	56C6	Cellules B du centre folliculaire, cellules lymphoïdes précurseurs granulocytes	Lymphome folliculaire. Lymphome de Burkitt Lymphome lymphoblastique B
Ki67	MIB1	Cellules en cycle	Indice de prolifération
EMA	E29	Cellules épithéliales, certaines cellules lymphomateuses .	Certains lymphomes.
Bcl-2	124	Majorité des cellules B et T excepté les cellules réactionnelles du centre clair folliculaire.	Surexprimé dans les tumeurs hématopoïétiques malignes et dans d'autres tumeurs malignes. C'est un facteur de mauvais pronostic.

<b>ALK</b>	ALK1	SNC, cellules exprimant le gène NPM-ALK, créé par la translocation t(2 ;5)	Lymphome à grandes cellules anaplasique.
<b>LPM1</b>	CB1-4	Cellules infectées par l'EBV	Hodgkin, LNHB des immunodéprimés, certains lymphome T ou NK.
<b>CKAE1 /AE3</b>	AE1 /AE3	Les cellules épithéliales	Diagnostic différentiel

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

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



**Figure.5 :** algorithme immunohistochimique de Hans

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

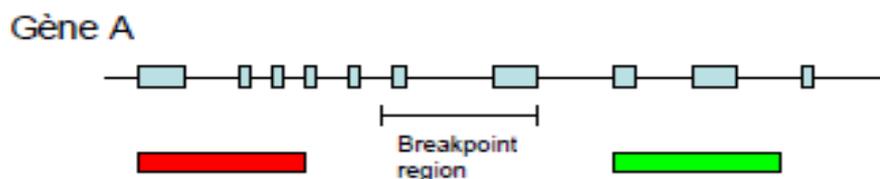
Un démasquage antigénique à la chaleur dans un tampon citrate PH=6.

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

### d-Fish

La technique par FISH permet de mettre en évidence différentes anomalies chromosomiques. Il s'agit d'une analyse, sur noyaux non mitotiques, avec des sondes spécifiques de régions chromosomiques, utilisant les propriétés d'hybridation de l'ADN. Ces sondes spécifiques de la région à analyser sont marquées d'un fluorochrome qui entraîne la révélation du complexe sonde-cible.

La sonde DNA-FISH MYC dite «Break-Apart» est la sonde la plus recommandée pour chercher la mutation C-MYC.



### 3. La prise en charge thérapeutique

#### La chimiothérapie

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

#### La radiothérapie

#### La chirurgie

#### **4. Le suivi des patients :**

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

#### **5. Méthodes statistiques**

L'analyse statistique de nos données est effectuée en utilisant le logiciel Epi-Info 3.5.3.

## VI. Résultats

### 1. répartition selon l'âge

L'âge de nos patients allait de 16 à 96ans avec un âge moyen de 50 ans (2-96ans).

Dans notre série, nous avons identifié deux tranches d'âge dont la fréquence de survenue de LBDG est variable : 34 % de nos patients étaient âgés entre 2 et 40ans, 66 % avaient plus de 40 ans.

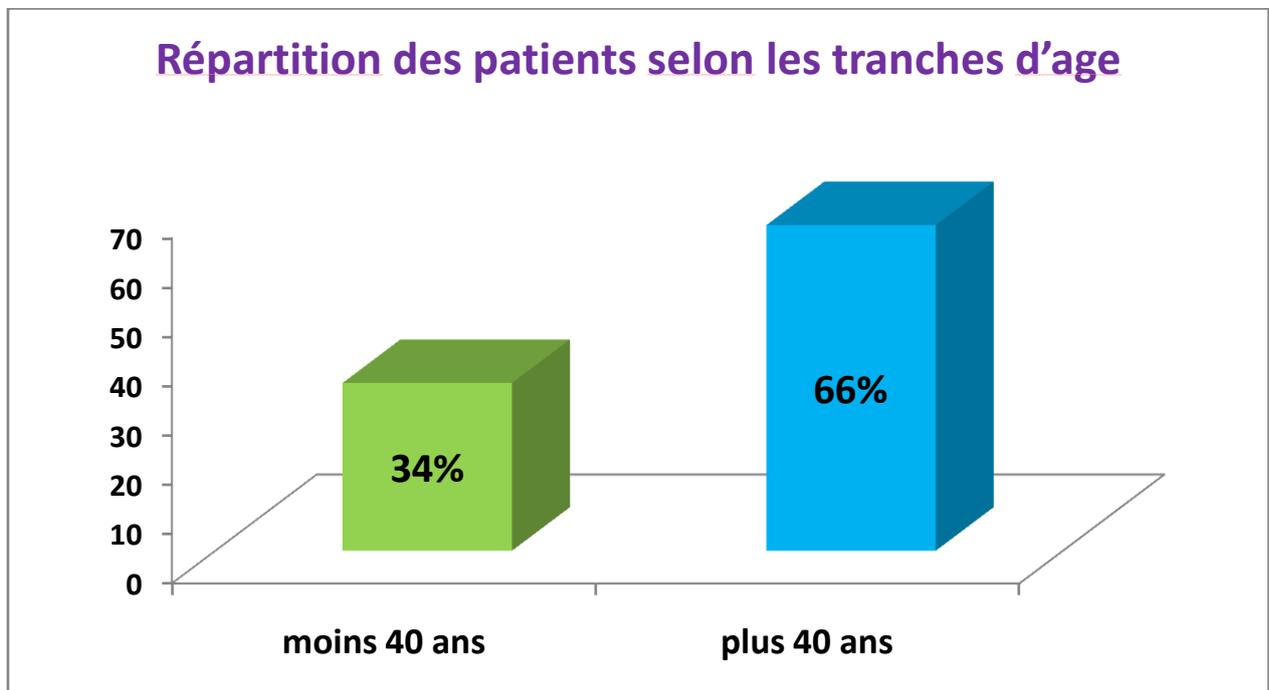


Figure. 6 : La répartition des LBDG selon les tranches d'âges.

## 2. répartition selon le sexe

La population analysée montre une prédominance masculine. 61.1% des patients étaient de sexe masculin et 38.8% étaient de sexe féminin soit un sex-ratio de 1.5.

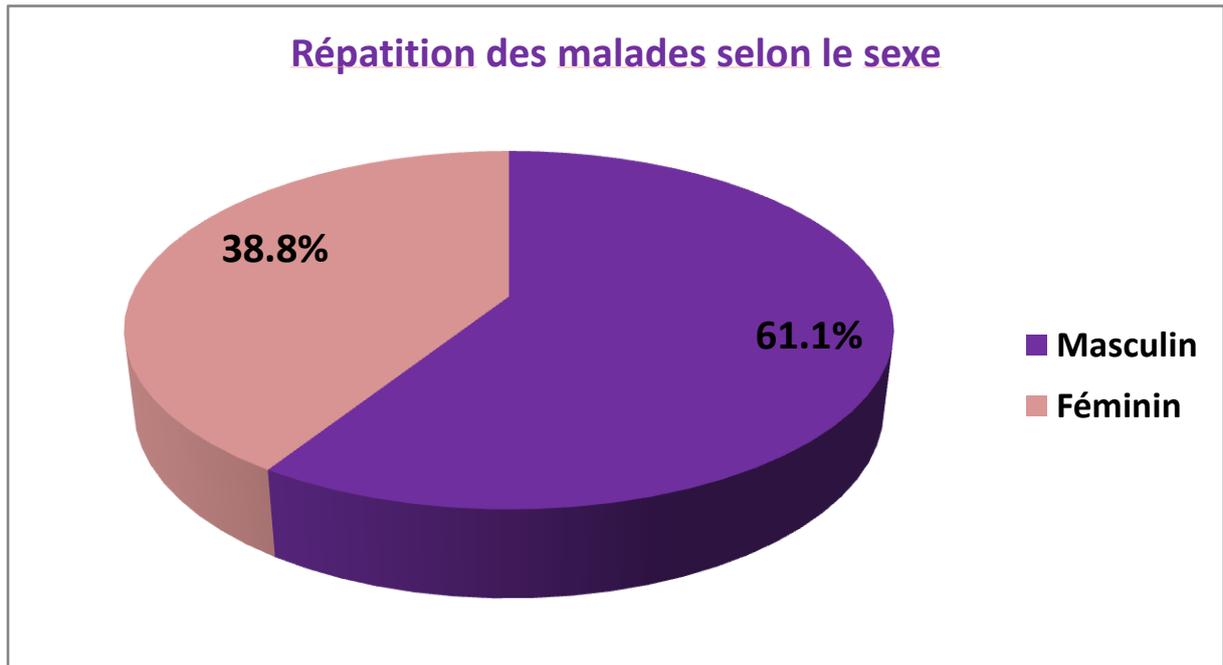
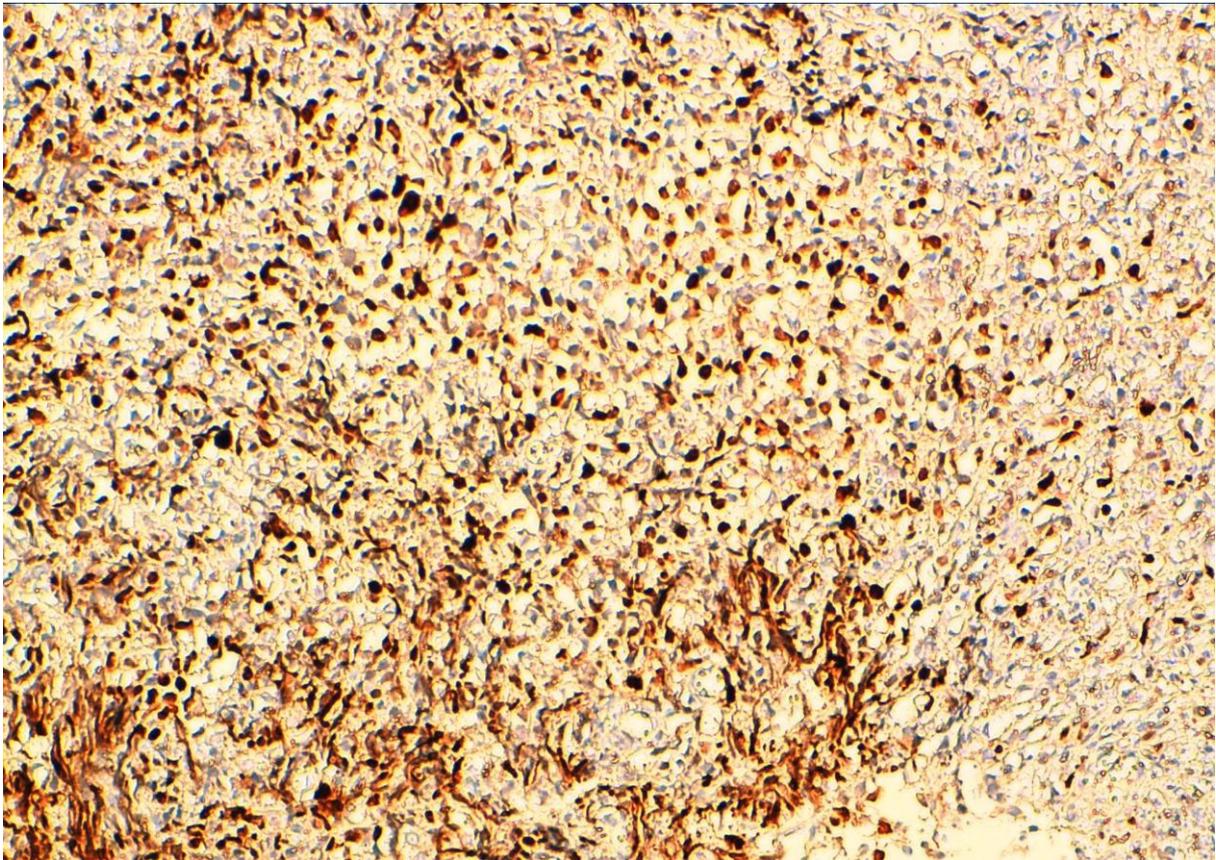


Figure. 7 : La répartition des LBDG selon le sexe.

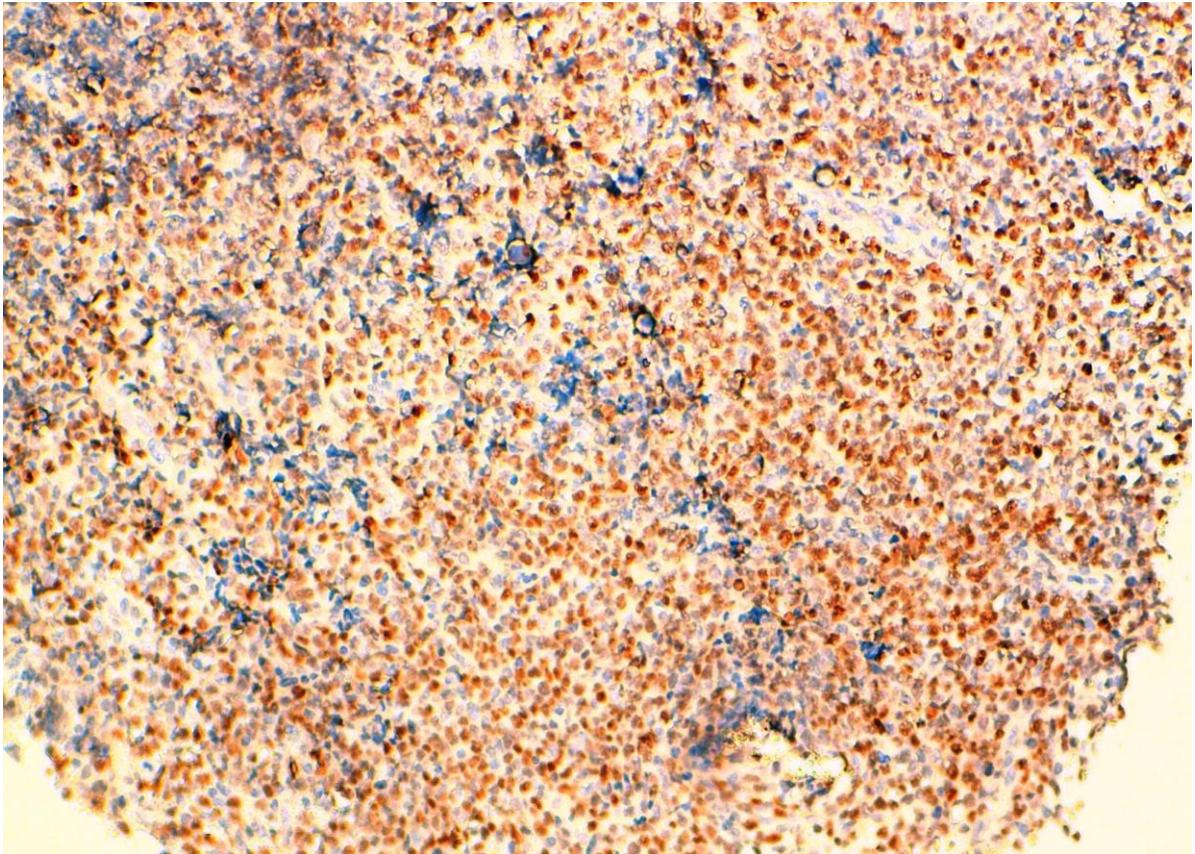
### 3. répartition selon le sous type moléculaire

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

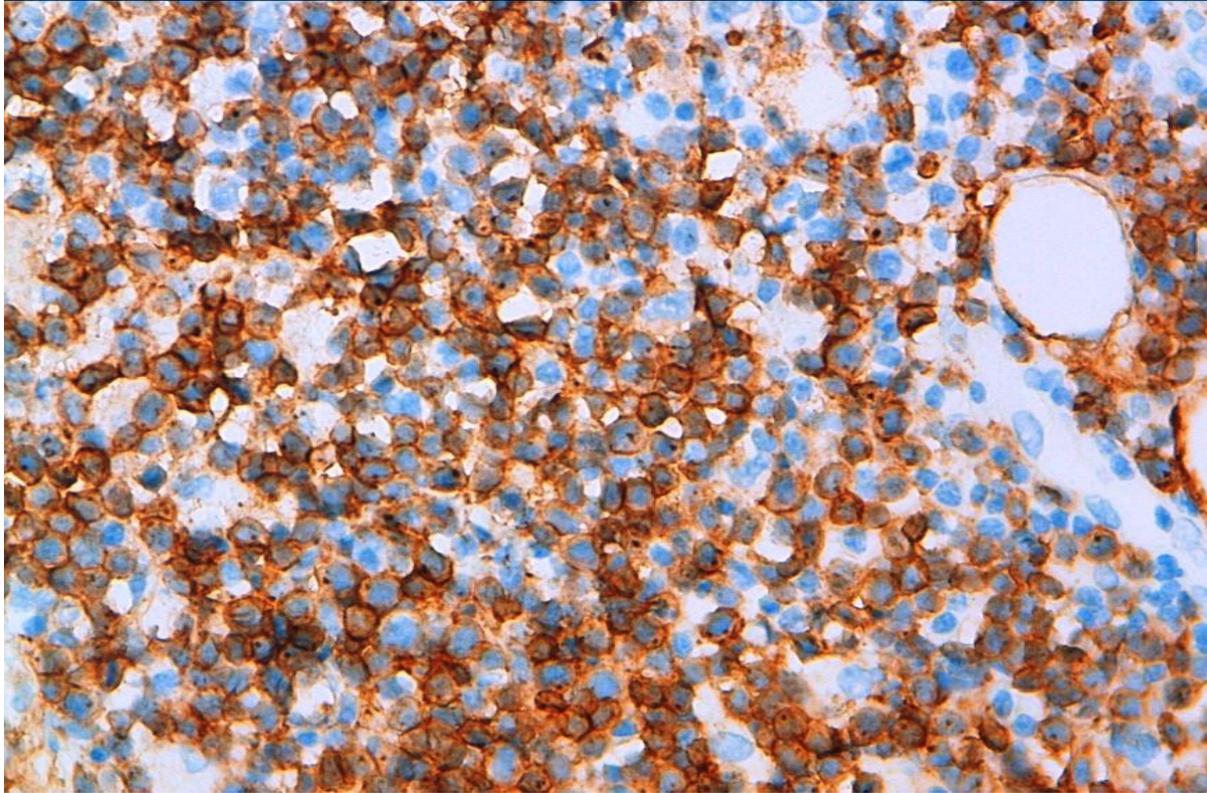
En se basant sur l'algorithme immunohistochimique de Hans, le LBDG de type activé [ABC] était le sous type moléculaire le plus fréquent dans notre série, avec un pourcentage de 84.1% (n=54). Le LBDG de type centro-germinatif [CG] ne représente que 15.9% (n=10).



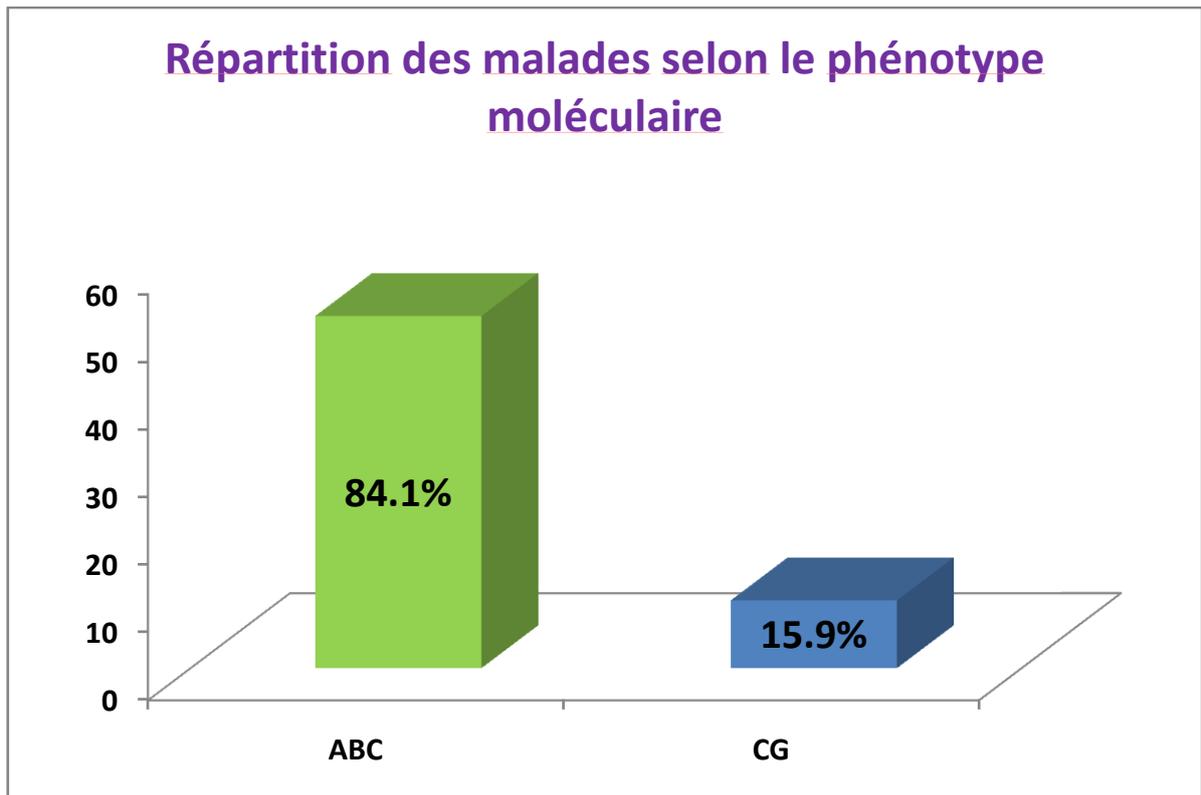
**Figure8** : LBDG montrant un marquage nucléaire par l'anticorps anti-MUM1.



**Figure9** : LBDG montrant un marquage nucléaire par l'anticorps anti-Bcl6.



**Figure10** : LBDG montrant un marquage membranaire par l'anticorps anti-  
CD10.



**Figure. 10** : La répartition des LBDG selon le sous type moléculaire.

#### **4. répartition selon le stade d'Ann Arbor**

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

- Stade IB : 11.4%
- Stade IIB : 5.7%
- Stade IIIB : 4.3%
- Stade IVB : 78.4%
  - Les stades localisés (I, II) : 17.1% des cas.
  - Les stades disséminés (III, IV) : 82.7% des cas.

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

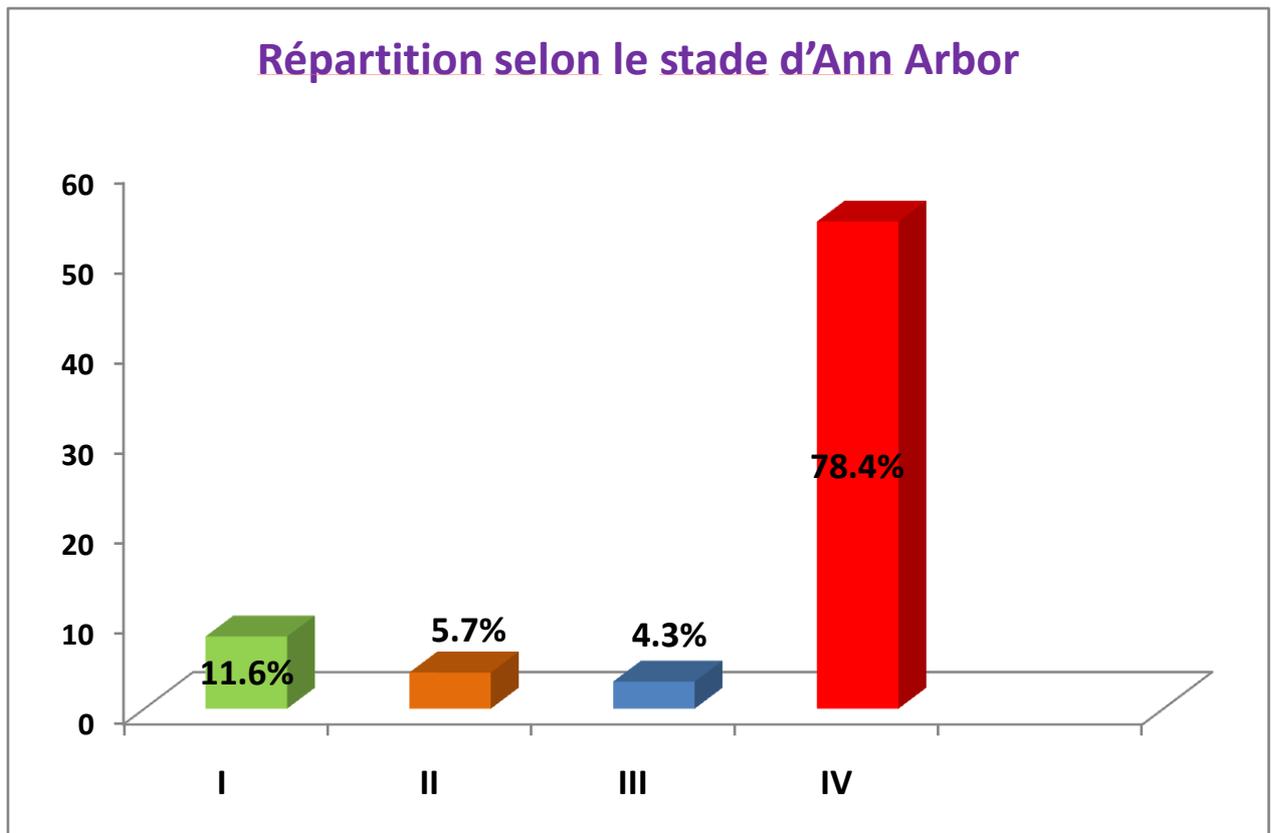


Figure 11: La répartition selon le stade d'Ann Arbor.

## 5. répartition selon le score IPI

Le score IPI a été déterminé chez 51 patients.

- Score 0 : 3.6%.
- Score 1 : 18.2%.
- Score 2 : 29.1%.
- Score 3 : 32.7%.
- Score 4 : 14.5%.
- Score 5 : 1.8%.

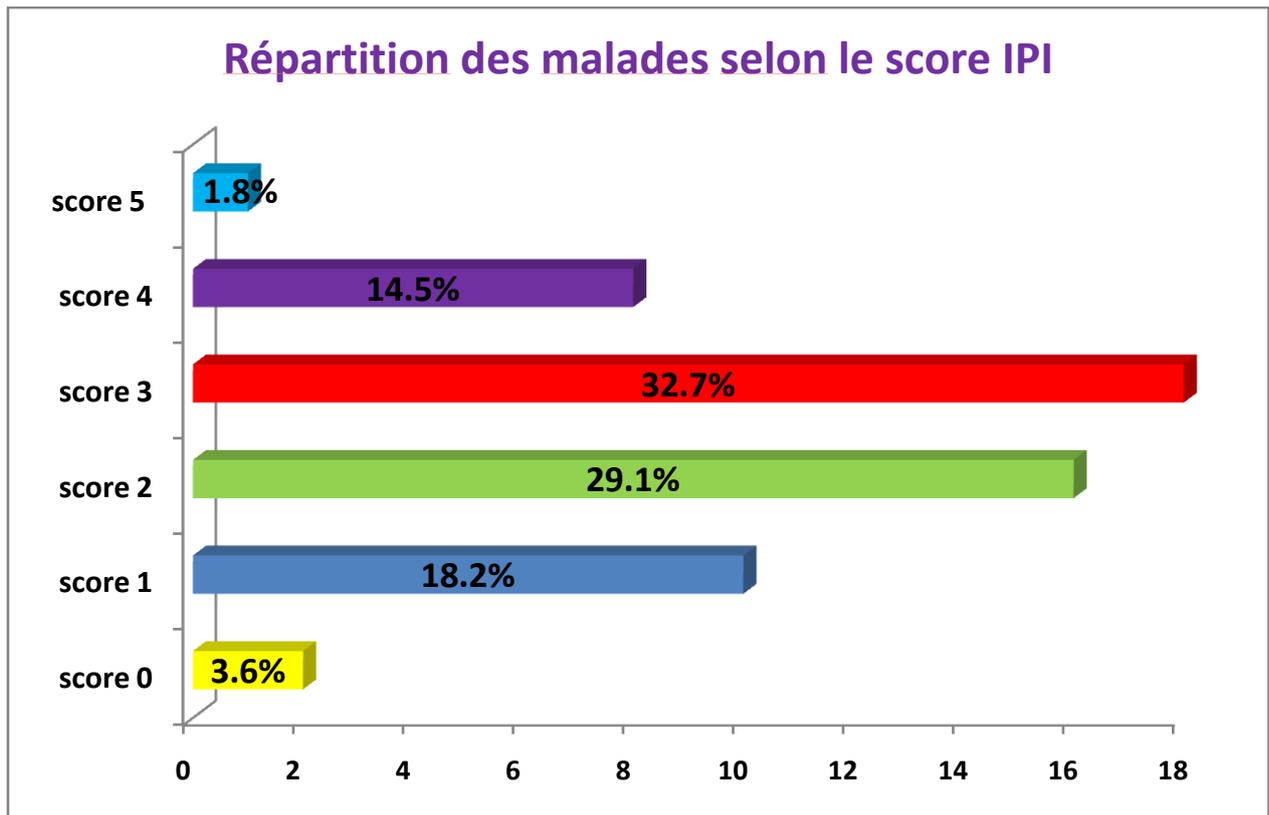


Figure 12 : La répartition des malades selon le score IPI.

## 6. répartition selon l'évolution

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

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

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

- L'évolution était favorable pour 19 cas, puisque 30.2% étaient en rémission complète.
- 21% des patients ont décédés (n=13).
- 27.6% des patients étaient en cours de traitement (n=17).
- 7.8% de cas de progression ont été notés (n=5).
- 9 patients ont été perdus de vue (13.8%).

### Répartition des malades selon l'évolution

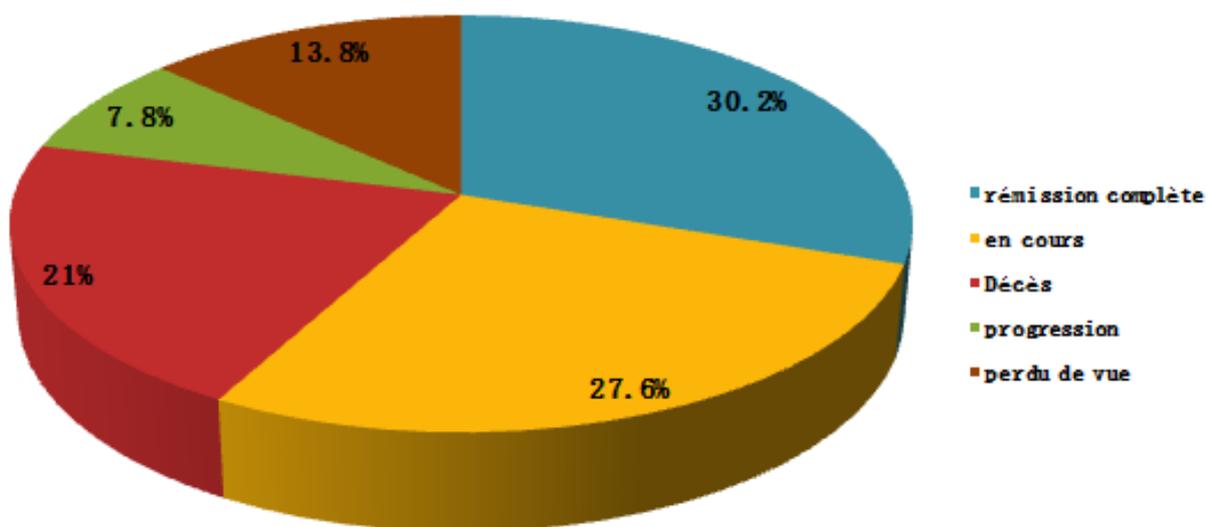


Figure 13 : La répartition des malades selon l'évolution

## 7. étude statistique

### 1. Association âge/score IPI

- Notre cohorte montre la présence d'une association significative entre l'âge des patients et le score IPI ( $p=0.03$ ).
- plus de 60% des patients de moins de 40 ans avaient un score IPI bas.

Age	Bas (0,1,2)	Élevé (3,4,5)
Moins 40 ans	<b>66.7%</b>	33.3%
Plus 40 ans	38.7%	61.3%

### 2. Association âge/évolution

- Selon le test exact de Fisher, on note une association significative entre l'âge des malades et l'évolution de la maladie ( $p=0.01$ ).
- Les sujets âgés ont une évolution défavorable par rapport aux sujets jeunes.

Age	Défavorable	Favorable
Moins 40 ans	31%	69%
Plus 40 ans	<b>58.8%</b>	41.2%

### 3. Association sexe/évolution

- Dans cette étude, on a trouvé une association avec un p significatif entre le sexe des patients et l'évolution de la maladie (p=0.05).

Sexe	Défavorable	Favorable
Femme	31.7%	62.9%
Homme	<b>57.8%</b>	44.2%

### 4. Association score IPI/évolution

- Nombreuses études ont montré que le taux de rémission complète diffère en fonction du score IPI.
- Dans notre travail, le score IPI élevé était associé a une évolution défavorable avec un p significatif (p=0.04).

Le score IPI	Défavorable	Favorable
Bas (0,1,2)	29.6%	<b>70.4%</b>
Élevé (3,4,5)	55.6%	44.4%

### 5. Association Ki67/ évolution

- Présence d'une association significative entre le taux de Ki67 et l'évolution de la maladie (p=0.04).

Ki67	Défavorable	Favorable
< 50%	0%	100%
> 50%	100%	0%

## 6. Association phénotype/ score IPI

Selon le test exact de Fisher, il n'y a pas d'association significative, mais on remarque que tous les patients porteurs d'un sous-type [CG] ont un score IPI bas.

Phénotype	Bas (0,1,2)	Élevé (3,4,5)
ABC	48.1%	<b>51.9%</b>
CG	<b>75%</b>	25%

## 7. Association phénotype/ évolution

Dans cette étude on n'a pas pu démontrer une association significative, mais on constate que le phénotype [CG] a tendance à une meilleure évolution.

Phénotype	Défavorable	Favorable
ABC	45%	55%
CG	44.4%	<b>55.6%</b>

## VII. Discussion

### A. Epidémiologie

#### 1. Les statistiques de morbidité et mortalité

Les lymphomes non hodgkiniens représentent une maladie fréquente dans les pays développés, où ils sont responsables de 3 à 5 % des décès par cancer et de près de 1 % du total de décès, quelle qu'en soit la cause [1, 18]. Selon des données françaises [1, 19], ils occupent la 6<sup>ème</sup> place par l'incidence chez l'homme et la 8<sup>ème</sup> chez la femme et se situent au 10<sup>ème</sup> rang pour la mortalité chez l'homme, au 6<sup>ème</sup> chez la femme.

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

Les lymphomes diffus à grandes cellules B représentent de loin la néoplasie lymphoïde la plus fréquente devant le myélome multiple et la leucémie lymphoïde chronique. Ils sont également plus fréquents que la leucémie myéloïde aiguë. [1, 20]

#### 2. L'incidence

L'incidence globale des lymphomes a augmenté de façon importante entre les années 1950 et 1990. Au cours de la période de 1985 à 1992, une étude européenne [1, 20] a montré que l'augmentation était de 4,2 %/an ; 4,8 % chez l'homme et 3,4 % chez la femme. La même augmentation était observée aux États-Unis et on peut considérer qu'entre 1970 et 1990, l'augmentation a été de 50 % [1, 19].

En ce qui concerne plus précisément l'incidence des LBDG, l'étude européenne avait montré que l'augmentation d'incidence était l'apanage des femmes (3% par an), tandis que celle-ci restait stable chez les hommes. L'analyse des registres américains montre même une diminution de fréquence des lymphomes diffus à grandes cellules de 0,46 % durant la période 1992–2001.

Aux États-Unis, l'incidence n'est pas significativement différente selon l'origine ethnique (Américains d'origine européenne, noire ou asiatique). L'incidence des LBDG est plus élevée chez l'homme que chez la femme (ratio de 1,6/1). Elle augmente nettement avec l'âge. [1, 19]

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

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

Sur le registre des cancers de Fès, le LBDG représente 51.3% des LNH. Il touche les différentes tranches d'âge avec une nette prédominance masculine.

Dans cette série, l'âge médian de survenue était de 50ans, avec une légère prédominance masculine (sex-ratio =1.5).

## **B. La clinique**

### **1. Adénopathies**

Dans 75% des cas la révélation est ganglionnaire.

Dans notre travail, les localisations ganglionnaires pures, sans extension viscérale ne représente que 29.7% des cas.

### **a. une adénopathie superficielle**

La découverte d'une adénopathie superficielle. L'ADP peut être isolée ou multiples, indolore, asymétrique, ferme, non inflammatoire. Toutes les territoires ganglionnaires superficiels peuvent être touchés [21,22,23].

### **b. une adénopathie profonde**

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

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

## **2. Les signes généraux**

Il s'agit de signes non spécifiques qui comprennent : [21,22,23].

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

## **3. Les complications** [20,21,23,24,25]

### **A- Le syndrome cave supérieur :**

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

### **B-La masse abdominale :**

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

### **C- La compression médullaire :**

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

### **D- Le syndrome de Claude Bernard-Horner :**

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

Dans notre travail, aucun cas n'a été révélé par des complications, mais six malades ont présenté des complications au cours de l'évolution. Deux patients sont décédés par un choc septique, un patient a présenté une embolie pulmonaire, un patient a présenté un déficit neurologique, un malade avait une pancréatite aigüe et le dernier patient a présenté un syndrome de lyse tumoral au cours de ses cures de chimiothérapie.

## C. Etude anatomo-pathologique

### 1. Etude morphologique

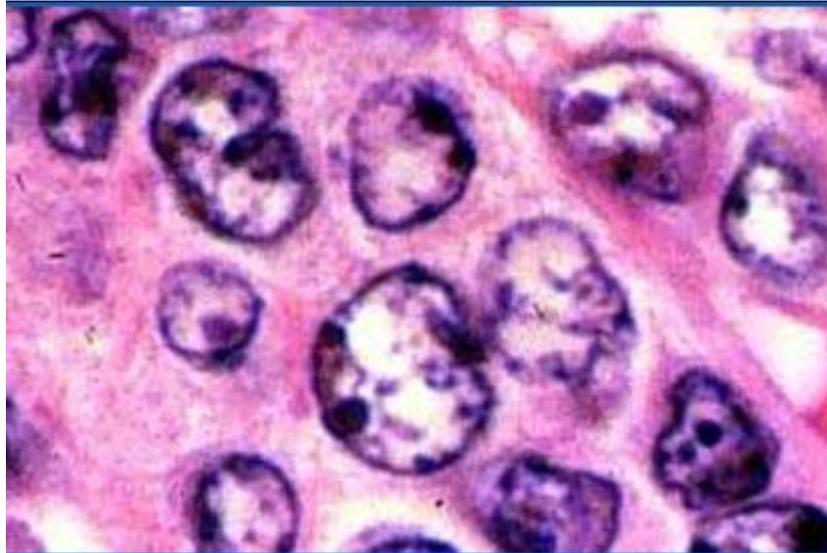
Le lymphome B diffus à grandes cellules se définit comme une prolifération diffuse de cellules B lymphomateuses de grande taille, dont le noyau est au moins deux fois plus grand que celui d'un lymphocyte normal, ou plus grand que celui d'un macrophage.[1, 33, 34]

Morphologiquement on distingue quatre variantes principales :

#### **Centroblastique**

La population cellulaire est majoritairement formée d'éléments de taille moyenne à grande (10 à 14 µm), dotés d'un noyau arrondi ou ovoïde, à chromatine claire, porteur de deux à quatre nucléoles, classiquement accolés à la membrane nucléaire. Le cytoplasme est peu abondant, discrètement basophile [1, 33, 35, 36]. Dans la variante monomorphe, ce type cellulaire domine. Il s'y mêle cependant souvent des cellules clivées dont les noyaux présentent des incisures. Dans certains cas, les centroblastes sont polylobés : les noyaux en « pétales de fleurs » gardent une chromatine claire et de petits nucléoles périphériques. [1].

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

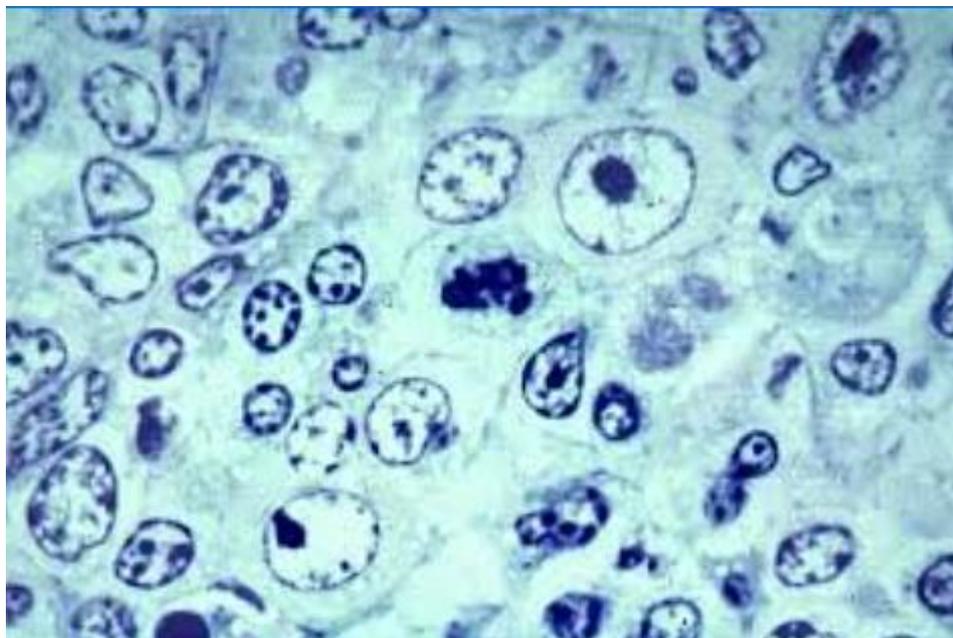


**Figure 14** : centroblastes, cellules moyennes à grandes, à noyaux vésiculaires, ronds ou ovales, à chromatine fine avec 2 à 4 nucléoles accolés à la membrane nucléaire, le cytoplasme est peu abondant

[anabile.webethan.org](http://anabile.webethan.org)

## Immunoblastique

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

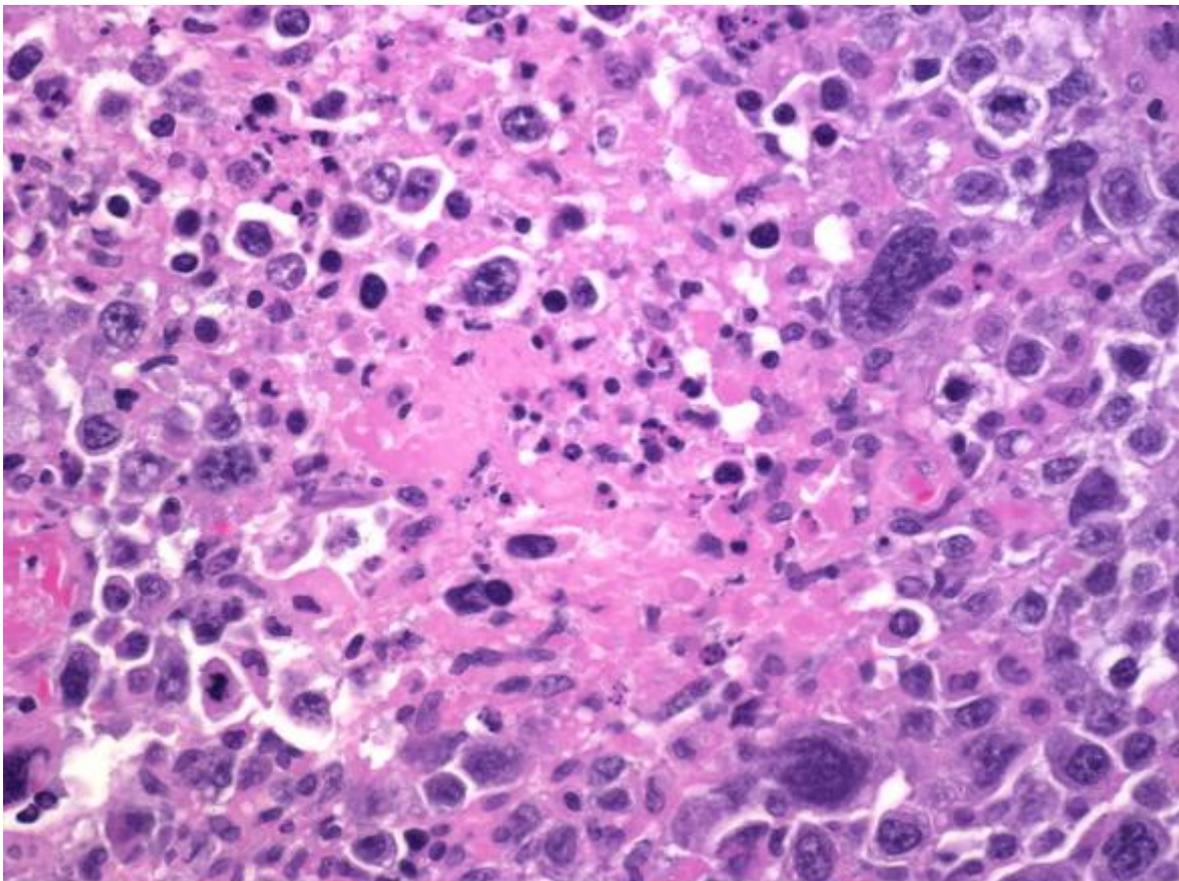


**Figure 15** : Immunoblaste, cellule à noyau vésiculaire assez volumineux avec un nucléole central prédominant, un cytoplasme abondant, basophile

[anabile.webethan.org](http://anabile.webethan.org)

## Anaplasique

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



**Figure 16** : LBDG anaplasique, grandes blastes atypiques, des cellules pléomorphes parfois multinucléées ou de type pseudo - Sternbergoïde.

[anabile.webethan.org](http://anabile.webethan.org)

### **Riche en cellules T ou histiocytes**

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

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

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

Dans notre série, on décrit un seul cas de lymphome B à grandes cellules riche en lymphocytes T chez une femme de 36 ans avec une localisation médullaire. Après l'étude immunohistochimique, ce lymphome a été classé en phénotype activé [ABC]. La patiente a reçu une chimiothérapie de type R-CHOP avec une rémission partielle.

## **2. Détermination des sous-groupes immunohistochimiques :**

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

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

Dans notre série le CD10 était exprimé dans 18.8 % des cas, le Bcl6 dans 23.4% des cas et le MUM1 dans 50.8% des cas. En se basant sur l'algorithme immunohistochimique de Hans, le phénotype activé a été trouvé dans 84.1% des cas et le phénotype centrogerminatif ne représentait que 15.9% des cas, ce qui est discordant à la littérature. Ceci peut être expliqué par le nombre réduit de notre échantillon (64 cas).

<b>Les anticorps</b>	<b>BICORAL</b>	<b>CHU Hassan II</b>
<b>Bcl-6</b>	60%	23.4%
<b>CD10</b>	59%	18.8%
<b>MUM1</b>	42%	50.8%

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

par rapport aux données de la littérature. Ceci peut s'expliquer par la taille réduite de notre échantillon.

<b>Le sous type moléculaire</b>	<b>BICORAL</b>	<b>CHU HassanII</b>
<b>LBDG [ABC]</b>	51%	84.1%
<b>LBDG [CG]</b>	49%	15.9%

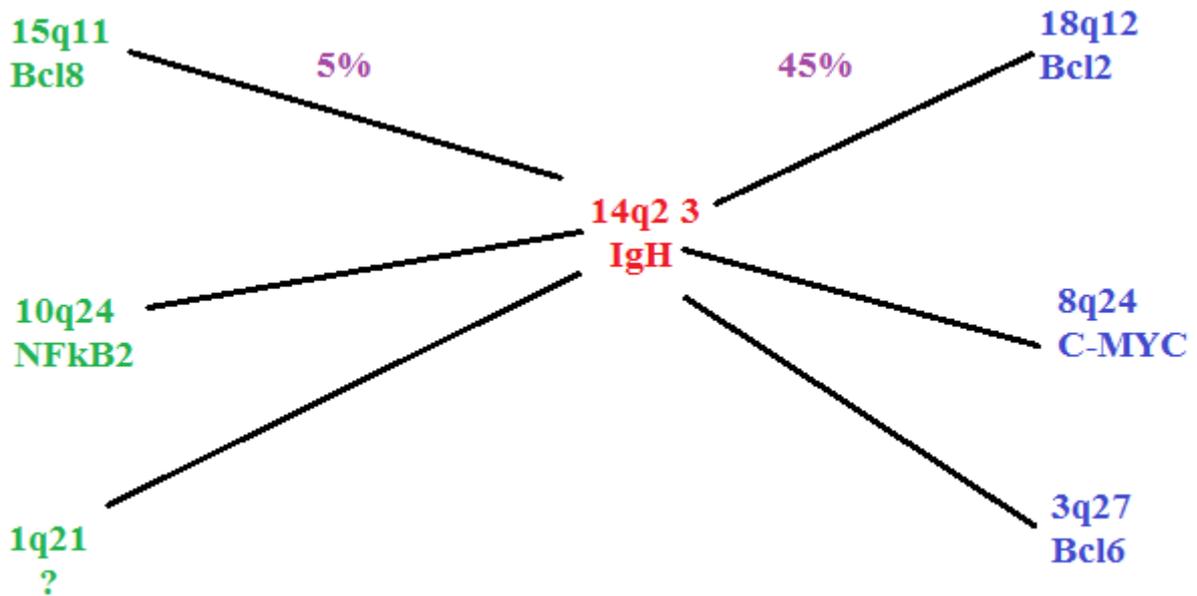
En se basant sur l'algorithme immunohistochimique de Hans, on trouve que le sous type activé est dominant dans notre série avec un pourcentage de 84.1%. Or, dans l'étude BICORAL les deux sous types, activé et centro-germinatif sont répartis, presque, de façon égale.

### **3. La biologie moléculaire**

L'anomalie moléculaire la plus fréquemment détectée dans LGCB est le réarrangement du gène LAZ3/Bcl-6, situé en 3q27, qui est observé dans 30 à 40% des LBDG. Le gène Bcl-6 code pour un facteur de transcription appartenant à une famille de protéines à doigt de Zinc. La protéine Bcl-6 est normalement exprimée par les cellules B du centre germinatif des follicules lymphoïdes et dans une sous population de lymphocytes CD4+ du centre germinatif et des zones interfolliculaires. Elle joue un rôle majeur dans la formation du centre germinatif et son extinction semble nécessaire pour la différenciation des cellules du centre germinatif (centrocytes) en plasmocytes. [1, 5,6]

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

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



## **D. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL**

E-Il repose sur l'immunohistochimie (la valeur de CD45).

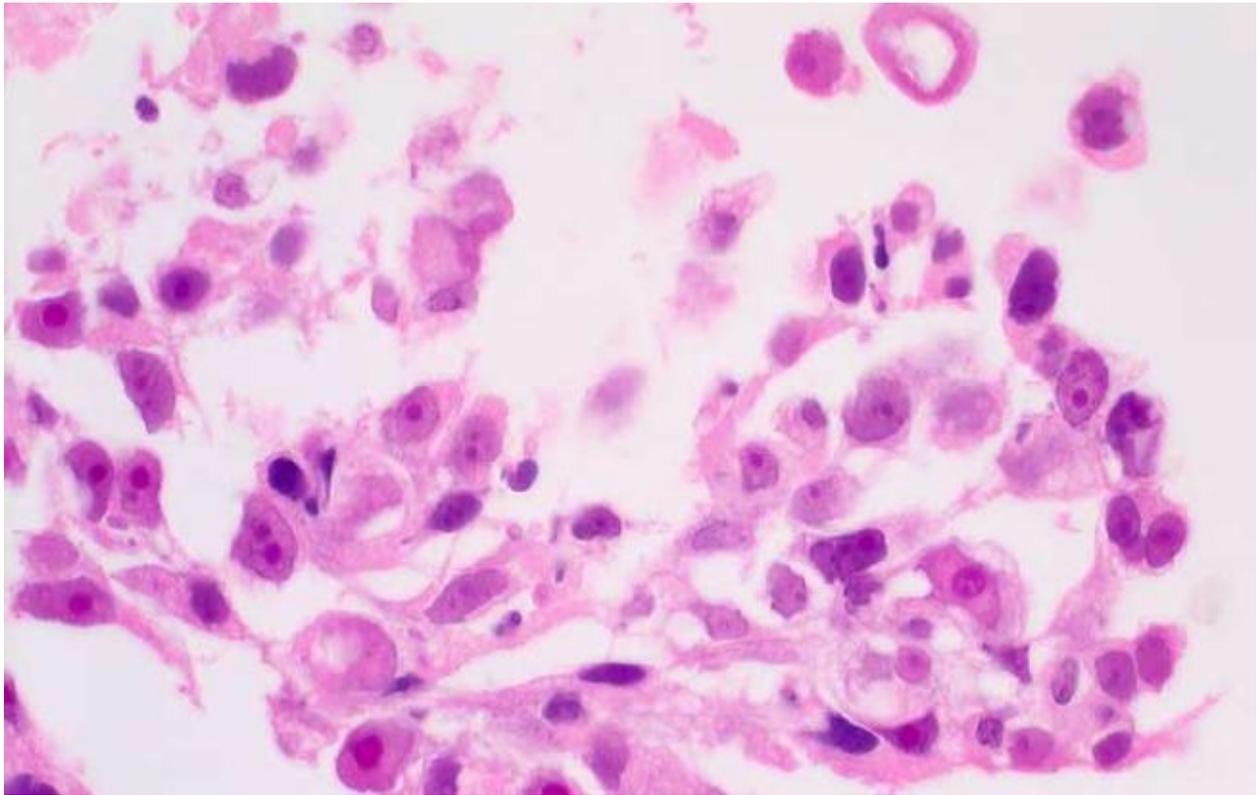
F-le diagnostic différentiel se pose avec d'autres tumeurs malignes :

- a. carcinome indifférencié : CD45-, CK+, EMA+.
- b. mélanome : CD45-, PS100+, HMB45+, Mélan A+.
- c. carcinome embryonnaire : CD45-, CK+, CD30+.

G- autres lymphomes :

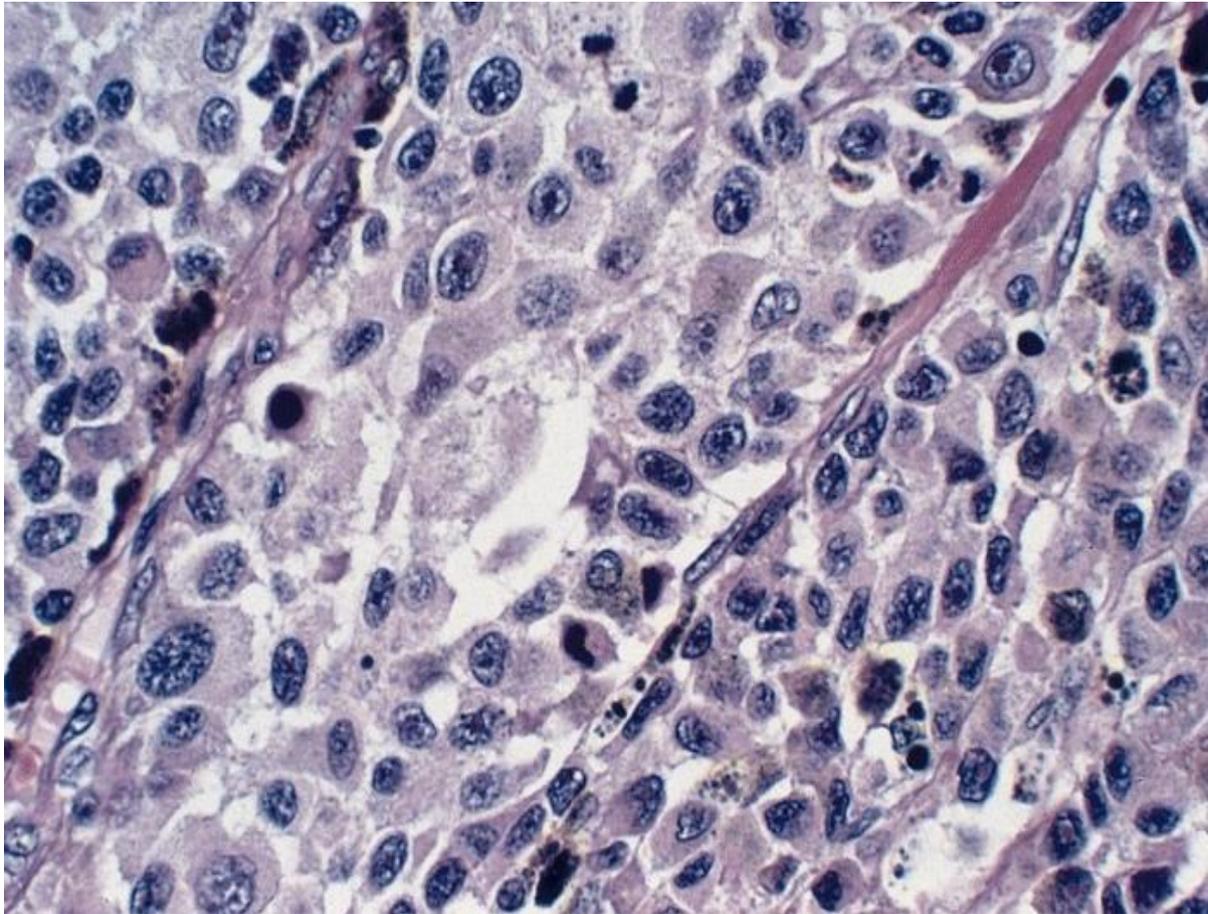
- a. lymphome de Burkitt : CD20+, CD10+, Bcl2-, Ki67 100%
- b. lymphome anaplasique : CD3+, EMA+, ALK+, CD30+.

**C.** lymphome de Hodgkin : CD 20+/-, CD15+, CD30+.



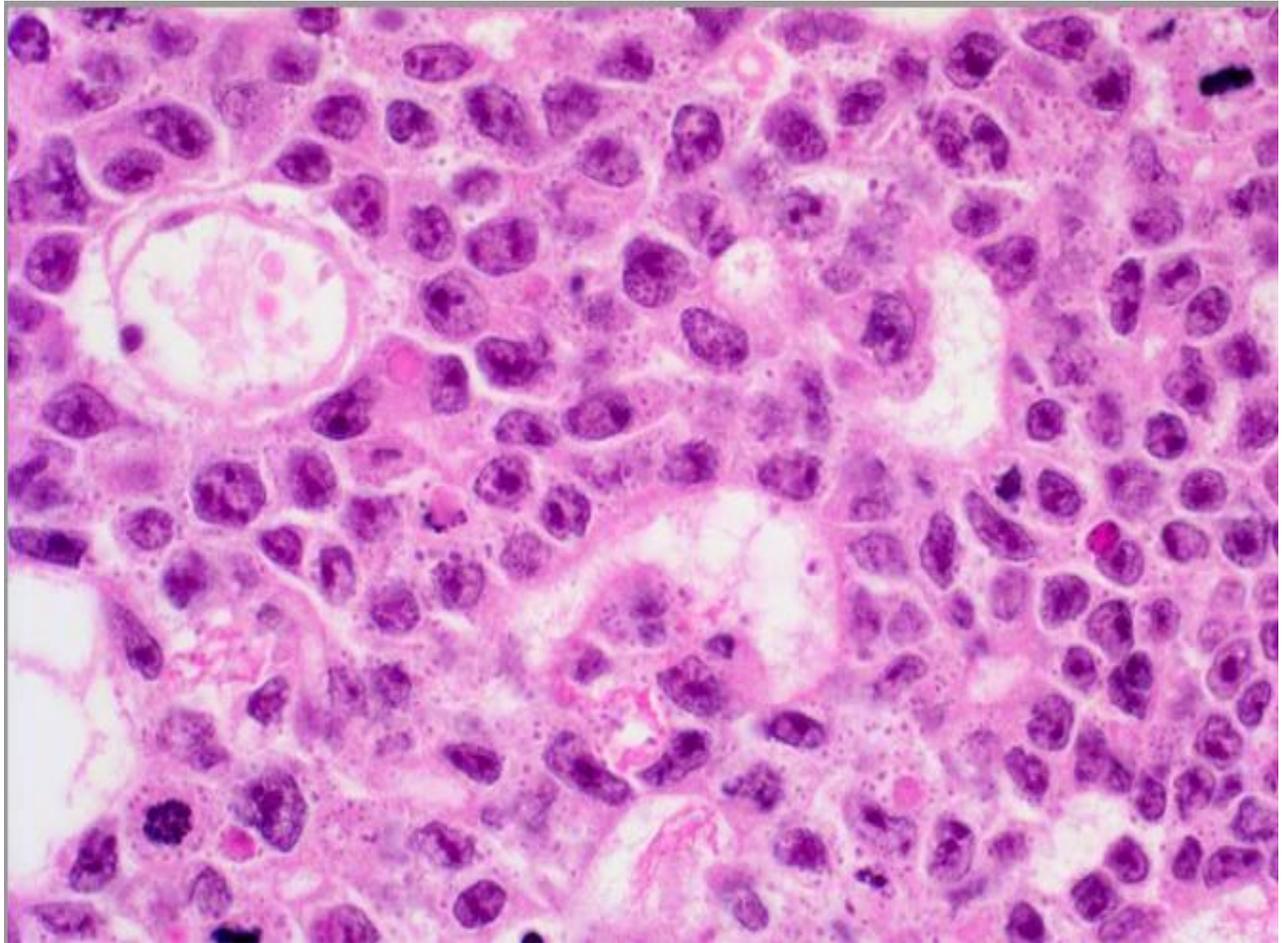
**Figure17** : carcinome indifférencié, cellules de grande taille, Noyaux irréguliers, nucléolés

[anabile.webethan.org](http://anabile.webethan.org)



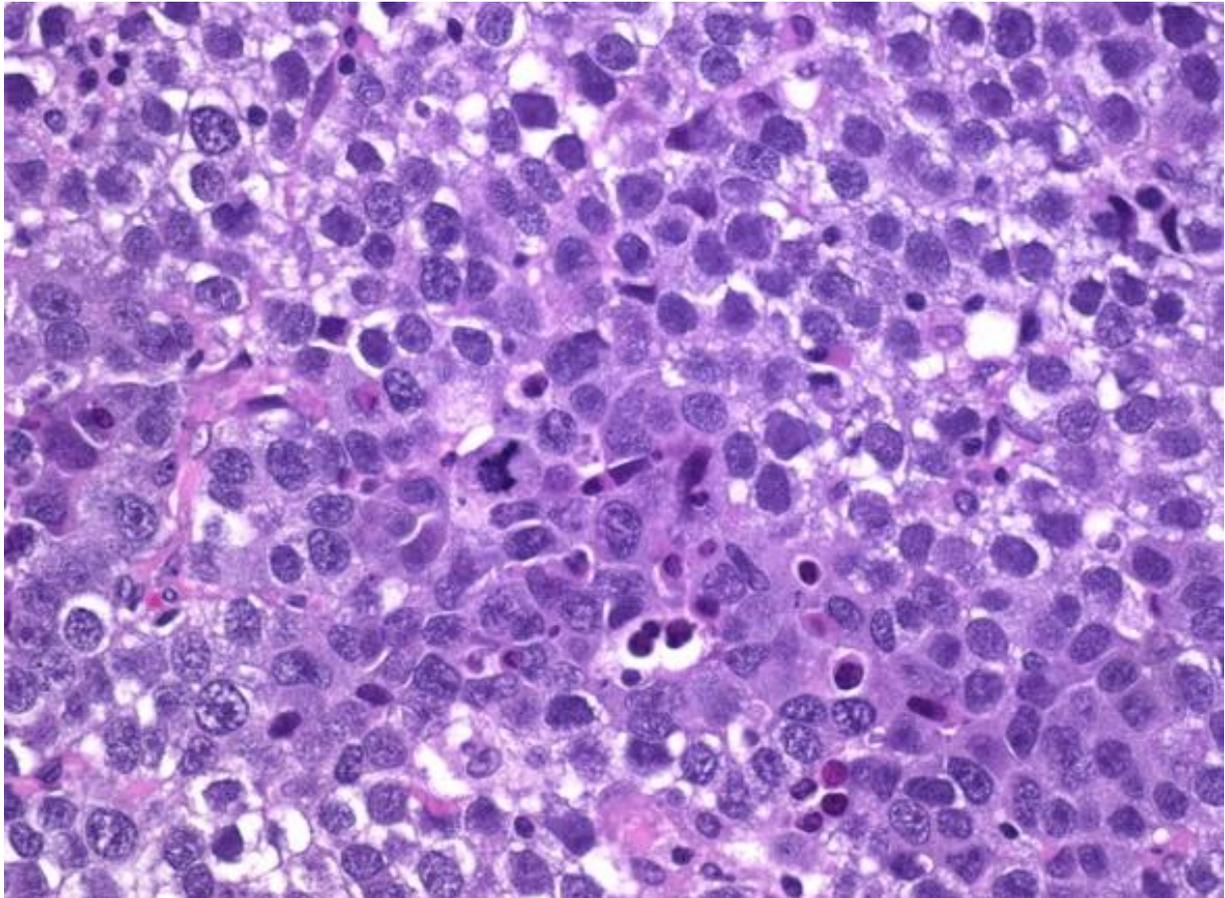
**Figure18** : mélanome, cellules de grande taille, noyaux hyperchromatique, nucléole eosinophile, mitoses nombreuses.

[anabile.webethan.org](http://anabile.webethan.org)



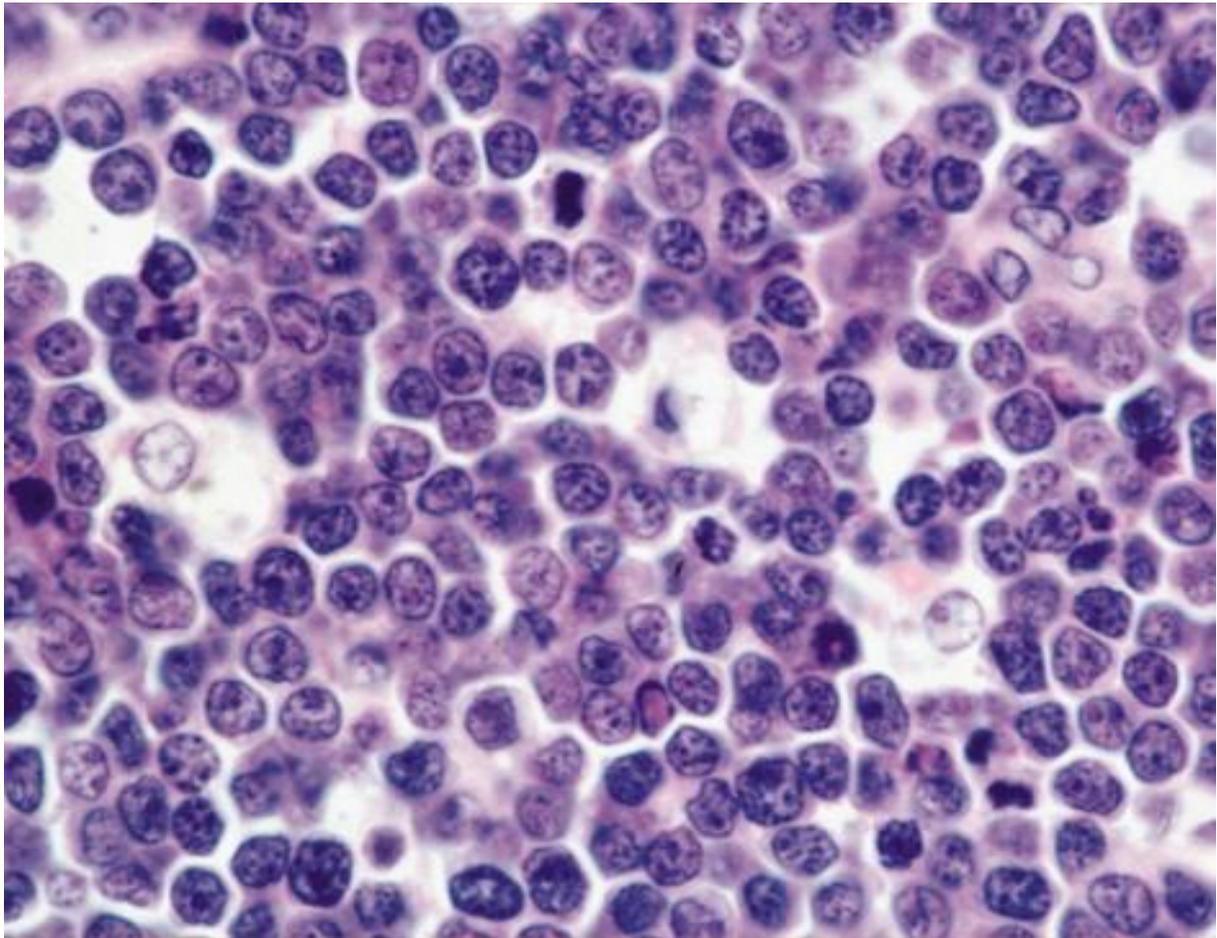
**Figure 19** : carcinome embryonnaire, massifs tumoraux, cellules de grandes taille, nucléolées, nécroses et des mitoses.

[anabile.webethan.org](http://anabile.webethan.org)



**Figure 20** : séminome, cellules de grande taille, à cytoplasme abondant clair, noyaux nucléolés, mitoses, stroma fibro-lymphoïde.

[anabile.webethan.org](http://anabile.webethan.org)



**Figure 21** : lymphome de Burkitt, cellules de taille moyenne, contours irréguliers, mitoses, aspect en ciel étoilé.

[anabile.webethan.org](http://anabile.webethan.org)

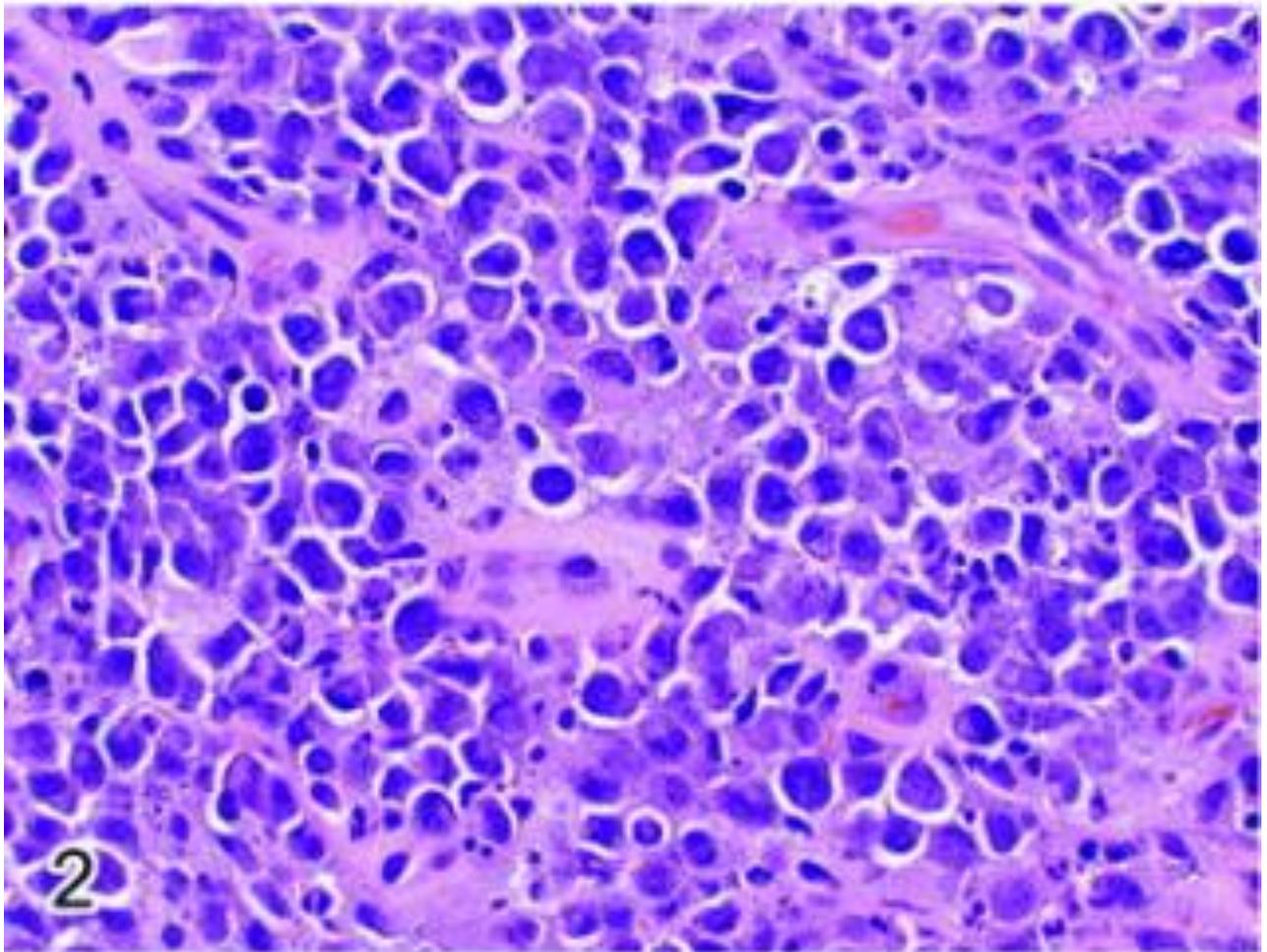
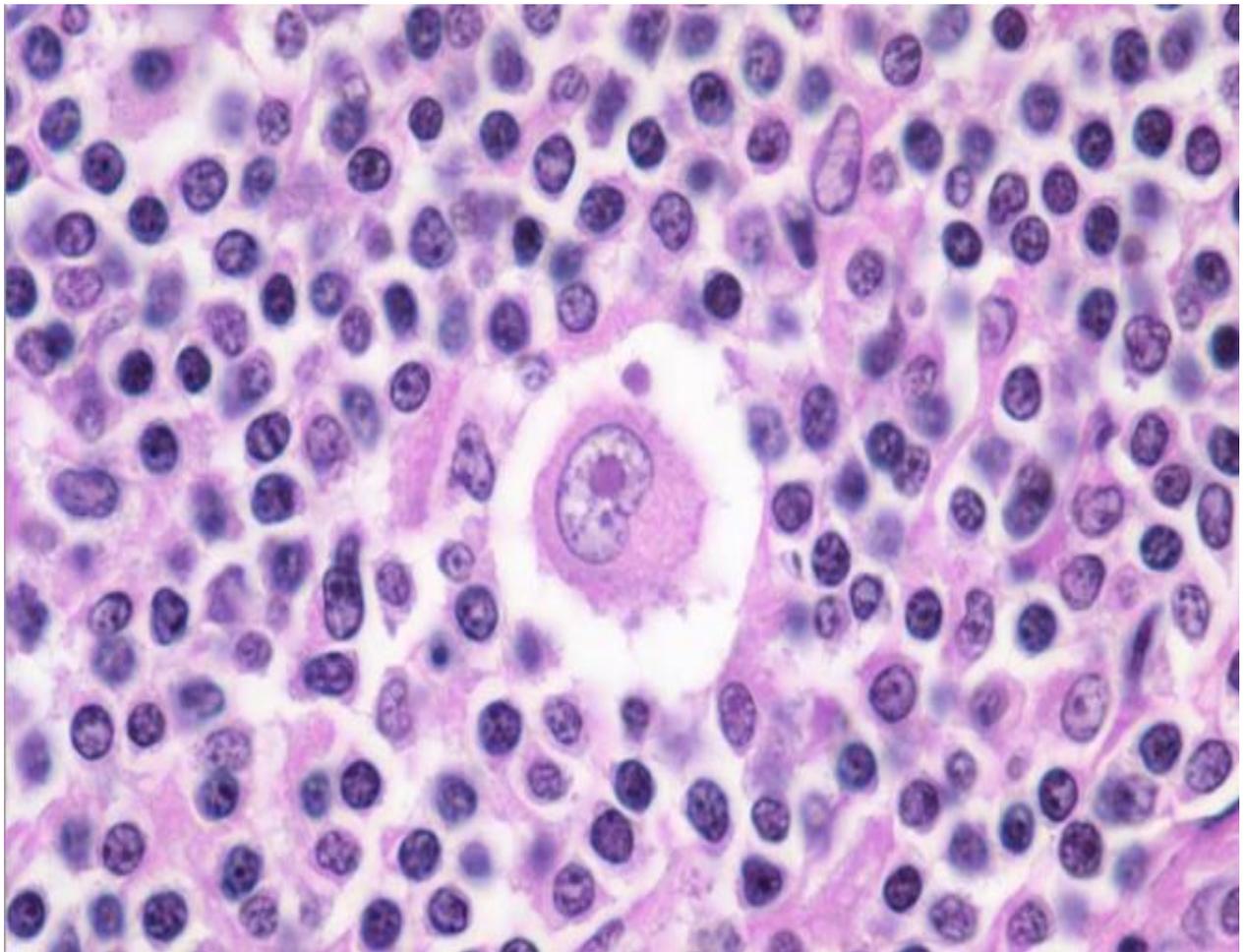


Figure 22 : lymphome anaplasique T, cellules de taille moyenne, à cytoplasme peu abondant, mitoses.

[anabile.webethan.org](http://anabile.webethan.org)



**Figure 23** : lymphome de Hodgkin, cellules de reed Sternberg, lacunaires, stroma riche en lymphocytes.

[anabile.webethan.org](http://anabile.webethan.org)

## **E. BILAN D'EXTENSION**

### **1. L'interrogatoire**

L'interrogatoire recherche des signes cliniques d'évolutivité ou symptômes généraux suivants (symptômes B) : [22, 49]

- Fièvre sans foyer infectieux > 38C° pendant plus de 7 jours.
- Sueurs nocturne abondantes mouillant le linge et sueurs parfois diurnes
- Amaigrissement > 10% du poids du corps en moins de 6mois.
- Il faudra rechercher un retentissement de la maladie sur l'état général du malade par la quantification des indices d'activité de l'OMS (0 à 4) ou de Karnowsky (de 100% à 0%).

### **2. L'examen clinique**

L'exploration clinique des aires ganglionnaires superficielles, de la rate, du foie et des aires lymphoïdes ORL de l'anneau de Waldeyer (amygdales et cavum). Au besoin et en fonction de l'examen clinique et tomodensitométrie ORL, il faudra réaliser une biopsie ORL localisée amygdalienne ou du cavum. Il faut réaliser un schéma daté de l'extension clinique ganglionnaire et hépatosplénique. Le siège de chaque ADP sera noté et le nombre total de sites ganglionnaires sera déterminé [21, 50].

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

70.3% de nos malades avaient une atteinte viscérale en association avec la localisation ganglionnaire.

Localisations	CHU Tizi Ouzou	A. Bosly et al.	CHU Hassan II
Tractus digestif	31%	17%	27.5%
Thorax	10%	44%	10.8%
Os	14%	32%	5.9%
Peau	7%	6%	8.8%
ORL	28%	12%	11.8%
SNC	-	5%	2%

**Tableau 3** : tableau comparatif des extensions viscérales du LBDG.

### 3. Le bilan d'extension

#### ❖ l'imagerie

- **Radiographie du thorax** : pour explorer les chaînes ganglionnaires du médiastin et le parenchyme pulmonaire [32, 51].
- **TDM thoracique** : cherche des lésions de contiguïté pleurale, sternales ou costales, péricardiques, parenchymateuses pulmonaires ou des localisations non contiguës : pulmonaires uni-ou bilatérales (chaque poumon est considéré comme un viscère), pleurales. Un épanchement pleural sans cellules tumorales à la ponction ne constitue ni une atteinte extra-nodale de contiguïté ni une atteinte viscérale. En présence de cellules tumorales pleurales, on considère qu'un viscère non contigu est atteint.

- **TDM abdominale et pelvienne** : la TDM permet de détecter les ganglions de taille > 5mm. Les ADP se trouvent dans l'espace cellulo-graisseux du rétropéritoine. Elle permet aussi l'analyse de l'homogénéité des parenchymes hépatospléniques [32,52]
- **Echographie abdominale** : augmente la sensibilité de détection des lésions nodulaires parenchymateuses spléniques et hépatiques, elle permet d'explorer de leurs pédicules vasculaires.
- **L'IRM** n'est habituellement pas utilisée en première intention dans le bilan d'extension des LNH. Elle peut être utile pour confirmer l'extension d'une masse médiastinale vers la paroi du thorax [32, 53]. Il s'agit d'un examen de référence pour l'exploration des atteintes rachidiennes et cérébro-méningées des lymphomes. Enfin, l'IRM est très sensible pour détecter une infiltration de la moelle osseuse. En cas de négativité de la BOM, l'IRM du bassin permet de guider une deuxième biopsie chez les patients à risque [32, 54].
- **PET-Scan** : Caractérisation d'une masse, identification des sites primitifs, évaluation de l'extension loco-régionale, le diagnostic des rechutes.

❖ **L'hémogramme** :

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

### ❖ Biopsie ostéo-médullaire

Une biopsie ostéo-médullaire au niveau d'une crête iliaque est indispensable, quel que soit le type histologique du lymphome. Si une première biopsie est négative, une biopsie de l'aile iliaque controlatérale augmente de 5 à 20% la fréquence de positivité [32, 55].

Une biopsie des deux crêtes iliaques peut être nécessaire :

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

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

### ❖ Le bilan hépatique :

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

### ❖ Une ponction lombaire :

Sera systématiquement réalisé à la recherche des cellules néoplasiques.

#### **4. Le bilan d'évolutivité**

- LDH : c'est un marqueur pronostique corrélés à la masse tumorale et à l'évolutivité du lymphome [32, 56,57]
- VS
- CRP
- Fibrinogène
- Electrophorèse des protides.

#### **5. Le bilan du terrain et le bilan préthérapeutique**

- Créatinine, glycémie, ionogramme.
- Anticorps antinucléaires, facteurs rhumatoïde.
- Test de coombs direct
- Bilan pré-transfusionnel
- Sérologies virales : EBV, VIH, hépatite B, hépatite C.
  - Dans notre étude, deux patients étaient porteur d'une infection par le VIH, un patient porteur d'hépatite B et 4 patients porteurs d'hépatite C.

## F. Traitement

### 1. Chimiothérapie

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

#### R-CHOP

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

Rythme : toutes les 3 semaines

nombre de cycles : 4, 6, le max 8.

#### R-ICE

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

Rythme : J1 = J21

## R-ESHAP

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

### ❖ Les indications thérapeutiques

Le traitement se base sur :

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

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

- Infiltration médullaire [32, 58,59,60,61].
- Localisations testiculaires [23, 62,63].
- Localisations de la sphère ORL [32, 64,65].
- Age jeune < 30-40ans [32,66].
- Association de localisations nodales et extranodales [32,67].

## **2. Le traitement des LBDG de sujet jeune ( $\leq 60$ ans) [68]**

### **a. Les formes localisées :**

- i. Les formes localisées se définissent par des stades I et II d'Ann Arbor et souvent un score IPI  $< 2$ .
- ii. La chimiothérapie à base de R-CHOP reste pour la plupart des équipes le traitement de référence pour ce type de lymphome avec évaluation de traitement après 4cure, 6cure et 8cures (le max 8cures). en cas de non réponse ou réponse incomplète on passe à la chimiothérapie de 2<sup>ème</sup> ligne à type de R-ICE ou R-ESHAP. Parfois suivie par une radiothérapie locorégionale.

### **b. Les formes disséminées :**

- i. La radiothérapie n'a aucune place dans les formes disséminées.
- ii. La chimiothérapie à base de R-CHOP est le traitement de référence (1cure/14Jours)
  1. 6cures si rémission complète après la 4<sup>ème</sup> cure et un score IPI faible (0 ou 1).
  2. 8 cures si score IPI  $\geq 2$ .

## **3. Le traitement des sujets $\geq 60$ ans**

### **c. Les formes localisées :**

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

### **d. Les formes disséminées**

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

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

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

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

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

#### **4. Radiothérapie**

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

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

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

### **5. Chirurgie**

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

### **6. Allogreffe**

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

### **7. Evaluation de traitement**

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

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

- Le patient se porte bien.
- Absence de symptômes à l'interrogatoire ou à l'examen clinique.
- A l'examen clinique absence de signes hépatiques ou spléniques.
- Toute anomalie visible sur le scanner s'allume sur le TAP.

- Si une BOM était positive avant le traitement, elle doit être négative à la fin de traitement.

## **G. EVOLUTION**

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

### **1. L'extension**

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

En revanche, la persistance d'une masse résiduelle non évolutive après chimiothérapie n'est pas un facteur de mauvais pronostic et n'augmente pas le risque de rechute [32, 69].

### **2. La rémission complète**

L'obtention d'une rémission complète dès le traitement initial est une des conditions les plus importantes pour une survie prolongée [32, 69], justifiant son utilisation comme objectif dans les essais thérapeutiques. Tous les protocoles thérapeutiques visent à obtenir cette RC permettant ainsi d'améliorer la survie des patients à long terme. Il est parfois difficile d'affirmer la RC après une cure, mais la constatation d'une réponse supérieure à 75 % est de très bon indice. La régression histologique peut s'obtenir entre le sixième et dix-huitième mois après le traitement.

### **3. La rémission partielle**

Le diagnostic de réponse partielle repose sur :

- Une réponse tumorale comprise entre 50 et 75%.

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

#### **4. Les échecs et les rechutes**

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

L'échec thérapeutique peut aussi être caractérisé par le développement d'une rechute après réponse complète au traitement initial. On distingue

- Les rechutes précoces, survenant moins de 1 an après la première réponse complète.
- Les rechutes tardives, survenant après ce délai.

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

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

En comparant la réponse au traitement de nos patients à celle des autres études, on constate que le taux de rémission complète chez nos malades est inférieur (30.2%) au taux de rémission complète des autres série (64% au CHU Tizi Ouzou et 69.4% dans l'étude BICORAL).

Evolution	CHU Tizi Ouzou	Etude BICORAL	CHU Hassan II
Rémission complète	64%	69.4%	30.2%
Rémission partielle	23%	15.2%	–
Echec – progression	10%	14.4%	7.8%
Décès	4%	–	21%
Evolution en cours	–	13.6%	27.6%
Perte de vue	–	–	13.1%

**Tableau 4** : tableau comparatif des modes évolutifs de LBDG.

### **5. La surveillance**

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

Les examens à pratiquer sont:

- A chaque consultation : Examen clinique, NFS, plaquettes, CRP, LDH.
- En fin de traitement : TEP–TDM sur masses résiduelles et en fin de traitement dans les lymphomes agressifs. Tous les 6 mois la première année, puis une fois par an durant 3 ans : scanner thoracique et abdominal.
- En cas d’envahissement médullaire initial, une BOM sera réalisée dans le bilan de réévaluation.

Dans notre étude, tous les patients ont bénéficiés d’une surveillance clinique/biologique chaque 3mois et d’un contrôle scanographique tous les 6mois pendant la 1ère année, puis une surveillance clinico–biologique

chaque 6mois et un contrôle scanographique 1 fois/an en absence des signes de progression ou de rechute.

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

## **H. Pronostic**

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

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

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

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

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

## 1. Les facteurs anatomo-pathologiques

- Parmi les lymphomes à grandes cellules, les **lymphomes anaplasiques** à grandes cellules B CD30+, méritent d'être individualisés, même s'ils sont rares, car leur pronostic est meilleur que celui des lymphomes non anaplasiques [32, 70]. En outre, le profil d'expression des gènes a permis de catégoriser deux types de lymphomes : centrofolliculaire et lymphocytaire activé, dont le pronostic diffère [1].
- Le premier groupe a une « signature » de type **centro-germinatif** (CG) et s'associe à un pronostic favorable. Le second groupe a une « signature » de type lymphocyte activé (ABC), proche des lymphocytes B périphériques activés et son pronostic est plus défavorable [1, 53].

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

Dans notre travail, le sous type activé était prédominant avec un pourcentage de 84.1% et le sous type centro-germinatif était minoritaire (15.9%). Les patients ayant un phénotype centro-germinatif avaient une bonne évolution par rapport au phénotype activé, mais statistiquement, ce n'était pas significatif. Ceci peut s'expliquer par la petite taille de notre échantillon nécessitant un test statistique plus puissant.

## 2. Les facteurs liés à la tumeur

Les facteurs liés à la tumeur sont : [32]

- Le stade Ann Arbor : les formes disséminées (stades III et IV).
- La taille tumorale  $\geq 7$ cm.

- Les localisations extra-ganglionnaires  $\geq 2$ .
- Des localisations particulières : moelle osseuse, SNC.
- Les taux sériques des LDH.
- Les taux sériques de la  $\beta_2$  microglobuline.

Dans notre série, la stadification Ann Arbor a été réalisée chez tous les patients dont 17.3% des cas ont présenté des stades localisés (I, II) et 82.7% des cas ont présenté des stades disséminés (III, IV). Donc au moment de diagnostic, la majorité de nos patients ont un stade avancé avec un pourcentage un peu plus élevé par rapport à la littérature. Ceci s'explique probablement par le retard de consultation de nos patients.

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

Le taux sérique de LDH était élevé chez 41.6% des malades. Il était accompagné à des stades Ann Arbor avancé et une évolution défavorable des patients.

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

Le stade d'Ann Arbor	CHU Tizi Ouzou	A. Bosly et al.	Etude BICORAL	CHU Hassan II
I	22%	3%	44.5%	11.6%
II	18%	36%		5.7%
III	37%	13%	53.4%	4.3%
IV	22%	47%		78.4%

**Tableau 5 : tableau comparatif du stade Ann Arbor.**

### **3. Les facteurs liés à l'hôte**

Les facteurs liés au malade sont :

- L'âge du malade > 60ans, qui a une valeur pronostique péjorative [32, 71,72]
- L'absence ou la présence de symptôme B : fièvre, sueurs profuses, amaigrissement.
- L'indice d'activité générale selon l'échelle OMS.
- Un syndrome inflammatoire sévère surtout hypoalbuminémie.
- Co-morbidité associée.

Parmi les cinq facteurs qui ont été retenu comme facteurs de mauvais pronostic c'est l'âge  $\geq 60$  ans [1,73]. L'âge est considéré comme un facteur lié à la capacité du patient à supporter le traitement [1], et vu son poids important (risque relatif=1.96) un IPI adapté à l'âge a été établi [1,73]. Dans notre série, les patients âgés > 60ans représentait 32.7% des cas, ils avaient

une évolution défavorable par rapport aux jeunes patients. Cette constatation a été confirmée par le test exact de Fisher, qui a montré l'existence d'une association significative entre l'âge et l'évolution ( $p=0.03$ ), notre étude rejoint les résultats de la littérature.

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

Le score OMS a été précisé chez 15.6% des malades dont 60% des cas était  $\geq 2$ .

#### **4. L'index pronostique international (IPI)**

L'étude d'un nombre considérable de patients atteints de LBDG et traités de façon homogène a permis d'établir un certain nombre de facteurs pronostiques cliniques et biologiques simples qui conditionnent aussi bien la réponse au traitement et la survie globale[1]. Ces facteurs sont liés à la tumeur (le taux de LDH, stade, taille de la tumeur, nombre de localisation ganglionnaires et extra-ganglionnaires, atteinte de la moelle), à la réponse de l'hôte vis-à-vis de la tumeur et à la capacité du patient à supporter le traitement [1]. Divers modèles pronostiques ont été proposés mais celui qui a été retenu est l'IPI (Index Pronostique International) publié par Shipp et al. en 1993[1, 73]. Le taux de rémission complète et la survie à 5ans sont clairement différents en fonction de ce score. Vu l'importance de l'âge, un IPI adapté à l'âge a été établi et qui est fréquemment utilisé.

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

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

**Tableau 6 : IPI ajusté à l'âge.**

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

De nombreuses études ont montré que le taux de rémission complète et de survie diffèrent en fonction du score IPI [1,73]. Ces résultats ont été confirmés par l'étude de CHU Tizi Ouzou où parmi les rémissions complètes, 54% des patients avaient un IPI bas et 46% des patients avait un score IPI élevé. Toutes les progressions et les échecs thérapeutiques avaient un score IPI élevé. Dans notre travail, le score IPI élevé était associé une évolution défavorable. Ce résultat est confirmé par le test exact de Fisher avec un p significatif (p=0.04)

D'après le test exact de Fisher, on n'a pas trouvé une association significative entre le phénotype moléculaire et le score IPI. Mais, on a constaté que les patients porteur d'un phénotype centro-germinatif avaient un score IPI plus bas (75%) que les patients ayant un phénotype activé (48.1%).

## 5. Autres facteurs pronostiques

- Un index de prolifération tumorale élevé, est associé à un pronostic extrêmement grave (survie à 1 an est de 18%) [32, 74]. Dans notre série, on a confirmé, avec un p significatif ( $p=0.04$ ), que l'index de prolifération élevé est associé à une évolution défavorable
- Un taux sérique de  $\beta_2$  microglobuline  $> 2.5-3\text{mg/l}$  a une valeur pronostique péjorative [32, 75].
- La surexpression de Bcl-2 est associée à un mauvais pronostic [32,76].
- La surexpression de Bcl-6 est un facteur de bon pronostic [32,77].
- Une augmentation des taux sériques de l'interleukine IL-6 et IL-10, s'accompagne d'une survie sans maladie et d'une survie globale plus brèves.
- Un marquage positif des cellules lymphomateuses par l'anticorps anti-P53, a une valeur pronostique péjorative, en raison d'une moindre sensibilité aux traitements [32, 78,79].

## CONCLUSION

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

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

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

## **BILBIOGRAPHIE**

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

- [8] Bea S., Zettl A., Wright G., Salaverra I., Jehn P., Moreno V. Diffuse large B-cell lymphoma subgroups have distinct genetic profiles that influence tumor biology and improve gene expression-based survival prediction *Blood* 2005 ; 106 : 3183-3190
- [9] Pascale Felman. Présentation hématologique des lymphomes à cellules B matures (ganglionnaires et extra-ganglionnaires). *Hémopathies lymphoïdes d'origine B. Dossier scientifique. Revue Francophone des Laboratoires*, février 2006, N° 379.
- [10] Don W. Fawcett and Ronald P. Jensch. *Histologie, l'essentiel*. collection "sciences fondamentales". 1997.
- [11] thèse les aspects anatomo-pathologiques des lymphomes non hodgkiniens. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès. N°134/11.
- [12] Diebold J. La classification des lymphomes malins. Propositions internationales par l'OMS. *Annales de pathologies* 1998 ; 18 :361-8.
- [13] Lennert K. conceptual basis of the classification of malignant lymphomas. *Med J Kagoshima Univ* 1995; 47 (suppl2); 7-31.

- [14] Zuckerberg LR. Medeiros LJ. Ferry JA. Harris NL. Diffuse low grade B-cell lymphomas : four clinically distinct subtypes defined by a combination of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Clin Pathol* 1993 ; 100 : 373-85.
- [15] Stansfeld AG. Diebold J. Kapancy Y. Kekeley G. Lennert K. Mioduszevska O. Updated Kiel classification for lymphoma. *Lancet* 1988; I; 292-3 and 603.
- [16] Swerdlow S.H, Campo E, Harris N.L, Jaffe E.S, Pileri S.A, Stein H, et al. *Tumours of haematopoietic and lymphoid Tissues* Lyon : IARC Press (2008).
- [17] Thierry Jo Molina, Agnès Le Tourneau, Diane Damotte, Jacques Diebold, Josée Audouin. *Pathologie moléculaire des lymphomes diffus à grandes cellules et pronostique pour l'histopathologiste. Anatomie et cytologie pathologiques*, 2010 (Elsevier Masson SAS).
- [18] Bosly A., Coiffier B. Données récentes concernant l'épidémiologie des lymphomes non hodgkiniens *Pathol. Biol.* 1997 ; 45 : 449-452
- [19] Remontet L., Estève J., Bouvier A.M., Grosclaude P., Launoy G., Menegoz F., et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000 *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 2003 ; 51 : 3-30.
- [20] Cartwright R., Brincker H., Carli P.M., Clayden D., Coebergh J.W., Jack A., et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985-1992 *Eur. J. Cancer* 1999 ; 35 : 627-633

- [21] F. Drouet, X. Cahub, Y. Pointreauc, F. Denisd, M.A. Mahéa et All. Lymphomes malin non Hodgkiniens. EMC (Elsevier Masson). Cancer/radiothérapie 14 suppl.1 (2010) S210–S229.
- [22] P. Colombat, S. Lissandre, C. Foussard et all. Modes de révélation et présentation clinique des entités les plus fréquentes des lymphomes. EMC (Elsevier Masson) Médecine nucléaire 33 (2009) 476–477.
- [23] B. Coiffier. Ed. Roche Les lymphomes non hodgkiniens. Présentation clinique, traitement et évolution. Pharma. 1999.
- [24] Lee Ck. Evolving role of radiation therapy for hematologic malignancies. Hematol Oncol Clin North Am 2006;20:471–503.
- [25] Quero L, Hennequi C, Brice P. Place de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens. Cancer Radiother 2009 ;13 :471–8.
- [26] Maloum K, Settegrana C. Cytoponction ganglionnaire. Technique, analyse des frottis, valeur diagnostique EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), hématologie, 13000–B–10, 2009.
- [27] Swerdlow.SH, Campo.E, Harris.NL, Jaffe.ES, Pileri.SA, Stein.H, Tiele.J, Vardiman.JW. OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes. 2008 (4ème édition).

- [28] J. Andriamparany, J. Margery, B. Grand, P. Saint-Blancard. Le lymphoma B à grandes cellules primitive du médiastin, une tumeur particulière. Aspects anatomopathologiques. Revue de pneumologie clinique (2010) 66, 191–196.
- [29] M. Meziane, S. Hasse, B. Chetaille, A. Bien-Aimmée, J.-J. Grob, M.-A. Richard. Lymphome B cutané à grandes cellules « de type jambe » sur cicatrice de brûlure ». Annales de dermatologie et de vénéréologie (2009) 136, 791–794.
- [30] M. de FROMONT, L. XERRI, C. COULANGE. Les lymphomes en urologie.
- [31] SALEM Y.H., MILLER H.C. Lymphoma of genitourinary tract. J Urol 1994, 151 : 1162–1170
- [32] COHEN J.L. Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease associated with acquired immunodeficiency Medicine 1991,70 : 137–160.
- [33] Ph. Solal-Céligny, N. Brousse, Ch. Ferme, Ch. Gisselbrecht, F. Reyes, B. Coiffier. Lymphomes. Troisième édition. Edition Frison-Roche.
- [34] Stansfeld A, Dieblod J, Kapanci Y et col. Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet A : 292, 1988.
- [35] O'Hara C, Saidd J, Pinkus G, Non-hodgkin's lymphoma, multilobated B cell type. Hum Pathol 17 : 593–600, 1986.
- [36] Weiss RL, Ashwood ER, Kjedsberg CR, Multilobated B-Cell lymphoma. Arch Pathol Lab Med 114 : 28–33, 1990.
- [37] Lennert K, Feller AC, Histopathologie des lymphomes malins non hodgkiniens, Paris, Doins, 2è ed. 1991.

- [38] Navarro-Romain L, Medeiros LJ, Kingma DW et col. Malignant lymphomas of B-cell lineage with marked tissue eosinophilia. *Am J Surg Pathol* 18 : 347– 356, 1994.
- [39] Pileri SA, Paccanella A, Poggi E et coll. Anaplastic large cell lymphoma : update of findings. *Leukemia and lymphoma* 18 : 17–25, 1995.
- [40] Chott A, Kasrer K, Augustin I et coll. Infrequent association of Epstein-Barr virus with CD30-Positive anaplastic large cell lymphoma from American and Asian patients. *Am J Surg Pathol* 19 : 42–49, 1995.
- [41] Lukes RJ, Collins RD, *Tumours of the hematopoietic system*, Washington DC, Armed forces institute of pathology, 1992.
- [42] Ramsay A, Smith W, Isaacson P, T-cell-rich B-cell lymphoma. *Am J Surg Pathol* 12 : 433–441, 1988.
- [43] Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas : summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 49 : 2112–2135, 1982.
- [44] Schmidt U, Metz KA, Leder LD, T-cell-rich B-cell lymphoma and lymphocyte predominant Hodgkin's disease: two closely related entities. *Br J Haematol* 90 : 398–403, 1995.
- [45] Delabie J, Vendenberghe E, Kennes C et coll. Histiocyte-rich B-cell lymphoma : a distinct clinicopathologic entity possibly related to lymphocyte predominant Hodgkin's disease, paragranuloma subtype. *Am J Surg Pathol* 16 : 37–48, 1992.

- [46] De Kerviler E., De Bazelaire C., Mounier N., et al. Image-guided core-needle biopsy of peripheral lymph nodes allows the diagnosis of lymphomas Eur Radiol 2007 ; 17 : 843-849.
- [47] Hans CP, Weinsenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-Cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004, 103 : 275-82.
- [48] Swerdlow.SH, Campo.E, Harris.NL, Jaffe.ES, Pileri.SA, Stein.H, Tiele.J, Vardiman.JW. OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes. 2008 (4ème édition).
- [49] Richard Delarue. Lymphomes malins. La revue du praticien, vol. 58, 31 Mai 2008.
- [50] Freedman, A.S.Nadler, L.M.(2000) Non-Hodgkin's lymphoma. In Bast, R.C., Kufe, D.W. Pollock, Inc. Hamilton, London.PP 2034-2058.
- [51] Filly R, Blank N, Castellino Ra et col. Radiographic distribution of intrathoracic disease in previously untreated patients with Hodgkin's disease and non-hodgkin's lymphoma. Radiology 137 : 277-281, 1976.
- [52] Pond CD, Castellino RA, Horning S et coll. Non-Hodgkin's lymphoma : influence of lymphography, CT, and bone marrow biopsy on staging and management. Radiology 170 : 159-164, 1989.
- [53] Carlsen SE, Bergin CJ, and Hoppe RT, MR amaging to detect chest wall and pleural involvement in patients with lymphoma : effect on radiation therap planning. AJR 160 : 1191-1195, 1993.

- [54] Linden A, Zankovich R, Theissen P et coll. Malignant lymphoma : bone marrow imaging versus biopsy. *Radiology* 173 : 335–339, 1989.
- [55] Coller BS, Chabner BA, Gralnick HR, Frequencies and patterns of bone marrow involvement in non-Hodgkin's lymphoma : observations on the value of bilateral biopsies. *Am Hematol* 3 : 105–119, 1977.
- [56] Ferraris AM, Guintini P, Gaetini GF, serum lactic dehydrogenase as a prognostic tool for non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 54 : 928–932, 1979.
- [57] Constatinides IP, Pathouli C, Karvountzis G, Serum  $\beta$ 2-microglobulin level in malignant lymphoproliferative disorders. *Cancer* 55 : 2384–2389, 1985.
- [58] Herman TS, Hammond J, Jones SE, Butler JJ, byrne GE, Mc Kelvey EM. Involvement of the central nervous system by non-Hodgkin's lymphoma. The Southwest Oncology Group Experience. *Cancer* 43 : 390–397, 1979.
- [59] Ersboll J, Schultz HB, Thosen BLR, Keinding N, Nissen NI, Meningeal involvement in non-Hodgkin's lymphoma : symptoms, incidence, risk factors and treatment. *Scand J Heamatol* 35 : 487–496, 1985.
- [60] Youg RC, Howser DM, Anderson T, Fisher RI, Jaffe ES, De Vita VT. Central nervous system complications of non-Hodgkin's lymphoma. The potential role for prophylactic therapy. *Am J Med* 66 : 435–443, 1979.

- [61] Youg RC, Howser DM, Anderson T, Fisher RI, Jaffe ES, De Vita VT. Central nervous system complications of non-Hodgkin's lymphoma. The potential role for prophylactic therapy. *Am J Med* 66 : 435-443, 1979.
- [62] Litam JP, Cabanillas F, Smith LT, GJ, Freireich EJ. Central nervous system relapse in malignant lymphomas : risk factors and implications for prophylaxis. *Blood* 54 : 1249-1257, 1979.
- [63] *Ann Oncol* 7 : 566A, 1996.
- [64] Martenson JA, Buskirk SJ, Ilstrup DM et coll. Patterns of failure in primary testicular non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 6 : 279-302, 1988.
- [65] Recht L, Straus DJ, Cirrincione C et coll. Central nervous system metastases from non-Hodgkin's lymphoma. Treatment and prophylaxis. *Am J Med* 84 : 425-435, 1988.
- [66] Kluin-Nelemans JC, Bollen E, Brouwer RE et coll. Central nervous system relapse in NHL : incidence, risk factors and value of prophylaxis. *Ann Oncol* 7 (suppl.3) : 566A, 1996.
- [67] Coiffier B, Gisselbrecht C, Herbrecht R, Tilly H, Bosly A, Brousse N. LNH-84 regimen : a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 7 : 1018-1026, 1989.
- [68] K. Boubdallah, N. Milpied. les lymphomes B diffuse à grandes cellules : traitements de première ligne. Dossier d'hématologie. Correspondance en Onco-hématologie -Vol. III. N°2- avril- mai- juin 2008.

- [69] Coiffier B, Gisselbrecht C, Herbrecht R, Tilly H, Bosly A, Brousse N. LNH-84 regimen : a multicenter study of intensive chemotherapy in 737 patients with aggressive malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 7 : 1018-1026, 1989.
- [70] Tilly H. Communication personnelle.
- [71] Dixon DO, Neilan B, Jones SE et coll. Effect of age on therapeutic outcome in advanced diffuse histocytic lymphoma : the Southwest Oncology Group experience. *J Clin Oncol* 4 : 295-305, 1986.
- [72] Solal- Céligny P, Chastang C, Herrera A et coll. Age is the main prognostic factor in adult aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Am J Med* 83 : 1075- 1080, 1987.
- [73] The International non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329 : 987-94.
- [74] Miller TP, Grogan TM, Dahlberg S et coll. Prognostic significance of Ki-67 associated proliferative antigen in aggressive non-Hodgkin's lymphomas : a prospective Southwest Oncology Group trial. *Blood* 83 : 1460-1466; 1994.
- [75] Swan E, Velasquez WS, Tucker S et coll. A newserologic staging system for large cell lymphomas based on initial  $\beta$ 2 microglobulin and lactate dehydrogenase levels. *J Clin Oncol* 7 : 1518-1527, 1989.
- [76] Blay JY, Burdin N, Rousset F et col. Serum interleukin-10 in non-Hodgkin's Lymphoma : a prognodtic factor. *Blood* 82 : 2169-2174, 1993.

- [77] Bastard C, Deweindt C, Kerckaert JP et coll. LAZ3 rearrangements in non-Hodgkin's lymphoma : correlation with histology, immunophenotype, karyotype and outcome in 217 patients. *Blood* 83 : 2423-2427, 1994.
- [78] Kramer MHH, Hermans J, Krol ADG et coll. Clinical significance of Bcl-2 and P53 protein expression in diffuse large B-cell lymphoma: a population-based study. *J Clin Oncol* 14 : 2131-2138, 1996.
- [79] Piris MA, Pezella F, Maetinez-Montero JC et coll. P53 and Bcl-2 expression in high grade B-cell lymphoma : correlation with survival time. *Br J Cancer* 69: 337-341, 1994.