

MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT
SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

REPUBLIQUE DU MALI

UN peuple - Un But - Une Foi

**Université des Sciences, des Techniques et des
Technologies de Bamako**



U.S.T.T-B

**Faculté de Médecine et
d'odontostomatologie**



Année Universitaire 2020-2021

N°/

THEME

**LYMPHOME A GRANDES CELLULES B ET
VIH : A propos d'une observation et revue de la
littérature**

Présenté et soutenu publiquement le 31/03 / 2022 devant la
Faculté de Médecine et d'Odontostomatologie (FMOS)

Par : Dr Makhan Séga Diakité

**Pour obtenir le Diplôme d'Etudes Spécialisées (D.E.S) en Anatomie et
Cytologie Pathologiques (ACP)**

(DIPLOME D'ETAT)

JURY :

Président : Professeur Cheick Bougadari Traoré

Membre : Professeur Drissa Traoré

Co-directeur : Docteur Bourama Coulibaly

Directeur : Professeur Bakarou Kamaté

SIGLES ET ABREVIATIONS

SIGLES ET ABREVIATIONS :

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADP : Adénopathie

ARN : Acide ribonucléique

CB : Centroblaste

CD4 : Cluster de différenciation 4

CC : Centrocyte

CFD : Cellule folliculaire dendritique

EBV : Virus Epstein-Barr

KS: Sarcome de Kaposi

LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique

LB: Lymphocyte B

LH: Lymphome hodgkinien

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LMC : Leucémie myéloïde chronique

LNH : Lymphome non hodgkinien

LP : Lymphocyte

LpreB : Prélymphocyte B

PVVIH : Personne vivant avec le VIH

SNC : Système nerveux central

SIDA : Syndrome immunodéficience acquise

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

VHC : Virus hépatite C

VHB : Virus hépatite B

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Liste des tableaux

Tableau I : Classification de l'infection à HIV 16

Liste des figures

Figure 1: Système lymphatique dans le corps humain 5

Figure 2: Structure schématique d'un ganglion lymphatique 6

Figure 3: Coupe histologique montrant l'histologie normale du ganglion Capsule (c), Centre germinatif (cg), Para cortex (pc) 7

Figure 4: Composition d'un follicule secondaire 8

Figure 5: histologie au faible grossissement (Image du service). 21

Figure 6: histologie au grossissement moyen (Image du service). 22

Figure 7 : Immunohistochimie une forte positivité au CD 20 au fort grossissement marquage membranaire (Image du service). 23

TABLE DES MATIERES

Table des matières

I. Introduction.....	2
1-Rappel	4
II. Observation :	18
III. Commentaires et discussion :.....	25
IV. Conclusion :	27
V. Références bibliographiques :.....	29
Résumé :.....	31

INTRODUCTION

I. Introduction

Le lymphome est un cancer du sang caractérisé par des proliférations clonales des cellules lymphoïdes B, T ou rarement NK, à un stade de maturation ou de différenciation lymphoïde donné [1].

Le lymphome se développe dans le système lymphatique et peut s'installer dans n'importe quelle partie du corps.

Sur le plan histologique, il existe une trentaine de types différents de lymphomes, mais ils sont regroupés en deux grandes catégories : les lymphomes de Hodgkin (LH) et les lymphomes non-hodgkiniens (LNH) [2].

Les néoplasies sont des complications fréquentes de tout état d'immunodéficience.

Le syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA), en tant qu'état d'immunodéficience acquise, ne fait pas exception. Les néoplasies et en particulier les lymphomes non-hodgkiniens représentent une complication courante mais tardive d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

La lymphogénèse est un processus à multiples étapes partiellement comprises.

Ces différentes phases, chez les patients VIH+, se déroule rapidement en comparaison à la population immunocompétente (moins de 6ans contre 30-60 ans).

Chez l'enfant, la survenue d'un cancer est moins fréquente que chez l'adulte. Il s'agit alors en majorité de LNH, de leiomyosarcome, rhabdomyosarcome et les blastomes. Ces derniers ne sont cependant pas considérés comme un facteur définissant un SIDA. Il existe, par ailleurs, des cas de sarcome de Kaposi (KS), d'hépatoblastome et de leucémie lymphoïde aiguë à cellules B (B-LLA).

L'incidence des néoplasies chez les sujets VIH+ augmente avec la sévérité et la durée de l'immunodéficience.

Les LNH sont fréquemment l'événement à l'origine de la découverte d'une séropositivité ou celui inaugurant un SIDA [1].

Les LNH se développent chez toutes les catégories de patients VIH+, à tout stade de l'infection, dans des sites anatomiques variés et parfois inhabituels. Une localisation au niveau du système nerveux central (SNC) ou du tractus gastro-intestinal est particulièrement fréquent [1].

Les LNH rencontrés chez les patients VIH+ ont certaines caractéristiques en commun comme leur localisation préférentiellement extra ganglionnaire, leur haut grade de malignité, leur agressivité productive d'un stade avancé (III-IV) et leur histologie de type B [1].

La répartition des LNH en sous-type histologiques est difficile compte tenu de la complexité de la classification des cellules du système lymphoïde et des différences d'interprétation des pathologistes. La présentation clinique des LNH et leur risque évolutif sont spécifiques du type histologique d'où l'importance d'un diagnostic de certitude.

L'agressivité de ces lymphomes est bien connue et l'évolution est, le plus souvent, rapidement défavorable.

Le traitement des LNH, une polychimiothérapie en priorité, chez les patients HIV+, doit être adapté en fonction de divers paramètres. Ces derniers sont en rapport avec le pronostic du LNH, lui-même dépendant de l'état d'immunosuppression du patient. Il s'agit principalement du compte de CD4 et de l'existence ou non du diagnostic de SIDA antérieur à celui du LNH.

L'objectif général de cette étude est de décrire la relation entre le VIH et le lymphome à grande cellules B.

1-Rappel

1-1 Historique sur les lymphomes :

En 1830, Thomas Hodgkin remarque chez six (6) patients une augmentation indolore du volume des ganglions et de la rate. En 1832, il en décrit l'anatomie macroscopique mais ce n'est que vers 1860 avec la venue de la microscopie que ses prélèvements seront examinés et révéleront que deux des six cas étaient ce qu'on appellera plus tard le lymphome de Hodgkin. Trois (3) des adénopathies étaient inflammatoires probablement d'origine tuberculeuse et le dernier avait montré un type de prolifération différent des deux cas de type hodgkinien d'où le terme « non- hodgkinien » attribué dès lors à toutes les autres proliférations différentes du type retrouvé dans le lymphome Hodgkinien. C'est en 1898 puis 1902 que Carl Sternberg et Dorothy Reed ont respectivement décrit en détail la cellule caractéristique de la prolifération de type hodgkinien d'où le nom de la cellule de Reed-Sternberg [2].

1-2 Rappel sur le système lymphatique :

- Composition :

Le système lymphatique correspond à l'ensemble des organes de défense de l'organisme. Il est composé de vaisseaux lymphatiques, de ganglions lymphatiques, avec des cellules lymphatiques qui circulent dans le sang et la lymphe. Les organes lymphoïdes comme le thymus, la rate, la moelle osseuse font aussi partie du système lymphatique (chacun de ces organes jouant un rôle spécifique dans le système immunitaire) [3].

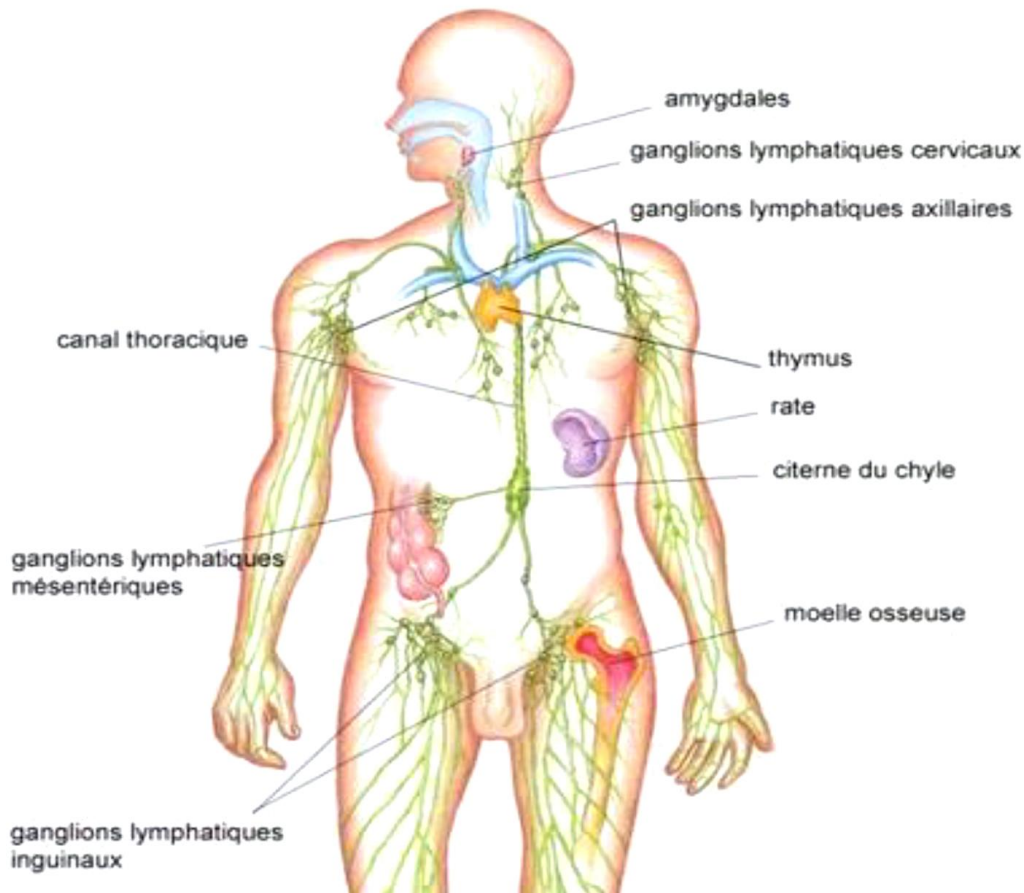


Figure 1: Système lymphatique dans le corps humain [3].

1-3 Rappel histologique du ganglion lymphatique :

Les ganglions lymphatiques sont des organes lymphoïdes secondaires, situés sur le trajet des vaisseaux lymphatiques. Ils sont composés d'une zone corticale externe, siège des follicules lymphoïdes (lymphocytes B), d'une zone paracorticale, où se trouvent les lymphocytes T et les cellules dendritiques et d'une zone médullaire centrale, peu cellulaire (figure 2).

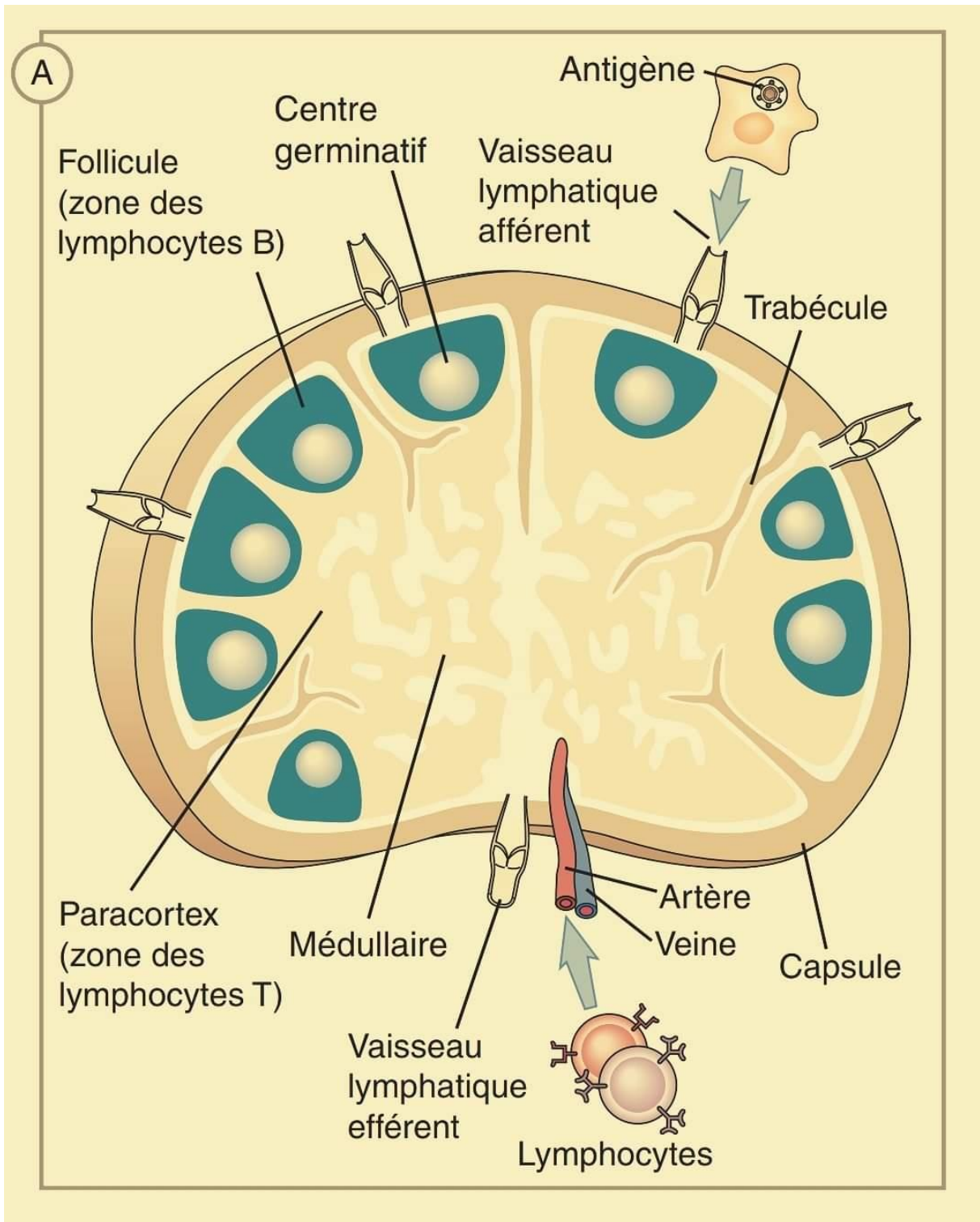


Figure 2: Structure schématique d'un ganglion lymphatique [4].

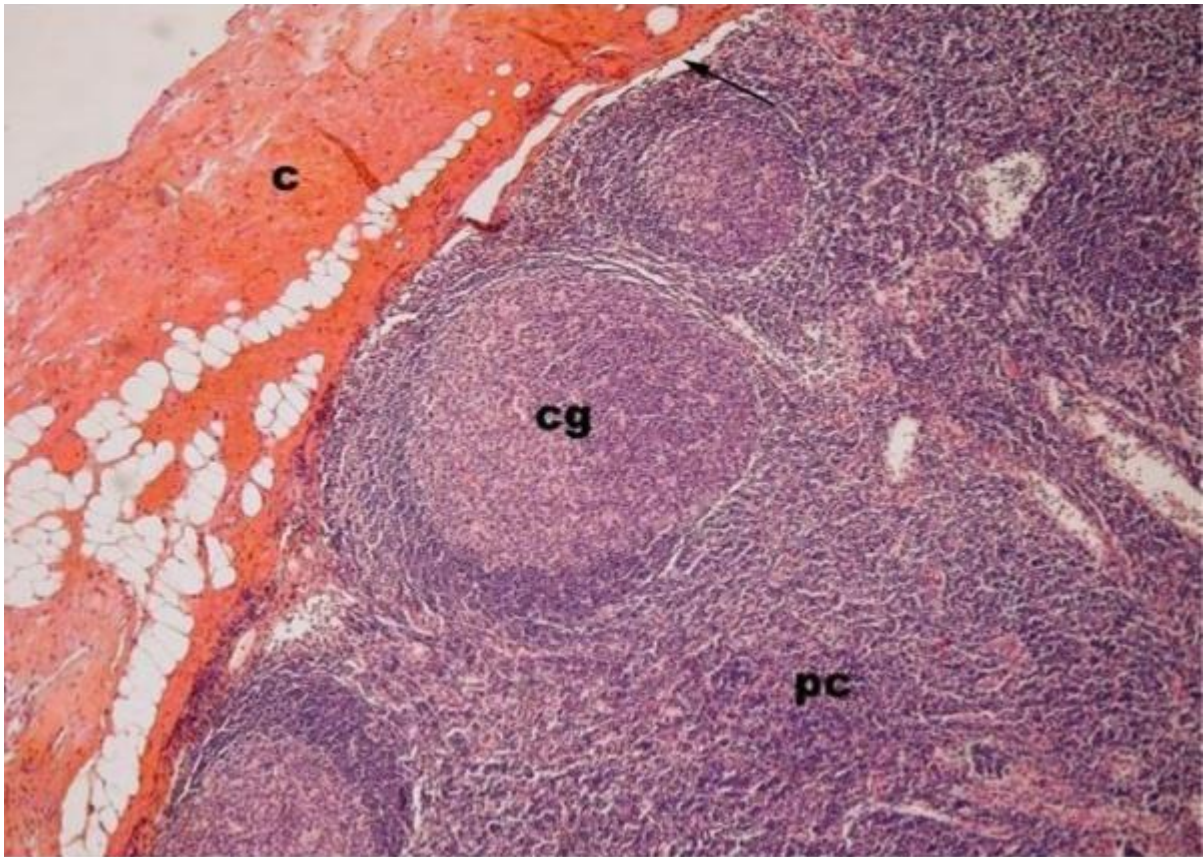


Figure 3: Coupe histologique montrant l'histologie normale du ganglion Capsule (c), Centre germinatif (cg), Para cortex (pc) [4].

Les follicules sont des agrégats de lymphocytes et de cellules présentatrices d'antigènes. Les ganglions non stimulés contiennent des follicules primaires qui se différencient en follicules secondaires après stimulation antigénique. Les follicules primaires sont constitués de petits lymphocytes B au repos et de cellules folliculaires dendritiques. Les follicules secondaires sont constitués d'une zone du manteau, en périphérie, reste du follicule primaire et d'un centre germinatif. Ce centre germinatif présente une zone sombre faite de « centroblastes » (grandes cellules, à noyaux non clivés) siège de la prolifération lymphoïde, et une zone claire faite de « centrocytes » (petites cellules à noyaux clivés) et de cellules dendritiques. Ces centres germinatifs sont importants pour le développement des cellules B mémoires et pour la réponse anticorps secondaires (figure 3).

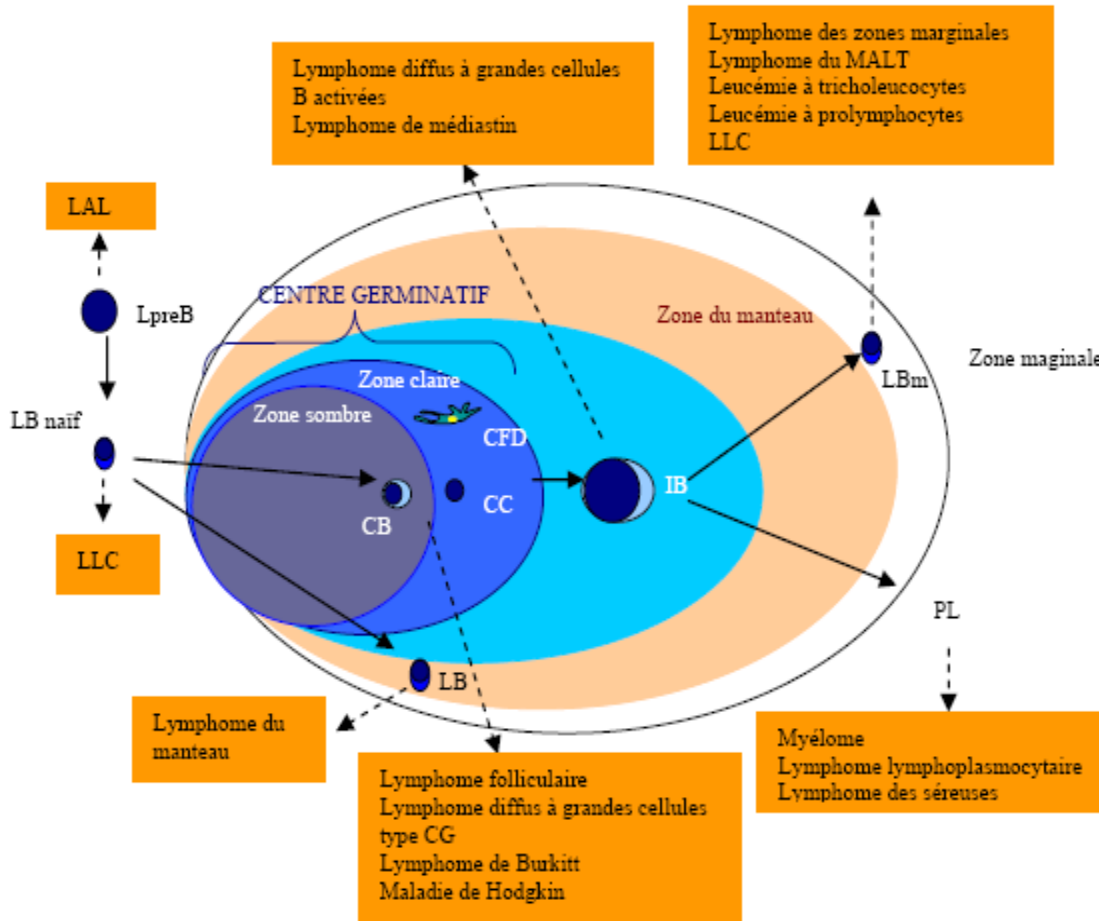


Figure 4: Composition d'un follicule secondaire [4].

LAL : Leucémie aiguë lymphoblastique

LLC : Leucémie lymphoïde chronique

LpreB : Prélymphocyte B

LB : Lymphocyte B

CB : Centroblaste

CC : Centrocyte

CFD : Cellule folliculaire dendritique

IB : Immunoblaste ; LBm : Lymphocyte B mémoire ; PL : Plasmocyte

d -Pathogénie & Lymphogénèse :

Le développement de lymphomes chez les patients HIV+ est en relation avec la déplétion lymphocytaire et est l'aboutissement d'une accumulation de multiples facteurs qui ne sont pas encore complètement élucidés

1-4 Rôle des virus :

Les virus, dont certains herpes virus tels que le virus Epstein-Barr (EBV), les virus des hépatites B et C, le human herpes virus 8 (HHV-8) ainsi que les papillomavirus (type 11, 16 et 32) sont associés à l'étiologie d'environ 20 % des néoplasies à travers le monde. Ces virus sont ainsi appelé " onco-virus ". Les papillomavirus sont fréquemment associés au carcinome anal et cervical, le HHV-8 au sarcome de Kaposi et aux « body cavity-based lymphoma » [4]. Parmi ces néoplasies, 10 % sont liées à des rétrovirus dont HTLV-1, VIH et HHV-8 (KSHV). Les rétrovirus sont responsables de cancers par des mécanismes directs (dysrégulation de la croissance cellulaire) et indirects (interaction avec les signaux cellulaires, induction de facteurs de croissance [4], perturbation de l'immunité de l'hôte). La diminution du répertoire des cellules T, la perte d'un contrôle immunologique des cellules transformées et de certains virus dont l'EBV favorise l'émergence de néoplasies [4]. Les tumeurs associées à des virus présentant des cibles immunologiques plus nombreuses que les tumeurs non associées à des virus, une thérapie immunologique pourrait être efficace.

A: HTLV-1 (Human T lymphoma virus 1)

C'est un virus à simple brin ARN, capable de s'intégrer dans le génome d'une cellule hôte comme un " pro-virus ". Cette intégration permet, en échappant au système immunitaire, une infection durable à l'origine d'une néoplasie (lymphomes/leucémies à cellules T de l'adulte, cancers cervicaux invasifs, cancers à petites cellules du poumon, leucémie à cellule T chevelue HTLV1+...) après une longue période de latence. Cette transformation a lieu dans 1 cas/1000 porteurs et par an. Cela représente 2500-3000 cas/an dans le monde. Dans les zones d'endémie (Japon, Brésil, Caraïbes), le virus HTLV-1 est lié à plus de 50 % des néoplasies lymphoïdes de l'adulte. Le pic d'incidence se situe entre 40 et 60 ans. La présentation clinique est variée allant d'une forme agressive à une

forme chronique ou une forme dite “ smoldering ” ressemblant au mycosis fungoïde/syndrome de Sezary avec invasion cutanée. Le produit du gène viral « tax » est responsable d'une augmentation de la transcription du gène cellulaire codant pour différents facteurs de croissance (dont la production par les cellules T d'interleukine IL-2 et de son récepteur IL-2R) à l'origine d'un phénomène autocrine responsable d'une prolifération polyclonale. Les gènes viraux sont aussi responsables de la dysrégulation de gènes cellulaires régulateurs tels que le gène p53. La transformation d'une cellule est suivie d'une expansion clonale dont dérive la tumeur. Ces néoplasies sont relativement résistantes aux chimiothérapies et ont un mauvais pronostic [6].

Ebstein-Barr Virus (EBV) et lymphomes associés L'EBV possède la capacité d'induire une infection latente des lymphocytes périphériques, de les stimuler et les faire proliférer chroniquement [6, 8], les immortaliser et conduire ainsi au développement de lymphomes malins. Il existe deux types de virus EBV. Le type A retrouvé dans 1/3 des maladies de Hodgkin et chez les patients VIH-. Le type B retrouvé lors des lymphomes de Burkitt endémique, des lymphomes non hodgkinien (LNH) lié au SIDA et d'autres lymphomes chez des personnes immunosupprimées ainsi que lors des lymphomes du nasopharynx. L'EBV est impliqué dans l'étiologie des lymphomes de Burkitt endémique (Africain) [9]. En revanche, l'EBV est rarement associé aux LNH chez les personnes VIH [4, 6, 7]. L'incapacité de contrôler immunologiquement l'EBV est un facteur de risque majeur pour certains types de LNH, dont les lymphomes lymphoblastiques et pour la progression des ADP associées aux VIH vers certains types de lymphome [9]. L'ADN de l'EBV est retrouvé dans 30-50 % des lymphomes systémiques associés à l'immunodéficience dont le SIDA [5, 7] soit 30 % des lymphomes diffus à grandes cellules B et des lymphomes de Burkitt, plus de 80 % des maladies de Hodgkin et des ALC-Ki-1+ [8] et dans environ 100 % des lymphomes immunoblastiques et des lymphomes du système nerveux central [7, 8]. Chez les patients HIV-, les lymphomes du SNC

ne sont EBV + que dans 7 % des cas [9]. Puisque la majorité des lymphomes du SNC chez les personnes VIH+ est de type immunoblastique et que l'EBV est préférentiellement associé à ce type de lymphome, il reste à définir si la différence de contenu d'EBV entre lymphomes systémiques et lymphomes du SNC est fonction du site anatomique ou du type histologique [6]. Il semble donc y avoir une corrélation entre l'histologie d'un LNH et la présence ou l'absence de l'EBV [5, 6]. Cependant, il reste à définir si la pathogénèse des différents types histologiques des LNH dépend d'agent spécifique distinct ou si les agents (virus) ont simplement un tropisme différent pour des cellules à différent état de différenciation [5]. Le rôle de l'EBV est suggéré dans la lymphogénèse, mais son rôle précis est controversé et peu clair [7]. Chaque lymphome contient un type unique d'EBV ce qui tend à prouver que l'infection est antérieure à la lymphomatogénèse [6-10]. L'infection par EBV induit une stimulation polyclonale chronique rendant les erreurs de réplication plus probable et donc l'altération génétique dont certaines translocations chromosomiques menant à la transformation complète [14]. Cette transformation aura plus de chance de survenir dans une cellule infectée par l'EBV [13].

B : Rôle des cytokines :

Certaines cytokines ont une fonction paracrine (IL-6) [6] ou autocrine (IL-10 stimule les cellules B et inhibe potentiellement les cellules T). L'HIV induit le relâchement de cytokines multiples et de facteurs de croissance dont certains (IL6, IL10) [9-18] vont contribuer à l'activation, la différenciation et la prolifération chronique des cellules B expliquant ainsi leur hyperplasie [9, 10, 17]. Le taux sérique d'IL6 pourrait être un facteur prédictif de développement d'un lymphome malin et d'autres désordres lympho-prolifératifs chez les patients avec une infection à VIH symptomatique [6,18]. Le taux d'IL-6 semble plus élevé chez les patients VIH+ développant ultérieurement un lymphome (LNH) que chez les patients VIH+ ne développant pas de LNH et plus élevé chez les patients présentant des symptômes B que chez les personnes sans

symptômes B [17]. En revanche, il n'y a pas de corrélation entre le taux d'IL-6 et le stade du lymphome. La corrélation entre le taux d'IL et le type histologique du LNH est incertaine [15]. Le taux d'IL-6 varie avec la réponse au traitement, les taux diminuant chez les patients obtenant une rémission et augmentant chez les patients se péjorant ou lors d'infection virale et bactérienne [17]. Il se pourrait que la diminution du taux d'IL-6 secondaire soit à l'usage de zalcitabine (seul ou en association avec une chimiothérapie) perturbe le mode de stimulation paracrine et provoque une régression de la tumeur [18]. Chez les patients avec un LNH, le taux d'IL-2, d'IL-2 récepteur et de récepteur à la transferrine est d'avantage augmenté lors de stade III-IV que lors de stade I-II [16]. Rôle des pro-oncogènes (bcl 1,2 et 6 ; c-myc ; ras) et des gènes suppresseurs de tumeur. Les proto-oncogènes (c-myc, ras), lorsqu'ils sont activés, peuvent provoquer des néoplasies en permettant une prolifération cellulaire infinie. A l'opposé, les anti-oncogènes, lorsqu'ils sont altérés, entraînent provoquent une perte de contrôle de la division cellulaire avec, comme conséquence, une prolifération infinie. Chaque réarrangement de gène est secondaire à des mutations particulières et spécifiques d'un type de lymphome [4, 7, 8, 9, 11]. Le rôle de certains de ces gènes est controversé, ces altérations n'étant pas retrouvées dans tous les lymphomes [9, 15]. Cependant, ces mutations entraînent un déficit de contrôle des lymphocytes B par les lymphocytes T.

Le gène c-myc situé sur le chromosome 8 est souvent transloqué sur un locus de l'immunoglobuline (le plus souvent le gène de la chaîne lourde), t(8 :14) (q24 :q32) Il est réarrangé dans 80 % des LNH lié au SIDA, soit 100 % des lymphomes de Burkitt [7, 8, 10, 16], 50 % des lymphomes à grandes cellules et 25 % des lymphomes immunoblastique B (sous classe de lymphomes B à grandes cellules) [4]. En revanche, les lymphomes primaires du SNC et les BCBL ne montrent pas de réarrangement du gène c-myc. Les lymphomes diffus à larges cellules semblent liés à une expression excessive du gène bcl-6 [11].

Contrairement au concept généralement reconnu selon lequel la genèse d'une tumeur est un processus à multiples étapes (conséquence de l'association d'événement distinct) apparaissant sur une longue période de temps (30-40ans), chez les sujets VIH+ l'accumulation de multiples lésions génétiques se fait sur une relative courte période entre l'infection par VIH et le diagnostic de LNH (4-6 ans) [4]. Les mécanismes de la lymphogénèse sont nombreux et varient selon le type histologique et le site anatomique d'origine du lymphome [13]. Certains mécanismes peuvent être spécifiques des patients VIH+ [4].

C : VIH et lymphome:

Le risque de cancer est augmenté chez les personnes VIH+. Les néoplasies les plus souvent rencontrées sont les sarcomes de Kaposi et les LNH de haut grade [7].

L'infection par le VIH s'accompagne d'une stimulation des lymphocytes B activés chroniquement - non-spécifique du VIH car provoqué par de nombreux antigènes, mitogènes et autre virus dont l'EBV et le VIH lui-même. Cliniquement la manifestation se fait sous forme d'une hyperplasie folliculaire (appelée syndrome de lymphadénopathies multiples persistantes) avec hypergammaglobulinémie, tous deux non-spécifiques du VIH [5, 8, 9]. Seuls 20-40 % des immunoglobulines sont spécifiques du VIH [9]. Le VIH a un rôle dans l'initiation du lymphome en favorisant l'émergence de lymphome par l'immunosuppression qu'il provoque et par des aberrations immunologiques dont l'altération fonctionnelle quantitative des CD4. Cette stimulation chronique peut prédisposer à la transformation des cellules B [9]. Le premier " hit " pourrait être une erreur de réplication de l'ADN à l'origine d'une expansion clonale [9].

Cet état de stimulation chronique des lymphocytes B et l'augmentation des immunoglobulines sériques est décelable quelques semaines après l'infection par le HIV et coïncide avec la phase de virémie [9]. L'hyperactivité persiste au-delà et peut être à l'origine, dans 20 % des ganglions lymphoïdes

hyperplasiques, de l'émergence de clones de cellules B. Ces lymphocytes B, immortalisés mais non transformés (gène c-myc non réarrangé), représentent un état pré-malin et favorise l'émergence d'un lymphome mais n'y sont pas directement associés [4, 5, 9, 10, 11].

En effet, les adénopathies hyperplasiques précèdent l'apparition d'un lymphome chez seulement 30% des individus HIV+. Réciproquement, seul 5 à 10 % des personnes VIH+ avec des adénopathies hyperplasiques développeront un lymphome malin, dont la majorité est extra-nodale. L'hypergammaglobulinémie est surtout de type IgG polyclonale mais également IgA et IgM chez les patients VIH+ avec un ARC. On note également l'activation de phénomènes auto-immuns [9, 12] et dans 25 % des cas, la sécrétion de paraprotéine mono et oligoclonale [9]. Ces paraprotéines peuvent démontrer une spécificité (parfois unique) pour divers antigènes du VIH, en particulier les gènes gag et pol.

Paradoxalement, malgré l'hyperactivité des cellules B il y a une diminution de la capacité à répondre aux néo-Ag et aux antigènes tels que la toxine du tétanos [4]. Cette capacité restreinte peut être attribuée, en partie au moins, au déficit en cellules T helper et au virus HIV lui-même. Il existe vraisemblablement une suppression du SAC (secondary antigen challenge) médiée par le HIV. Les patients HIV+, bénéficient ainsi de transfusion d'immunoglobuline.

Le virus HIV aurait d'une part une action indirecte par la production et la dysrégulation de cytokines (dont IL-6 par les monocytes et les macrophages et IL-10 qui ont des fonctions autocrine et paracrine) à l'origine de la différenciation de cellules B [5, 14], et d'autre part une action directe sur la prolifération des cellules B et leur augmentation de sécrétion accentuée par les cellules T [9]. Le mécanisme de stimulation reste, quant à lui, peu clair. Des mécanismes conventionnels (liaison Ag - récepteur cellulaire provoquant une expansion clonale et une différenciation des cellules B reconnaissant VIH) et non conventionnels (dont les mécanismes sont inconnus) sont invoqués.

Le génome du VIH est retrouvé dans les macrophages. L'insertion du LTR (long terminal repeat) du HIV provoque l'expression augmentée du c-fes oncogène [13]

Le génome du VIH n'est pas intégré dans les cellules B des NHL lié au SIDA [12,16], un rôle direct oncogénique du VIH semble peu probable [12].

Il existe aussi probablement un déficit intrinsèque aux cellules B suggéré par le manque de corrélation entre la diminution du nombre de CD4 et l'émergence d'un clone d'une part, et le non correction de ce trouble de l'immunorégulation par l'injection de cellules T helper non infectées [15]. L'émergence d'un NHL de haut grade coïncide, chez le singe, à un état d'immunosuppression avancé [5].

L'apparition d'un lymphome est la conséquence de l'association d'événements distincts multiples. L'infection par VIH cause une immunosuppression qui rend possible l'infection par l'EBV et la persistance d'antigènes variés à l'origine de l'activation polyclonal des cellules B (13). Cette dernière pourrait aussi être, en partie du moins, liée à un processus de compensation de l'organisme atteint par le VIH face à la diminution de ces capacités immunitaires (32). La prolifération des cellules B favorise les accidents génétiques tels qu'un réarrangement du gène c-myc. Apparaît alors un lymphome [11]. Lors d'infection par le VIH, le mécanisme de surveillance anti-tumoral est lui aussi défectif [14] permettant plus facilement la prolifération des cellules tumorales. Le VIH est aussi à l'origine d'une sécrétion augmentée d'interleukines aux effets multiples (IL-1, IL-6, TNF).

Tableau I : Classification de l'infection à VIH (1993)

On distingue trois catégories biologiques (1, 2, 3) et cliniques (A, B, C)

Catégories Biologiques	Catégories cliniques		
CD4 > 500	A1	B1	C1
CD4 200-500	A2	B2	C2
CD4 < 200	A3	B3	C3

En gras : SIDA

Catégorie clinique A : Infection aiguë, patient asymptomatique, ADP

Catégorie clinique B : Manifestations cliniques autre que A et C dont : Candidose vaginale récidivante, candidose buccale, néoplasie du col utérin, *Nocardiose*, etc.

Catégorie clinique C : Sérologie VIH positive ainsi que l'une des maladies suivantes : Cachexie (perte pondérale > 10 %) et EF ou diarrhée durant plus de 3 semaines. *Candidose* œsophagienne ; *Coccidiomycose* disséminée (extrapulmonaire) ; *Cryptococcose* extrapulmonaire ; cryptosporidiose avec diarrhée de plus d'un mois ; infection à CMV d'un organe autre que le foie, la rate ou un ganglion lymphatique ; encéphalopathie avec signe de démence interférant avec l'activité quotidienne ; infection à herpès simplex virus causant un ulcère cutanéomuqueux durant plus d'un mois ou causant une bronchite, une pneumonie, une œsophagite ; histoplasmose disséminée ; infection à *Isospora belli* avec diarrhée de plus d'un mois ; leuco-encéphalopathie multifocale progressive ; lymphome du système nerveux central, lymphome non hodgkinien de type B ou indéterminé ; maladie disséminée à mycobactéries non-tuberculeuse ou tuberculeuse ; pneumonie à *Pneumocystis carinii* ; sarcome de Kaposi ; septicémie répétitive à salmonelle ; toxoplasmose cérébrale Chez les enfants de moins de 13 ans Infection grave à au moins deux reprise pendant deux ans dues à *Haemophilus influenzae*, streptococcus pneumoniae ou autre bactérie pyogène ainsi qu'une pneumonie interstitielle lymphoïde ou une hyperplasie lymphoïde pulmonaire.

OBSERVATION

II. OBSERVATION:

Il s'agit d'un cas de lymphome B ganglionnaire à grandes cellules associé au VIH.

Présentation du cas :

Il s'agissait d'un homme D.B âgé de 62 ans ayant consulté dans le service d'oncologie.

Motif de consultation : Il avait consulté pour multiples adénopathies de localisation cervicales, axillaires et inguinales.

Antécédents personnels du patient :

Il était hypertendu connu et sous traitement depuis plus de 10 ans.

Antécédents familiaux : Il n'avait pas d'antécédents familiaux.

Antécédents chirurgicaux : Il a été opéré pour péritonite d'origine médicamenteuse en 1977 en Ouganda.

Histoire de la maladie : Le début de sa maladie remonterait à 2 mois avant la consultation au CHU-POINT G par des prurits au niveau axillaire. Ces prurits étaient associés à des adénopathies devant ce tableau il a été référé au service d'oncologie pour une meilleure prise en charge avec un statut VIH 2 et d'hépatite B connu.

Statuts d'entrée :

A l'admission les constantes étaient :

Taille= 1,80 m ; TA= 18/10mmHg ; T= 36,8°C

Aires ganglionnaires :

Nous avons retrouvé des adénopathies cervicales dont la plus grosse mesure 5x4 cm.

Les adénopathies axillaires gauches mesuraient 5x4cm.

Toutes les adénopathies étaient bilatérales et asymétriques.

Les adénopathies inguinales bilatérales avaient une mesure de 5x2cm.

Examen cardio-pulmonaire :

Nous avons retrouvé un souffle cardiaque systolique au niveau des 3 foyers (aortique, mitral et tricuspideen).

Les poumons étaient libres.

Au niveau de l'abdomen nous avons retrouvés un discret splénomégalie pas d'hépatomégalie. Le reste était souple. Présence de cicatrice de laparotomie.

Son état général était bon et les conjonctifs bien colorés.

D.B était OMS I à ce moment et ne possédait pas de bilan à l'entrée.

Comme hypothèse de diagnostic : LMC, lymphome, comorbidité lymphome et LMC, splénomégalie primitive.

Bilan après les analyses :

- Scanner thoraco-abdomino-pelvien :

Notre sujet avait des multiples adénopathies de localisation sus claviculaires gauches, axillaires bilatérales (axillaire gauche en amas) intra et rétro péritonéales d'allure suspecte et des micronodules pulmonaires droits infra centimétriques d'allure secondaire.

L'aspect à la TDM plaide en faveur d'un processus lymphomateux.

- Echographie DOPPLER cardiaque :

Nous avons observé une hypertrophie homogène du VG et on nous avons noté une bonne fonction systolique du VG.

- Analyses sanguines :

- Numération globulaire

Hématies : 4270000/mm³

Taux d'Hémoglobine: 11g/dl

Taux d'Hématocrite : 33%

VGM : 82 fl

TCMH : 25,4 pg

Plaquettes : 451000/mm³

Notre patient avait une anémie normochrome normocytaire avec présences d'Hématozoaires, le taux des réticulocytes était bas.

Notre patient était VIH-2 positif avec un taux de LT CD4 au moment du diagnostic de cancer à 167cellules/ μ l et une charge virale à 75 copies/MI.

Bilan hépatique : Hépatite B anti HBC était positif et un taux de PSA à 0,7 ng/ml.

L'infection à Helicobacter pylori était revenue négative.

Examen anatomopathologique :

Suite à ces adénopathies multiples une biopsie ganglionnaire a été demandée par l'oncologue.

Macroscopie : Il s'agissait d'une pièce d'adénectomie mesurant 3x2cm de consistance ferme, de coloration blanc grisâtre. La tranche de section était homogène et grisâtre. Toute la pièce était incluse en 2 cassettes.

Microscopie : Nous avons observé une prolifération tumorale faite de nappe de cellules arrondies atypiques avec des mitoses anormales les cellules étaient de taille moyenne à grande. La capsule et les sinus étaient infiltrées. Ailleurs ils s'agissaient des lymphocytes normaux.

Suite à ces observations une étude immunohistochimique a été demandée pour compléter le diagnostic.

Immunohistochimie : Immunohistochimie une forte positivité au CD 20 au fort grossissement (marquage membranaire).

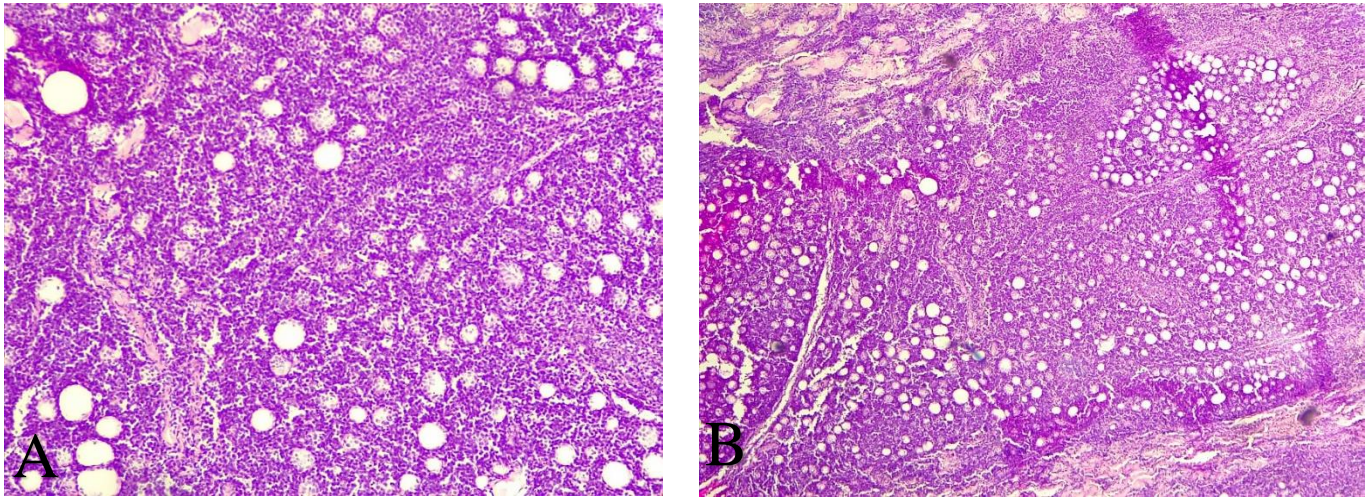


Figure 5: histologie au faible grossissement (Image du service).

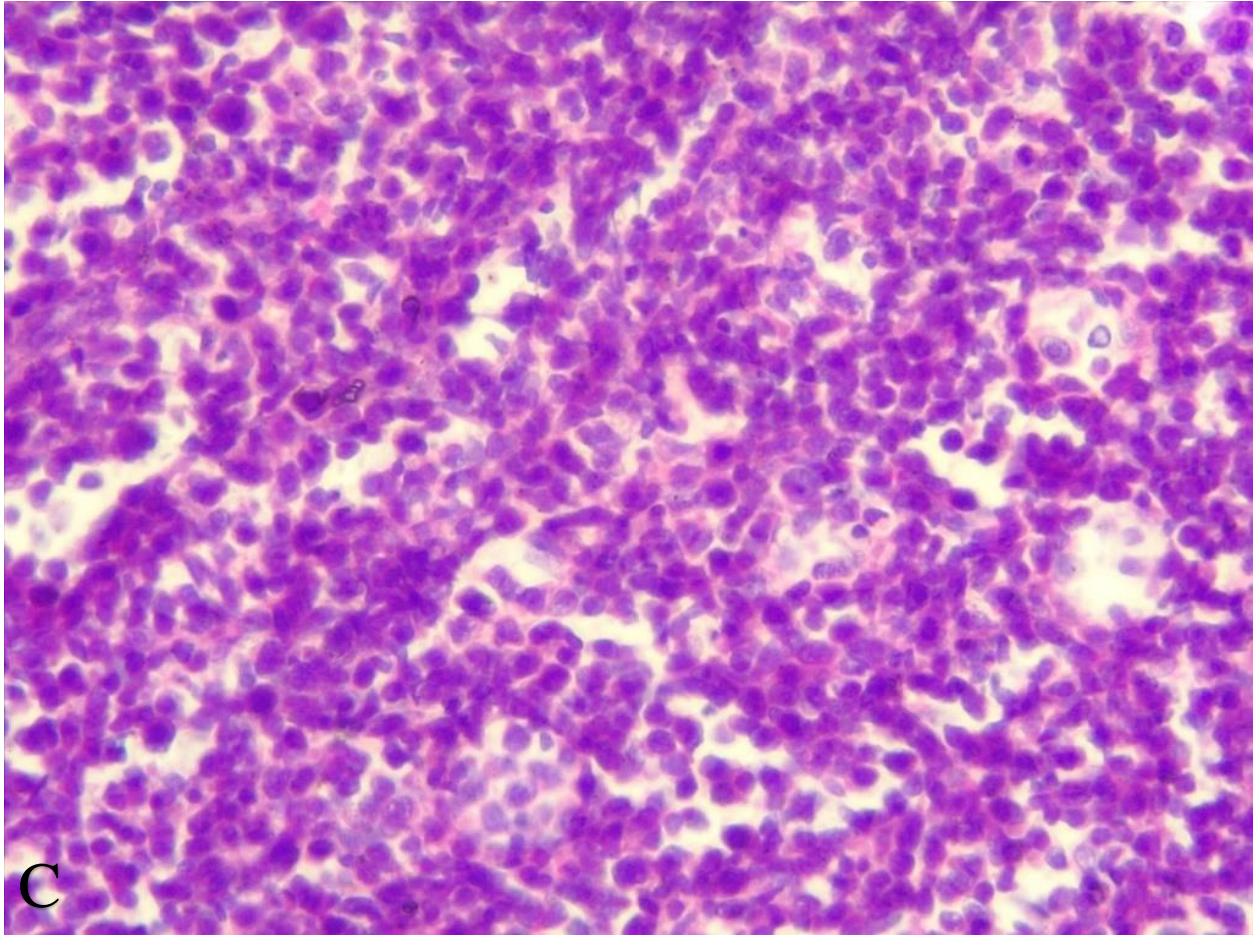


Figure 6: histologie au grossissement moyen (Image du service).

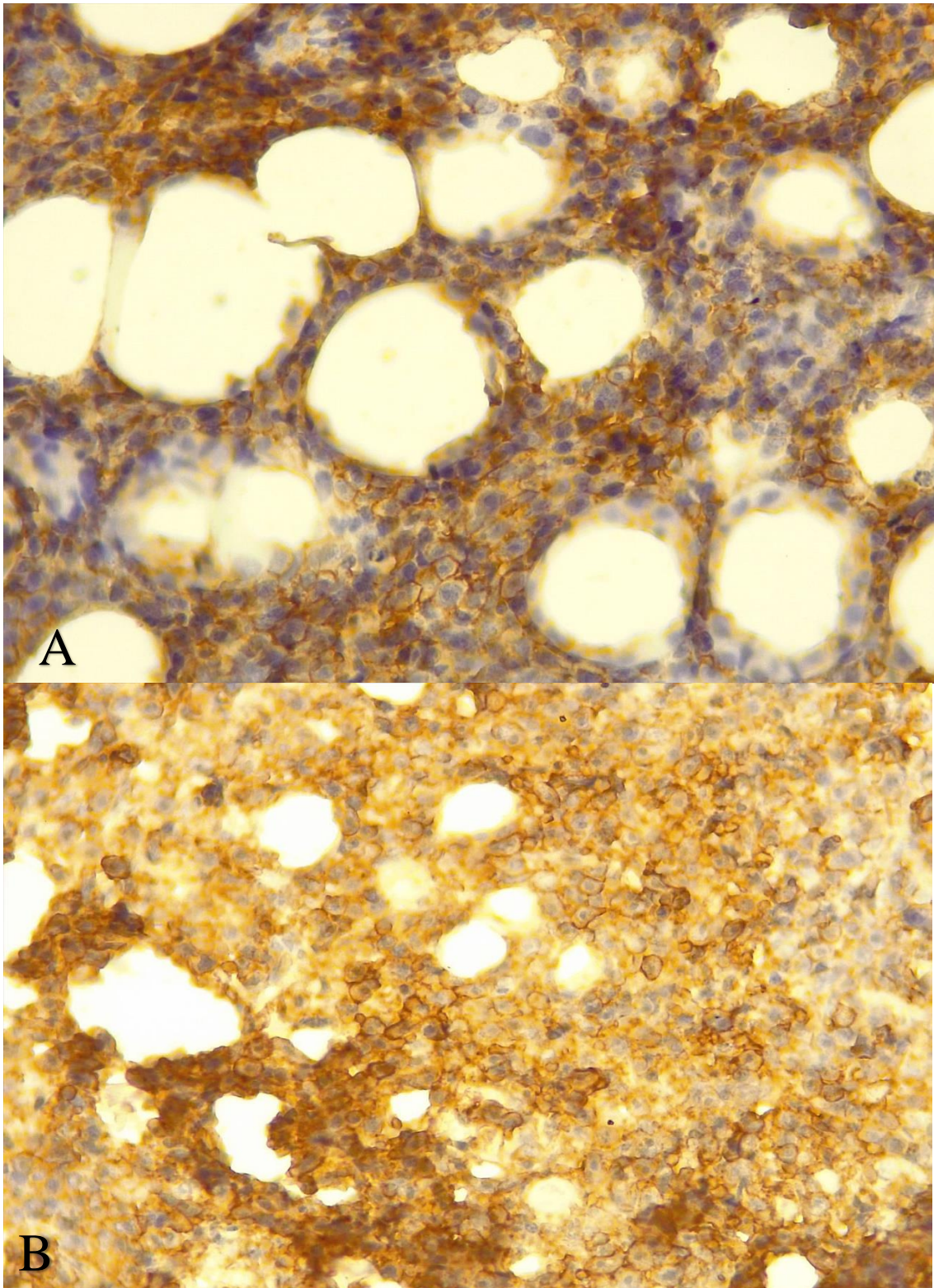


Figure 7 : Image immunohistochimique (A et B) avec une forte positivité au CD 20 au fort grossissement marquage membranaire (Image du service).

COMMENTAIRES ET DISCUSSION

III. Commentaires et discussion :

Dans notre il était question de montrer la relation entre le lymphome de type B et l'infection VIH. Elle nous permis de montrer une association de lymphome diffus à grande cellules B avec une positivité au CD 20 à l'immunohistochimie.

Monsieur D.B âgé de 62 ans était VIH2 positif avec un taux de CD4 à 217 cellules/ μ l, le charge virale a 75 copies /Ml et une co-infection avec le virus de l'hépatite B avec des multiples adénopathies de localisation sus claviculaire gauche, axillaires bilatérales (axillaire gauche en amas).

Dans notre étude l'examen anatomopathologique avait conclu à un lymphome diffus à grande cellules B avec une forte positivité au CD20 à l'immunohistochimie.

Certaines études ont été menées et publiées sur cette relation Ghrabi .A et al en 2018 [18] sur une étude rétrospective de 26 cas sur une période allant de janvier 1995 à décembre 2016 à Tunis montraient dans leurs études 17 cas soit 65pour cent étaient du LNH et 9 cas du LH. Le lymphome diffus à grande cellules B était le plus fréquent. Pour l'ensemble des lymphomes, un stade avancé III ou IV avait été retrouvé parmi la majorité des patients à VIH positif.

CONCLUSION

IV. Conclusion :

Les lymphomes à grandes cellules B sont très fréquents au cours du VIH.

Comparativement à la population générale, les PVVIH ont un risque de cancer nettement plus élevé. Ce risque accru de cancer est expliqué par l'implication de plusieurs facteurs, dont l'immunodépression et les anomalies moléculaires et cytogénétiques secondaires à l'infection par le VIH, l'exposition à l'infection par certains virus oncogènes (HHV8, HPV, EBV, VHB et VHC) et la forte consommation de toxiques (tabac et alcool).

L'objectif de cette étude était de montrer la relation entre l'infection au VIH et le lymphome à grandes cellules B.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

V. Références bibliographiques :

1. Elfatemi H, Znati K, Chbani L, Harmouch T, Bennis S, Amarti A. Les lymphomes : aspects histologiques et immunohistochimiques expérience du service d'Anatomie Pathologique, C.H.U. Hassan II de Fès : à propos de 93 cas. *Annales de Pathologie*. Elsevier Masson 2006 ; 26 : 0242-6498.
2. Isabelle E. Le lymphome, un cancer du sang difficile à diagnostiquer. [En ligne] Disponible : www.Francelymphomeespoire.fr Consulté le 10/12/2014.
3. Ligue Suisse contre le cancer. Lymphome non hodgkinien. [En ligne]. Disponible : www.planetesante.ch Consulté le 02/02/2015.
4. Blasco H. Facteurs pharmacocinétiques et variabilité de réponse aux médicaments utilisés dans le traitement des lymphomes. These Med; Université de Toulouse 2008, p180.
5. Blattner WA. Human retroviruses: their Role in Cancer. *Proceedings of Association of American Physicians* 1999; 111(6): 563-572.
6. Daniel M, Knowles MD. Etiology and Pathogenesis of AIDS-related Non-Hodgkin's Lymphoma. *Hematology/Oncology Clinics* 1996; 10(5): 1081-1109.
7. Lang JM. Infection par les virus de l'immunodéficience humaine et lymphomes malins. *Revue du Praticien* 1992; 42(2): 160-165.
8. Carlos E, Bacchi MD, Maura M, Fernando A, Silvia H, Rabenhort PhD et al. AIDS-related Lymphoma in Brazil: Histopathology, Immunophenotype, and Association with Epstein-Barr Virus. *American Journal of Clinical Pathology* February 1996; 105(2): 230-237.
9. John GM, Leslie ES. HIV-mediated B-Lymphocyte Activation and Lymphomagenesis. *Journal of Clinical Immunology* 1995; 15(2): 61-68.
10. Robert JB, Charles SR. The epidemiology of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas. *Current Opinion in Oncology* 1992; 4 (5): 883-893.

11. Alexandra ML, Anil T, Byron E, William B, Jonathan B, Suraiya R. Low dose methotrexate, bleomycin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine, and dexamethasone with zalcitabine in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related Lymphoma. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 1996; 78(3): 517-526.
12. Boyle MJ, Sewell WA, Milliken ST, Cooper DA, Penny R. HIV and malignancy. *Journal Acquired Immune Deficiency Syndromes* 1993; 6(1): S5-S9.
13. Robert JB, Charles SR. The epidemiology of AIDS-related Neoplasms. *Hematology/Oncology clinics of North America* 1996; 10(5): 997-1110.
14. Tulpule A, Levine A. AIDS-related lymphoma. *Blood Rev* 1999; 13(3): 147-150.
15. Tirelli U, Vaccher E, Zagonel V, Talamini R, Bernardi D, Tavio M et al. CD30 (Ki-1)-positive anaplastic large-cell lymphomas in 13 patients with and 27 patients without human immunodeficiency virus infection: The first comparative clinicopathologic study from a single institution that also includes 80 patients with other human immunodeficiency virus-related systemic lymphomas. *Journal of clinical Oncology* 1995; 13(2): 373-380.
16. Hutchison RE, Berard CW, Shuster JJ, Link MP, Pick TE, Murphy SB. B-cell lineage confers a favorable outcome among children and adolescents with large-cell lymphoma: a Pediatric Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology* August 1995; 13(8): 2023-2032.
17. M.J. Boyle, W. A. Sewell, S.T. Milliken, and al. HIV and Malignancy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 1993; 6(suppl 1): S5-S9
18. Ghrabi A, Ammari A, Berriche S, Aissa K, Fakher H, Harrabi B et al. L'infection par le VIH et lymphomes: étude retrospective de 26 cas. *Revue de médecine interne. Elsevier Masson* june 2018 ; 39(1) : A184.

Résumé :

Introduction : Le lymphome à grandes cellules B associé au VIH est un cancer du sang caractérisé par des proliférations clonales des cellules lymphoïdes B, à un stade de maturation ou de différenciation lymphoïde donné.

Matériel et méthodes : Nous rapportons l'observation d'un patient ayant un lymphome à grandes cellules B. La pièce opératoire (adénectomie) a été fixée au formol à 10%, traitée par la technique standard, colorée par l'hématoxyline et éosine. Une étude immunohistochimique par le CD20.

Observation : il s'agissait d'un homme de 62 ans qui avait consulté pour au CHU-POINT G pour des prurits au niveau axillaire. Ces prurits ont évolué vers des adénopathies devant lesquelles il a été référé au service d'oncologie pour une meilleure prise en charge avec un statut VIH 2 et d'hépatite B connu. A la macroscopie la pièce mesurant 3x2cm de consistance ferme, de coloration blanc grisâtre. La tranche de section était homogène et grisâtre. L'examen histologique et immunohistochimique ont conclu à un lymphome à grandes cellules B. Les cellules étaient fortement positives au CD20. L'évolution de la maladie était défavorable après le diagnostic.

Mots clés : lymphome, grandes cellules B, VIH.