

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE de TLEMCEEN

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département : Biologie.

MEMOIRE Présenté par :

Mme. MOUSSATI SAMIA

Mme. AINA MERIEM

En vue de l'obtention du Diplôme de MASTER 2 Académique.

Spécialité : Génétique

Intitulé : Gestion et Amélioration des Ressources Biologiques

Thème :

**ETUDE DES FACTEURS ASSOCIE AUX RISQUE DE LYMPHOME MALIN NON
HODGKINIEN(LNH)**

Soutenu le 29 /09/2016, devant le jury composé de :

Qualité	Nom	Grade	Université
Présidente :	GAOUAR S.B.S	MCA	Abu-Bakr Belkaid. Tlemcen
Encadreur :	TRIQUI.C	MCB	Abu-Bakr Belkaid. Tlemcen
Examinatrice :	BRAHAMI N	MCB	Abu-Bakr Belkaid. Tlemcen

Dédicace

Aina Meriem

A mes très chers parents

J'ai vécu dans l'admiration de vos grandes personnalités et de ta bonté.

Vous êtes pour moi l'exemple de la réussite et du grand cœur.

Puisse cette mémoire symboliser le fruit de vos longues années de sacrifices consentis pour mes études et mon éducation.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous protège et vous 'accorde meilleure santé et longue vie afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois

A mon marie : Ghouti

Pour m'avoir soutenue tout le long de mes études

A l'âme de mon fils : Mohamed el Bachir

A mes très chères

Frères : Yacine, Zied

Et sœur : Zineb

Et aussi : Abdel Hadi, Amel, Kawther, Imen, Ismail, Ibrahim, Moncif

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je remercie en vous les sœurs et les amies.

J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser vos vœux. Je vous souhaite une vie pleine de joie.

A toute ma belle famille

Belle-mère

Dédicace

Moussati Samia

A mon très cher père J'ai vécu dans l'admiration de vos grandes personnalités et de ta bonté.

Vous êtes pour moi l'exemple de la réussite et du grand cœur.

Puisse cette mémoire symboliser le fruit de vos longues années de sacrifices consentis pour mes études et mon éducation.

Puisse Dieu, le tout puissant, vous protège et vous 'accorde meilleure santé et longue vie afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois

A mon marie : Sidi Mohammed

Pour m'avoir soutenue tout le long de mes études

A mon fils : Mhamed firas

A mes très chères

Frères : Samir, Mohammed

Et sœur : Amina, Moussati

A mon beau-père et ma belle-mère

Vous savez que l'affection et l'amour fraternel que je vous porte sont sans limite. Je remercie en vous les sœurs et les amies.

J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser vos vœux. Je vous souhaite une vie pleine de joie.

A toute ma belle famille

A mes amis(es) et collègues

Nadjet et Halima

A tous les moments qu'on a passé ensemble, à tous nos souvenirs ! Je vous souhaite à tous longue vie pleine de bonheur et de prospérité. Je vous dédie ce travail en témoignage de ma reconnaissance et de mon respect.

Merci pour tous les moments formidables qu'on a partagés.

REMERCIEMENTS

Notre maître et président de mémoire

Professeur MADAME BRAHAMI

Professeur

Au UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMCEN

Vous nous avez fait le grand honneur de bien vouloir accepter la présidence de notre jury de thèse. Veuillez trouver ici, professeur, L'expression de nos sincères remerciements

A notre maître et rapporteur de mémoire

Professeur madame Triqui Chahinez

Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant de nous confier ce travail. Nous vous remercions de votre patience, votre disponibilité, de vos encouragements et de vos précieux conseils dans la réalisation de ce travail.

Votre compétence, votre dynamisme et votre rigueur ont suscité en nous une grande admiration et un profond respect. Vos qualités Professionnelles et humaines nous servent d'exemple.

Veillez croire à l'expression de notre profonde reconnaissance et de notre grand respect.

A notre maître et président de mémoire

Docteur Gaouar souheil Samir

Nous tenions à vous exprimer nos plus sincères remerciements pour avoir accepté de siéger auprès de ce noble jury. Votre présence nous honore. Veuillez trouver ici, professeur, l'expression de notre profond respect.

ABSTRAIT

Introduction : Le lymphome non hodgkinien est un groupe hétérogène des Cancers du système lymphatique.

Les LMNH appartiennent aux lignées B (85%) ou T (15%), Ils font partie des syndromes lympho-prolifératifs

Les LMNH sont représentés par une très grande diversité de tumeurs, ces tumeurs ayant des caractéristiques biologiques différentes basées sur une combinaison de critères génétiques, morphologiques, immunphénotypiques.

Objectif : Trouver le lien entre le lymphome malin non hodgkinien et la prévalence des maladies immunes (allergie, tumeur maligne, diabèteetc.).

Patients et méthodes : Notre étude est portée sur 29 patients atteints de LMNH (Age y compris entre 16 ans et 70ans) au niveau du service d'Hématologie CHU de Tlemcen, ou on a prélevé le sang des patients atteints de LMNH et rassembler des informations d'ordre socio-économique à partir d'un questionnaire.

Résultats : Les résultats de notre étude indiquent que les patients qui avaient une tumeur maligne peut avoir un grande terrain de LMNH, ainsi que pour les patients allergiques mais ils ont une faible possibilité de développer un LMNH.

Par contre aucun patient atteint de LMNH n'avait un diabète.

Conclusion : La tumeur maligne peut être considérée comme facteur de risque de développement de LMNH.

ABSTRACT

Introduction: The lymphoma non-hodgkinien is a very mixed group of Cancers of the lymphatic system. The LMNH belong to the lines B (85%) or T (15%), they are part of the lympho-proliferative syndromes the LMNH are represented by a very great diversity of tumours, these tumours having biological characteristics different based on a combination from genetic, morphological, immunophenotypic criteria.

Objective: To find the link between the malignant lymphoma non-hodgkinien and the prevalence of the immune diseases (allergy, malignant tumor, diabetes etc.).

Patients and methods: Our study is related to 29 patients reached of LMNH (Old including between 16 years and 70 ans) on the level of the service of Hematology CHU de Tlemcen, one took the blood of the patients reached of LMNH and to gather information of a socio-economic nature starting from a questionnaire.

Results: The results of our study indicate that the patients who had a malignant tumour can have large a terrain of LMNH, as for the allergic patients but they have a weak possibility of developing a LMNH. On the other hand no patient reached of LMNH had diabetes. **Conclusion:** The malignant tumour can be considered as risk factor of development of LMNH.

مقدمة

سرطان الغدد الليمفاوية غير هودجكن هو مجموعة غير متجانسة من سرطانات الجهاز اللمفاوي. التي تصيب الخلايا اللمفاوية ب(85%). ت(15%) او الخلايا اللمفاوية القاتلة. سرطان الغدد الليمفاوية غير هودجكن يمثل نهل من قبل مجموعة متنوعة من الأورام، التي لها خصائص بيولوجية مختلفة على أساس مجموعة من المعايير الوراثية والشكلية،

الهدف:

العثور على صلة بين سرطان الغدد الليمفاوية من غير هودجكن و انتشار الأمراض المناعية (الحساسية، والأمراض

الخبثية، ومرض السكري ... الخ).

المرضى والطريقة:

ترتكز دراستنا على 29 مريض مصاب بسرطان الغدد الليمفاوية غير هودجكن (بما في ذلك السن ما بين 16 و70 عاما) في مستشفى جامعة خدمة أمراض الدم تلمسان وأخذ عينات من دم المرضى وجمع المعلومات الخاصة بنمط معيشتهم من خلال الاستبيان.

النتائج:

نتائج دراستنا تشير إلى أن المرضى الذين لديهم ورم خبيث لهم امكانية تطور سرطان الغدد اللمفاوية غير هودجكن، وكذلك لمرضى الحساسية ولكن لديهم إمكانية منخفضة لتطور سرطان الغدد اللمفاوية غير هودجكن.

الخلاصة:

يمكن اعتبار عامل الورم الخبيث عامل خطر في تطور سرطان الغدد الليمفاوية من غير هودجكن.

Abréviation

ADN : acide désoxyribonucléique
AMPK :activated protein kinase
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CDC : Cell Divison Cycle
CDK1 : Cyclin Dépendent Kinase 1
CDK : Cyclin Dépendent Kinase
EBV : Le virus d'Epstein-Barr
HTLV 1 : Human T Lymphotropic Virus 1
LDGCB : lymphome de grande cellule B
LMNH : lymphome malin non-hodgkinien
LNH : lymphome non-hodgkinien
L'ILSG : Institut Libre des Sciences de Gestion Fès
LCP : les lymphomes cérébraux primitifs
MDM2: murine double minute 2
NK: naturel killer
MPF: maturation promoting factor
VHC : le virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine
LKB : Liver kinase B1
L'IGF-1: Insulin-like growth factor-1

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : distribution des lymphomes non hodgkinien (adultes)

Figure 2 : les taux d'incidence des cancers en Algérie (Mesli, 2006).

Figure 3 : le mécanisme d'activation du couple P53 et MDM2(adapté de Shieh et al).

Figure 4 : protocole de l'extraction de l'ADN à partir du sang humain(N.BOUKHATEM.2007).

Figure 5 : La prévalence de pathologies immunes associées au LMNH.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau1 : les facteurs pathologiques associés au LMNH.

Tableau2 : dosage d'ADN.

SOMMAIRE

Résumé

Abstract

Liste des figures

Liste des tableaux

1. Introduction

2. Bibliographie

2.1. LMNH en général

2.2. Définition du LMNH B

2.3. Epidémiologie

2.3.1 Incidence

2.3.1.1 Dans le monde

2.3.1.2 Influence de l'âge

2.3.1.3 Influence de sexe

2.3.1.4 Influence de la race

2.3.2 Critères de distribution des différents sous-types histologiques

2.3.2.1 Critères géographiques

2.3.2.2 Selon la localisation

2.3.3 Déficits immunitaires liés à une pathologie auto-immune

2.3.4 Régime alimentaire

2.3.5 Données anthropomorphiques et activité physique

2.3.6 Tabac et alcool

2.3.7 Les drogue

2.3.8 Les médicaments

2.3.8.1 Les traitements immunosuppresseurs

2.3.8.2 Autres médicaments

2.3.9 Environnement

2.3.9.1 Les pesticides

2.3.9.2 Pollution industrielle et utilisation de produits chimiques

2.3.9.3 Activité professionnelle

2.3.9.4 Exposition aux radiations

2.3.9.4.1 Radiations ionisantes

2.3.9.4.2 Radiations ultraviolettes (UV)

2.3.10 susceptibilités génétiques

2.3.11 Les gènes qui contrôlent le cycle cellulaire

2.3.12 MDM2 en bref

3. Matériel et méthode

3.1 La Population étudiée

3.2 Protocole d'extraction d'ADN

3.3 Méthode d'extraction d'ADN

3.4 Evaluation de la qualité et de la quantité de l'ADN extrait

3.5 Dosage de l'ADN

3.6. Etude statistique

4. Résultat et l'interprétation

5. Discussion

6. Conclusion et Perspectives

7. Références bibliographique

I. Introduction :

Le lymphome non hodgkinien est un groupe hétérogène des Cancers du système lymphatique (Antoin, 2006), ces tumeurs ayant des caractéristiques biologiques différentes basées sur une combinaison de critères morphologiques, immunphénotypiques, génétiques et cliniques (Hardivilliers, 2006).

Le lymphome non Hodgkinien se développe aux dépens des cellules lymphocytaires B ou T, rarement à partir des cellules naturel killer (NK) (Jaffe et al. 1999), mais environ 95% des lymphomes sont du type B (Rbeyron, 2007). Le lymphome diffus a grandes cellules B (LDGCB) est la forme non hodgkinien la plus courante (Mesli, 2006) ; il représente plus de 50% des lymphomes de haut grade de malignité (Bouabdallah et Gastaut, 2005), de localisation ganglionnaire ou extraganglionnaires : tube digestif, testicules, thyroïde, peau, seins, os ou cerveau. Le premier symptôme du LDGCB est souvent une excroissance rapide indolore, voire douloureuse, apparaissant au niveau du cou, des aisselles ou de l'aîne (Bouabdallah et Gastaut, 2005).

L'incidence des lymphomes malins non hodgkiniens n'a cessé d'augmenter ces dernières années, ils progressent de 10 à 20% tous les 5 ans (Sylvian, 2007) surtout dans les pays développés ou il occupe le 6eme rang des cancers les plus répandus (Hardivilliers, 2006). Aux Etats-Unis (54 370 nouveaux cas et 19 410 morts en 2004) (Muller et al, 2005). En Afrique, les données sont difficiles à obtenir du fait de la faible médicalisation, des difficultés de diagnostic et d'obtention des données épidémiologiques. Cependant, mis à part le lymphome de Burkitt, les lymphomes sont assez rares en Afrique ; en Cote d'Ivoire, Guinée, Gambie et au Mali, l'incidence est de 2,3 à 3 cas pour 100000 par an (Muller et al. 2005). En Algérie L'incidence moyenne de LMNH est de 5/100000 habitats (Mesli, 2006).

Les causes exactes des LMNH restent inconnues. Plusieurs facteurs de risque susceptibles de favoriser la survenue d'un lymphome malin non hodgkinien ont été identifiés. Ainsi, certaines formes de LMNH ont plus de risque de se développer chez les personnes qui ont été contaminées par le virus Epstein-Barr qui provoque la mononucléose. Les personnes qui ont été exposées à des produits Chimiques tels que les pesticides, les solvants ou les engrais présentent également, d'après certaines études, plus de risques de développer un LMNH. Toutefois, la preuve de l'existence d'un lien direct entre la survenue de la maladie et ces facteurs de risque n'a toujours pas été formellement démontrée. En revanche, il est établi que les LMNH sont plus fréquents chez les personnes présentant un déficit de leur système immunitaire. Cela concerne notamment les patients atteints de maladie auto-immune ou qui

sont immunodéprimés (À cause d'une infection par le virus du sida ou parce qu'on leur a prescrit un traitement Immunodépresseur pour prévenir le risque de rejet à la suite d'une greffe d'organe). Même si le risque est faible, on remarque également une proportion légèrement supérieure de LMNH chez les personnes dont un membre de leur famille a déjà été atteint par cette maladie. En outre il existe des facteurs environnementaux (alimentation, tabac et l'alcool, teintures et cheveux, allergie, exposition solaire (Hardivilliers, 2006).

Le paradigme de p53 - Mdm2 est élargi pour inclure presque tous les systèmes biologiques cellulaires - du développement, au contrôle de la croissance et la mort cellulaire programmée. L'affaire entre Mdm2 et p53 est étroitement contrôlé par un ensemble complexe de modifications post-traductionnelles La protéine P53 occupe un rôle central dans le contrôle du cycle cellulaire ainsi que dans la régulation de l'apoptose. et dont il est lui-même contrôlé par le MDM2, qui se lie à p53 et régule ses fonctions. L'amplification du gène MDM2 a été trouvée dans un tiers des sarcomes humains et l'expression différentielle du gène MDM2 en relation avec le statut de récepteur d'œstrogène a récemment été trouvée dans les lignées cellulaires de cancer du sein humain (Quesnel, C. Preudhomme et al 2014).

Le but de notre travail c'est rechercher les facteurs de risques de LMNH dans l'ouest Algérien, et d'essayer de déterminer le facteur le plus important dans notre étude.

Cette étude est subdivisée en deux parties :

- Etude génétique
- Etude statistique

II. BIBLIOGRAPHIE

Définition du lymphome malin non hodgkinien

Le lymphome malin non hodgkinien n'est pas une maladie isolée. Il constitue un groupe de cancers qui ont en commun de se développer à partir du système lymphatique, il survient habituellement au sein des ganglions lymphatiques, la rate, la moelle osseuse. Mais ils peuvent survenir également dans pratiquement tous les tissus. Les localisations extra ganglionnaires les plus fréquentes sont : le tube digestif (estomac, intestin grêle), la cavité buccale et le pharynx, la peau, le système nerveux central, les testicules (Antoin, 2006) ; Il se développe quand une erreur survient au niveau de la fabrication des lymphocytes, conduisant à la production de cellules anormales.

La malignité des LNH est définie par leur monoclonalité : toutes les cellules de la prolifération dérivent par mitoses successives d'une seule cellule lymphoïde dans laquelle est survenue l'évènement oncogène initial. Néanmoins, cette malignité cellulaire s'exprime d'une manière très hétérogène sur le plan clinique, avec une évolutivité clinique tantôt très modérée (Lymphomes dites « indolents »), parfois plus élevée Lymphomes dites (Lymphomes dites « agressifs ») (Najman et al., 1994).

Au cours de leur développement les lymphocytes vont traverser plusieurs étapes à risque de transformation maligne. Une importante instabilité génétique accompagne les étapes de réarrangement V(D) J au niveau de la moelle osseuse (pour les lymphocytes B) ou du thymus (pour les lymphocytes) mais aussi les étapes d'hypermutation somatique et de la commutation isotopique pour les lymphocytes B au cours de la maturation d'affinité dans le centre germinatif. Les Précurseurs lymphoïdes ainsi que les lymphocytes matures au moment du contact avec l'antigène sont aussi soumis à une intense prolifération cellulaire (expansion clonale).

L'homéostasie lymphocytaire implique donc un contrôle très précis des mécanismes régulant le cycle cellulaire et l'apoptose (Chatenoud et Bach, 2008).

Tous les phénomènes qui contribuent à augmenter la prolifération lymphocytaire de manière soutenue dans le temps ou qui interfèrent avec le processus de réparation de l'ADN, entraînent par conséquent un risque accru de transformation maligne (Chatenoud et Bach, 2008).

Epidémiologie

Incidence :

Dans le monde :

Les lymphomes non hodgkiniens constituent un groupe très varié de néoplasmes. A l'exclusion des types qui se manifestent généralement sous forme de leucémies plutôt que sous forme d'agrégats cellulaires simples ou multiples, on compte environ 287 000 cas de lymphomes non hodgkiniens dans le monde chaque année.

Le nombre d'hommes touchés est plus élevé que le nombre de femmes (17,1 cas pour 100 000 hommes contre 11,2 cas pour 100 000 femmes aux Etats-Unis) et l'incidence augmente avec l'âge. Géographiquement ; c'est dans les pays développés que les lymphomes non hodgkiniens sont les plus courants (52 % du nombre total de cas dans le monde, septième cancer le plus fréquent dans les pays les plus développés), bien qu'on trouve des zones d'incidence modérée à élevée dans certains pays du Moyen-Orient (Arabie Saoudite, Israël) et dans certaines régions d'Afrique (Maroc, l'âge moyen est de 51 ans avec une sex-ratio de 1.6 à Prédominance masculine, il est estimé que 66% des cas de LNH sont diagnostiqués à un stade avancé III ou IV (selon la classification Ann Arbor), en a Ceci est dû à l'incidence élevée du lymphome de Burkitt, sous-type agressif de lymphome non hodgkinien, en particulier chez l'enfant en Afrique tropicale. Les taux de lymphome de Burkitt sont aussi élevés en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Les taux d'incidence de lymphome non hodgkinien ont augmenté de façon spectaculaire au cours des 20 dernières années, en particulier dans les pays développés, y compris en Europe occidentale, en Amérique du Nord et en Australie. Ceci pourrait s'expliquer en partie par un meilleur diagnostic ou par le changement des systèmes de classification. Cependant, ces considérations ensemble n'expliquent pas l'ampleur de L'augmentation. De même, le fait que le lymphome non hodgkinien soit une complication du SIDA (observée dans 5 à 10 % des cas de SIDA dans les pays en développement) n'explique pas complètement la tendance à l'augmentation. A l'inverse de l'incidence, les taux de mortalité ont globalement diminué, grâce à une amélioration du traitement.

Influence de l'âge :

L'âge médian est de 63 ans chez l'homme et de 65 ans chez la femme. Les lymphomes agressifs sont la forme la plus fréquente au de la de 15 ans et plus de la moitié des lymphomes chez les Patients de plus de 65 ans sont des lymphomes diffus a grandes cellules (Bosly et Coiffier, 1997).

Les LMNH sont assez rares chez les enfants sauf en cas d'immunodéficience congénitale, 1% des cas diagnostiques en 2001 été chez des enfants de moins de 15 ans (Grulich et Vajdic, 2005).

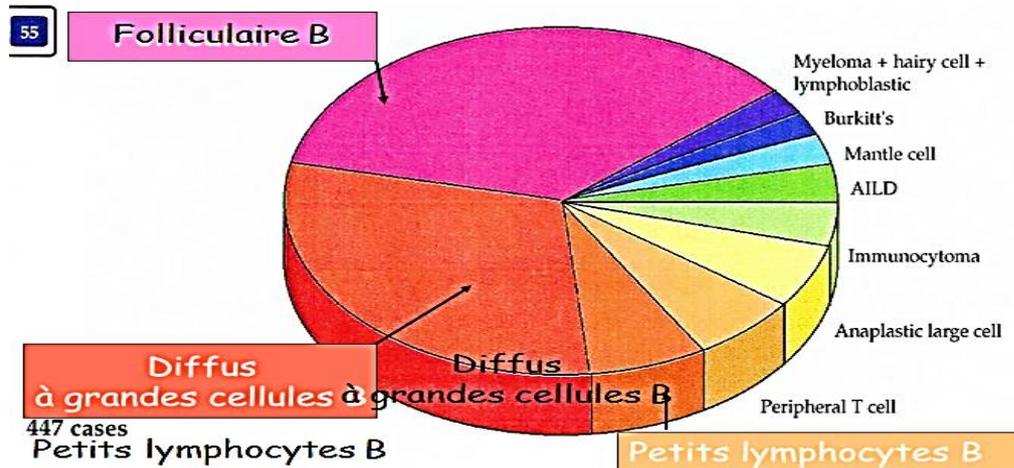


Figure 1 : distribution des lymphomes non hodgkinien (adultes)

Influence du sexe :

Les LMNH sont plus fréquents chez l'homme que chez la femme dans les pays développés. Une prédominance particulièrement importante des hommes est notée chez les patients de plus de 20 ans aux Etats-Unis et en Europe. En Australie, en 2001, l'incidence fut de 16,1 pour 100 000 hommes et de 11,3 pour 100 000 femmes. Le taux de mortalité fut particulièrement haut avec 6,3

De ces pour 100 000 hommes et 4,4 de ces pour 100 000 femmes (Grulich et Vajdic, 2005).

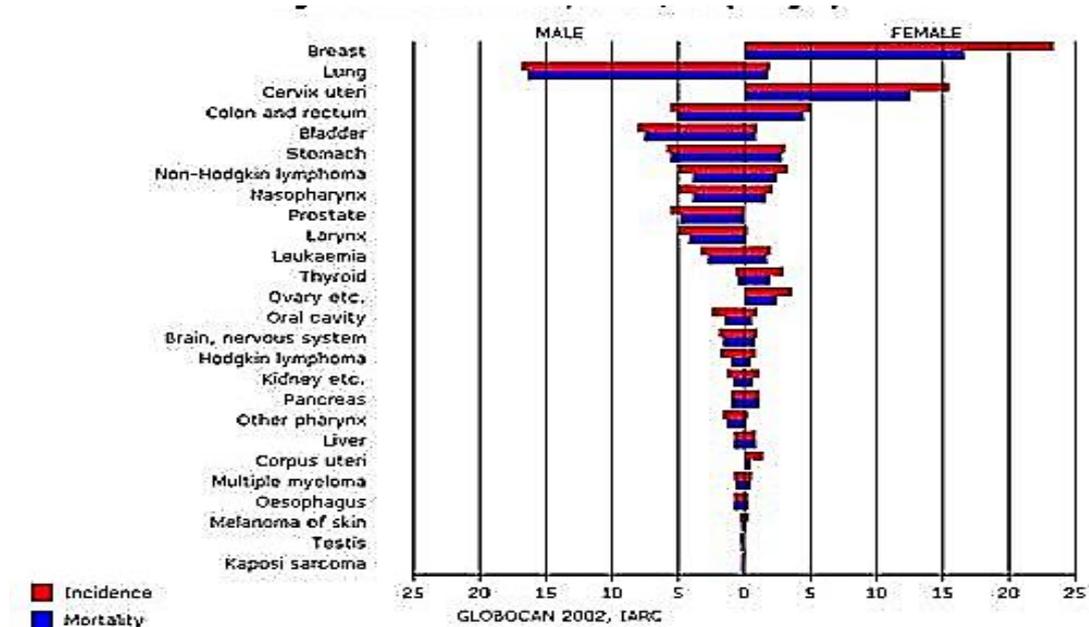


Figure 2 : les taux d'incidence des cancers en Algérie (Mesli, 2006).

Influence de la race :

Les LMNH sont plus fréquents chez les personnes blanches que chez les personnes noires (Muller et al., 2005 ; Hardivilliers, 2007). Entre 1978 et 1995, l'incidence (pour 100 000 personnes par an) fut de 17,1 pour les hommes blancs et de 11,5 pour les femmes blanches alors qu'elle fut de 12,6 pour les hommes noirs et de 7,4 pour les femmes noires.

Au final, l'incidence totale est 40 à 70% plus forte chez les Blancs que chez les Noirs. Seuls les lymphomes T périphériques sont plus fréquents chez les Noirs que chez les Blancs (Muller et al., 2005).

Critères de distribution des différents sous-types histologiques

1/Critères géographiques :

Selon une étude de l'ILSG :

- les LMNH folliculaires sont plus fréquents en Amérique du Nord, à Londres et à Cape Town en Afrique du Sud
- les LMNH T périphériques sont plus fréquents à Londres, Cape Town et Hong-Kong
- les LMNH à grandes cellules B du médiastin et les LMNH du manteau sont plus fréquents en Suisse. (Chatenoud et Bach, 2008).

Selon la localisation :

Dans la plupart des cas, les LMNH sont de localisation ganglionnaire. Vingt à 30 % sont primitivement extra ganglionnaires.

En valeur absolue, le nombre de lymphomes ganglionnaires est donc plus important.

Pourtant, en nombre de cas, l'augmentation des lymphomes non hodgkiniens (LNH) extra ganglionnaires semble plus rapide. Il s'agit probablement d'un artefact lié aux progrès du diagnostic histologique. (Chatenoud et Bach, 2008)

Les localisations extra ganglionnaires les plus fréquentes sont l'estomac, la peau, l'intestin grêle et le système nerveux central.

L'élévation de l'incidence est maximale pour les lymphomes cérébraux primitifs (LCP), chiffrée à 244 % entre 1974 et 1988. Ce phénomène trouve son explication dans la plus grande fréquence des lymphomes cérébraux primitifs chez les patients sidéens. (Chatenoud et Bach, 2008)

Déficits immunitaires liés à une pathologie auto-immune :

De nombreuses pathologies auto-immunes peuvent engendrer un déficit immunitaire : polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Gougerot-Sjögren, lupus érythémateux disséminé, thyroïdite de Hashimoto, maladie cœliaque, sarcoïdose, maladie de Crohn...

Dans toutes ces pathologies, le risque de développer un LMNH est accru par rapport à la population générale. De surcroît, il faut y ajouter celui engendré par les traitements immunosuppresseurs qui peuvent être nécessaires pour contrôler ces maladies (Hardivilliers, 2007) .

Infections virales :

Il est aujourd'hui clairement établi que des virus peuvent être impliqués dans la carcinogénèse des tumeurs solides et des cancers hématologiques.

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) et le HTLV 1 (Human T Lymphotropic

Virus 1) sont respectivement associés aux lymphomes de Burkitt et aux lymphomes T leucémiques. Ils partagent deux caractéristiques, qui semblent nécessaires à la lymphomogénèse :

- leur lymphotropisme

- leur faculté d'intégrer leur génome viral dans le génome cellulaire aboutissant à la latence virale. (Mueller., BLAY J.Y et al . , 2000)

De nombreuses études sont actuellement en cours afin d'incriminer d'autres agents viraux dans la genèse tumorale.

Hépatite C

Un à 2 % de la population générale est infecté par le virus de l'hépatite C (VHC). Ce virus, à la fois hépatotrope et lymphotrope, a déjà été associé à des manifestations auto-immunes dont les cryoglobulinémies mixtes de type II et la macroglobulinémie de Waldenstrom, (FERRI C., SANSONNO D., et al ,1999)

Récemment, plusieurs auteurs ont accordé un rôle au VHC dans la genèse de lymphomes.

L'infection peut engendrer une stimulation chronique du système immunitaire, une prolifération d'abord poly- puis monoclonale de lymphocytes, et enfin évoluer vers un syndrome lymphoprolifératifs de phénotype B. (Sanchez-Sitjes L., Zignego. Al. 2000)

VIH et SIDA :

Le risque de LMNH est nettement plus élevé chez les patients séropositifs pour le VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine) que dans la population générale. (Henry-Amar M., 2001)

Depuis le début des années 1980, date de début de l'épidémie de SIDA (Syndrome d'Immunodéficience Acquise), l'incidence des lymphomes a augmenté de façon dramatique. Le risque de développer un lymphome pour un patient sidéen est de 165 à 191 fois plus élevé que dans la population générale d'âge équivalent, estimé à 1 % par an. (LAYEFSKY M.E. et al 1999.)

L'âge moyen de survenue se situe entre 30 et 39 ans, ce qui correspond à la répartition par âge du SIDA, contrairement à la population générale où le pic de fréquence se situe entre 55 et 60 ans.

L'impact de l'épidémie est surtout flagrant aux Etats-Unis, dans la population homosexuelle masculine. Par exemple, dans l'Etat de New-York, l'incidence est passée de 12,3 à 31,8/ 100.000 habitants / an entre 1980 et 1984. (REYNOLDS P., 1995)

La fréquence est telle, que la survenue d'un LNH est considérée comme un critère diagnostique de passage en phase de SIDA avéré, au même titre que les infections opportunistes. (BERAL V., 1997)

Les lymphomes représentent actuellement la deuxième cause de mortalité dans cette population à risque, juste après le sarcome de Kaposi. Parallèlement, l'incidence du sarcome de Kaposi n'a pas augmenté.

Depuis l'augmentation de l'efficacité des anti-rétroviraux et, plus précisément, depuis l'avènement de la trithérapie, la survie des sidéens a considérablement progressé. Le risque de LMNH a parallèlement augmenté, d'autant plus que l'immunodéficience reste souvent très profonde malgré le traitement. (Henry-Amar .M ., 2000)

Les lymphomes du SIDA ont plusieurs caractéristiques :

- les localisations extraganglionnaires sont fréquentes et représentent 2/3 des cas (localisations neuro-méningées, digestives, médullaires, u niveau des séreuses)
- ce sont des LMNH de haut grade de malignité : 30 à 40 % de LNH de type Burkitt ou *Burkitt-like*, 20 à 30 % de LNH à grandes cellules ou immunoblastiques avec ou sans différenciation plasmocytaire
- dans la plupart des cas, les cellules lymphomateuses sont de phénotype B. L'épidémie de SIDA joue donc un rôle considérable dans l'augmentation d'incidence des lymphomes dans la population sidéenne. Elle en est probablement à elle seule, responsable. (GAIL M.H., PLUDA J.M., RABKIN C.S. et al.2001)

Régime alimentaire :

Il a été démontré que les populations ayant un niveau de vie élevé ont un risque plus important un LNH, ceci est en relation avec une forte consommation de graisses et de calories. Une étude menée dans 15 pays développés a démontré une relation significative entre le taux de mortalité par lymphomes et la consommation de protéines animales, risque d'autant plus élevé qu'il s'agit de protéines d'origine bovine (Hardivilliers, 2007).

Une étude menée dans le nord-est de l'Italie montre que le risque d'avoir un LNH est augmenter lors d'une forte consommation de foie, de lait, de beurre et d'huiles (surtout les huiles polyinsaturées) et légèrement augmenter lors d'une consommation de produits sales (salami, saucisses) et de margarine mais ces résultats n'ont pas été retrouvés dans une autre étude italienne. Pour les pâtes et le pain (en particulier le pain complet), la première étude italienne rapporte une diminution du risque de lymphome non hodgkinien lors d'une forte consommation de ces aliments alors que la seconde rapporte une augmentation du risque de LMNH lors d'une forte consommation de pâtes et de riz (Talamini et al., 2006).

De plus, une étude menée en Suède et au Danemark démontré que le risque de LMNH est augmenté lors de la consommation de produits laitiers et plus particulièrement pour le lymphome diffus a grandes cellules B et la leucémie lymphocytaire chronique. De même, il y a une association significative et indépendante entre la consommation de viandes frites, en particulier de viandes rouges, et les lymphomes en général et plus particulièrement avec le lymphome diffus à grandes cellules B et les lymphomes folliculaires. Le café, quant à lui, est significativement associé au lymphome diffus a grandes cellules B contrairement au the qui n'est associé a aucun type de lymphome (Chang et al. 2005).

Enfin, pour les fruits et légumes, toutes les études rapportent une diminution du risque de LMNH lors d'une forte consommation de ces aliments, en particulier pour les carottes et les légumes verts.

Cependant, pour certaines études, le sexe du patient n'a pas d'influence sur cette diminution alors que dans une étude, les résultats sont assez surprenant : on observe une diminution du risque de LMNH, en particulier pour le lymphome diffus à grandes cellules B, lors de consommation de fruits et de légumes chez les femmes mais pas chez les hommes ; en revanche, les hommes présentent une diminution du risque de LMNH lors de consommation de jus de citron, ce qui ne se retrouve pas chez les femmes. Cette dernière étude est la seule présentant une association entre certains aliments et certains types de lymphomes et devra être confirmée par d'autres études ultérieures (Talamini et al. 2006 ; Chang et al. 2005).

Plusieurs hypothèses sont avancées quant aux mécanismes d'action. Le régime alimentaire pourrait tout d'abord contenir des agents carcinogènes ou leurs précurseurs entraînant une altération de l'ADN et donc une altération de l'immunité. De plus, les graisses contenues dans le régime alimentaire pourraient également avoir une influence sur la composition en phospholipides de la membrane des cellules et en particulier des cellules immunitaires, altérant alors la fonction immunitaire (Davis, 1992). Enfin, une autre étude suggère que certains aliments comme les pâtes et le riz stimulent la sécrétion d'insuline et d'IGF (insuline-like growth factor), cette dernière ayant une activité mitogène *in vitro* sur certaines cellules humaines issues de lymphome de Burkitt ainsi qu'une activité de stimulation de prolifération de cellules issues de leucémie lymphocytaire aigue B et T (Talamini et al., 2006).

Données anthropomorphiques et activité physique :

Dans l'étude menée par (Cerhan et al., 2005), la taille semble être faiblement mais significativement liée au risque de LMNH et plus particulièrement avec le lymphome folliculaire. Pour ce qui est du poids et de l'indice corporel (exprime en kg/m²), ils ne sont pas associés aux LMNH en général, mais seulement au lymphome diffus ce qui va à l'encontre d'une étude suédoise où l'obésité apparaît comme un facteur de risque pour l'ensemble des LMNH. Dans d'autres études enfin, il n'y a pas d'association entre l'index de masse corporel et le risque de LMNH (Bosetti et al., 2005).

L'activité physique non professionnelle, quant à elle, est inversement liée au risque de LMNH contrairement à l'activité physique professionnelle qui n'est pas liée au risque de lymphome (Bosetti et al., 2005).

Tabac et alcool

De nombreuses études épidémiologiques ont suggère une association entre alcool, tabac et LMNH alors que d'autres l'ont démentie. Dans une récente étude rétrospective menée en Grande- Bretagne, Willet et al. N'ont pas trouvé d'association entre les LMNH et le tabac (type de tabac, fréquence de consommation, date de début de consommation) ni avec l'alcool (type d'alcool, fréquence de consommation). Cependant, ils pensent que l'on ne peut complètement écarte cette association et qu'il faudrait mener de plus amples investigations pour les formes rares de lymphomes (Wilett et al., 2004). De plus, après classification par types de lymphome, il apparait que le risque de LMNH est significativement lie aux lymphomes folliculaires, en particulier pour les fumeurs réguliers mais également avec les lymphomes B de haut grade et certains lymphomes T (Morton, 2005 ; Talamini, 2005).

Pour l'alcool, un certain nombre d'études rapportent un effet protecteur de l'alcool en particulier du vin mais ces études restent équivoques pour le type d'alcool consomme ainsi que pour la fréquence et la quantité. Plus récemment, une analyse de 9 études menées aux Etats-Unis, en Bretagne, en Suède, en Italie et en Allemagne, retrouve cet effet protecteur de l'alcool (Nieters, 2006).

Les drogues :

La consommation de drogue parentale influence de façon positive le risque de cancer chez l'enfant : la consommation de marijuana par l'un des parents augmente le risque de leucémie lymphoblastique sévère chez l'enfant, risque d'autant plus élevé que les deux parents sont consommateurs (Lightfoot, et Roman, 2004).

Les médicaments :

Les antidiabétiques

La metformineoraux (commercialisée sous les noms de Glucophage, Stagid et leurs génériques) est un antidiabétique oral de la famille des biguanides normoglycémiants utilisé dans le traitement du diabète de type 2, semblent influencer de manière divergente la survenue de LMNH

Les traitements immunosuppresseurs :

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

La proportion de patients développant un lymphome est de 13% suite à une transplantation cardiaque et de 33% suite à une transplantation cœur poumon. Le risque est multiplié par 20 à 60 lors d'une transplantation rénale et par 120 à 200 lors d'une transplantation cardiaque (Grulich et Vajdic, 2005 ; Muller et al., 2005 ; Ekstrom-Smedby, 2006), cette différence s'expliquant par l'utilisation de doses immunosuppressives plus fortes lors des transplantations cardiaques (Grulich et Vajdic, 2005).

Le risque semble le plus important dans l'année qui suit la transplantation puis semble se stabiliser pour les années suivantes. Deux hypothèses sont avancées quant aux mécanismes d'action (Muller et al., 2005) :

- Le niveau d'immunosuppression est important et il y a une diminution de la surveillance immunitaire à l'encontre de virus oncogènes et des modifications de la cellule-hôte.

- Il y a une forte stimulation antigénique du système immunitaire suite à la greffe avec un risque de prolifération de cellules anormales.

Les lymphomes associés aux transplantations d'organes ressemblent fortement aux lymphomes associés au SIDA : environ 90% des cas sont des lymphomes B très agressifs avec 70% de lymphomes extranodaux et 20 à 50% des cas atteignent le cerveau. Les lymphomes B sont en majorité associés avec le virus d'Epstein-Barr alors que les lymphomes T y sont très rarement associés (Grulich et Vajdic, 2005, Gandhi et Khanna, 2005).

Autres médicaments :

L'aspirine, certains antalgiques, certains antibiotiques (pénicilline, ampicilline, tétracyclines) ou tranquillisants (Valium) lorsque la durée d'administration dépasse 2 mois mais également des digitaliques et des corticoïdes (cortisone, prednisone) (Hardivilliers, 2007).

Plus récemment, certaines n'ont trouvé aucune association entre ces médicaments et le risque de

LMNH alors que d'autres démontrent une association entre les deux lors d'une prise journalière.

Cependant, dans de nombreux cas, il est difficile de déterminer si c'est le médicament ou la maladie qui a un rôle dans la lymphomogénèse (Ekstrom-Smedby, 2006).

De plus, les données concernant les facteurs de reproduction chez les femmes diffèrent d'une étude à l'autre. Dans deux études, les femmes ayant un traitement oestroprogestatif substitutif durant plus de 1 à 5 ans présentent une augmentation du risque de LMNH, en particulier pour le lymphome folliculaire nodal (Cerhan et al., 2002) alors que c'est un facteur de protection, tout comme les traitements lactosuppresseurs, face aux LMNH de moyen et de

haut grade dans une autre étude (Nelson et al., 2001). Dans une dernière étude, ces traitements hormonaux ne sont pas associés au risque de LMNH chez la femme (Beiderbeck, 2003).

Enfin, de récentes études suggèrent une association inverse entre les grossesses, la parité (nombre de grossesses) et le risque de LMNH (Cerhan, 2002a). L'association inverse entre la grossesse, l'utilisation d'œstrogènes et le risque de LMNH est biologiquement possible puisque les traitements hormonaux permettent une diminution de la sécrétion d'interleukine 6 ; cette Interleukine est une cytokine intervenant dans la différenciation et la croissance des cellules lymphoïdes et qui a un rôle important dans le développement des lymphomes de moyen et de haut grade (Zheng et al., 2004c).

Environnement

Les pesticides

Entre 1942, date de découverte des phenoxy herbicides, et 1990, l'incidence des LMNH n'a cessé de croître (augmentation de près de 50%) ; en parallèle, l'utilisation de ces herbicides a été multipliée par quatre. Ces substances pourraient donc être en partie responsables de cette augmentation (Hardivilliers, 2007).

Les études sur les pesticides présentent de nombreuses divergences. Une partie des études réalisées prouvent qu'il existe une relation entre l'exposition aux phenoxy herbicides (auxquels appartient l'acide 2,4 dichlorophenoxyacétique), aux thiazines, aux fongicides et les LMNH (Muller et al., 2005). Le risque est d'autant plus élevé si l'agriculteur traite ses pâtures plus de 21 jours par an, que la surface traitée est grande et qu'il ne porte pas de tenue de protection. En revanche, une étude plus récente démontré qu'il n'existe pas de relation entre le risque de LMNH et l'utilisation d'herbicides (en particulier de l'acide 2,4-dichlorophenoxyacétique) par des particuliers ; cela s'expliquerait par le fait que les doses utilisées et les fréquences d'application sont plus faibles que celles utilisées dans l'agriculture. De même, Pearce et Benthamite ont mené des études similaires en Nouvelle Zélande et n'ont pas trouvé d'association entre l'exposition aux herbicides et les LMNH (Hardivilliers, 2007).

Pollution industrielle et utilisation de produits chimiques

Une étude rétrospective étudia les effets de l'émission de dioxines par un incinérateur sur la population alentours. Entre 1980 et 1995, l'incidence des LMNH dans la population étudiée est de 14,9/100 000 alors qu'à l'époque cette incidence dans la population générale est deux fois moins élevée à 7,8/100 000.entre 1985 et 1995, le risque de développer un LMNH est 1,3 fois plus élevé dans la population peu exposée, 1,0 fois plus élevé dans la population

moyennement exposée et 2,3 fois plus élevée dans la population la plus exposée. Dans cette étude, la prise en compte des caractéristiques

Socioéconomiques (éducation, classe sociale, travail, caractéristiques du logement) ne modifie pas les résultats (Floret et al. 2003).

Une autre étude a été menée sur les effets des émissions des incinérateurs sur la santé humaine. Les incinérateurs rejettent dans l'atmosphère différents composés chimiques comme des métaux lourds (cadmium, arsenic, chrome, cobalt, manganèse, par exemple) ainsi que d'autres substances chimiques comme du dioxyde de nitrogène, du monoxyde de carbone, des hydrocarbures poly aromatiques, des arômes polycycliques et des dioxines.

Les études menées en France et en Grande-Bretagne rapportent une association significative entre la résidence à proximité d'un incinérateur et les LMNH. Cependant, ces études sont réalisées sur des petites populations et il peut y avoir intervention d'autres paramètres comme le statut socio-économique, les habitudes alimentaires, la profession qui n'ont pas été pris en

compte. Il est donc nécessaire de mener de nouvelles études prenant en compte tous ces paramètres avant de conclure définitivement sur la relation entre l'exposition aux émissions des incinérateurs et le risque de LMNH (Franchini et al. 2004).

Activité professionnelle

On observe un risque important de contraction de LMNH dans l'agriculture. Les agriculteurs sont exposés à de nombreux agents carcinogènes qui semblent être responsables de l'augmentation de l'incidence des LMNH dans ces professions sans connaître réellement leur mécanisme et leur part d'implication dans le phénomène (Hardivilliers, 2007) :

- Les bactéries, champignons et virus animaux : il y a une forte exposition aux virus de la maladie de Marek, de la leucose aviaire, à des papillomavirus et au virus leucémogène bovin.

Des études menées sur du personnel d'abattoir laissent penser qu'il existe une forte pression d'infection par des virus animaux.

- Les pesticides (2,4-D, organophosphores) et autres produits chimiques comme les solvants, le fuel, les huiles : il y a un fort risque pour les personnes travaillant avec les chlorophénols ou les phénoxyacides contenant des impuretés de type dibenzodioxines et des dibenzofuranes ainsi qu'avec le dichlorophenyltrichloroéthane, le carbofurane et le chloramben.

- Les poussières.

Il existe ensuite un risque pour les professions exposées aux solvants tels que les solvants dégraissants et nettoyants, les vernis, les peintures et les laques (Kato et al., 2005) :

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

D'autres professions sont exposées à des particules fines telles que les poussières, fibres, sciures et dans lesquelles on observe une augmentation du risque de LMNH : mineurs, peintres, plasticien, charpentier, maçon, couvreur, plombier. Enfin, les professions exposées aux dérivés de l'industrie pétrochimique telle que le benzène, le styrène et ses polymères, le vinyle présentent une augmentation du risque de LMNH (Hardivilliers, 2007).

Exposition aux radiations

a. Radiations ionisantes :

Le risque de LMNH après exposition à des radiations ionisantes (radiodiagnostic, radiothérapie ou explosions atomiques) ne semble pas augmenter. Cependant, il semble augmenter lorsque les radiations thérapeutiques sont associées à une chimiothérapie comme c'est le cas lors du traitement de la maladie de Hodgkin mais cela pourrait être également dû à une altération de l'immunité due à la maladie (Hardivilliers, 2007).

Pour ce qui est de l'exposition à des radiations ionisantes pendant la grossesse, les risques concernent les enfants : lors de fortes radiations ionisantes, le risque de développement de lymphomes ou de cancers juvéniles est augmenté alors qu'il est encore controversé lors de faibles radiations ionisantes (Lightfoot et Roman, 2004). Pour les personnes vivant à proximité d'une centrale nucléaire ou y travaillant, il n'existe pas de données prouvant que le risque de

LMNH est augmenté (Hardivilliers, 2007).

b. Radiations ultraviolettes :

UV Il existe une véritable relation entre le LMNH et le mélanome malin, ce dernier étant dû à une trop forte exposition au soleil. D'autres études présentent quant à elles l'exposition aux UV comme un facteur de protection face aux LMNH puisqu'aux Etats-Unis, le risque de

LMNH augmente lorsque l'index UV par an diminue et augmente avec la latitude (c'est-à-dire que plus l'altitude n'est élevée, plus le risque de LMNH n'est important) sans qu'il y ait de relation significative entre les deux. De plus, la couleur des cheveux ou le type de peau, marqueurs de sensibilité face au soleil, ne sont pas associés significativement avec le risque de LMNH contrairement à la couleur des yeux clairs

(Ekstrom-Smedby et al., 2005 ; Hu et al, 2004). Cependant, aux Etats-Unis, l'incidence des lymphomes malins non hodgkinien est plus élevée chez les Blancs que chez les Noirs et est plus élevée chez les Hispaniques que chez les Noirs. Cette différence peut s'expliquer par la différence de couleur de peau (avec intervention de la mélanine) ou par la différence de statut socioéconomique entre ces différentes populations (Hughes et al, 2004).

Pour ce qui est du temps d'exposition au soleil, il semble que le risque soit inversement lié à la durée, c'est-à-dire que plus la durée n'est importante, plus le risque diminue. Un mécanisme biologique simple pourrait expliquer ce phénomène : les UV B activent la vitamine B qui, lorsqu'elle est déficiente, peut avoir un rôle dans le développement de cancers de la prostate, du

Colon, des ovaires ou du sein. Lors d'une longue exposition au soleil, la quantité de vitamine B active est importante et a un rôle antiprolifératif sur les cellules du système hématopoïétique, en particulier sur d'éventuelles cellules lymphomatoses. Le risque diminue également lorsqu'il y a une forte fréquence de coups de soleil : diminution de 40% du risque par rapport au groupe sans coups de soleil (Hughes et al., 2004).

Susceptibilité génétique :

Les personnes présentant des antécédents familiaux de pathologies lymphoprolifératives malignes, et particulièrement de LMNH, présenteraient elles-mêmes, des risques accrus de lymphome. Ce risque serait 3 à 4 fois plus élevé que celui de la population générale, s'il existe plus de 2 cas dans la famille. Ces patients seraient également plus sensibles aux facteurs de risque environnementaux de développer un lymphome.

Cependant, à l'heure actuelle, les études menées sont insuffisantes pour permettre de se faire une idée précise sur l'importance relative des facteurs génétiques et familiaux d'une part, et sur l'influence des facteurs environnementaux, d'autre part. (Ekstrom-Smedby et al., 2005).

Les gènes qui contrôlent le cycle cellulaire :

Pour les organismes eucaryotes vivant, il est indispensable que les différentes phases du cycle cellulaire soient précisément coordonnées. Les phases doivent suivre un ordre correct, et une phase doit être terminée avant que la phase suivante ne démarre. Les erreurs de coordination peuvent conduire à des altérations chromosomiques. Des chromosomes ou des

parties de chromosomes peuvent être perdus, réarrangés ou distribués de manière inéquitable entre les deux cellules filles. Ces types d'altérations chromosomiques sont souvent observés chez les cellules cancéreuses.

C'est Leland Hartwell qui, par des méthodes d'étude génétique sur *Saccaromyces cerevisiae*, identifia une centaine de gènes impliqués spécifiquement dans le contrôle du cycle cellulaire : ces gènes sont appelés gènes CDC (Cell Division Cycle). Un de ces gènes :

- CDC28, contrôle les premières étapes de progression vers la phase G1 et fut pour cela appelé gène «Start».

Il existe aussi d'autres gènes

- CDK1 (Cyclin Dépendent Kinase 1). Ce gène encode pour une protéine qui est membre de la famille des CDK (Cyclin Dépendent Kinase).

- Les cyclines sont des protéines formées et dégradées au cours du cycle cellulaire.

- MPF = maturation promoting factor

- MPF = CDK + cyclin

MDM2 en bref :

Le proto-oncogène *mdm2* a été découvert dans une lignée cellulaire murine spontanément transformée (3T3DM) qui contenait une amplification de ce gène dans des fragments d'ADN « double-minutes » (mini chromosome en surnombre) (Cahilly-Snyder et al . , 1987 ; Haines DSet al . , 1997).

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

- 1) l'augmentation du potentiel tumorigène de cellules murines présentant une expression élevée du gène *mdm2* (Fakharzadeh SS et al . , 1991)

- 2) l'observation que différents types de tumeurs humaines présentent un gène *mdm2* amplifié aboutissant à une surexpression de la protéine. A cet égard, un récent travail de compilation de données a montré que ce sont les tumeurs des tissus mous et les ostéosarcomes qui présentent les plus forts taux d'amplification du gène *mdm2* (20 % et 16 % de ces tumeurs respectivement) alors que les leucémies et lymphomes ne présentent pas d'amplification – (Momand J et al., 1998). D'autres mécanismes, cependant, peuvent aussi aboutir à une accumulation de la protéine MDM2 dans des cellules tumorales humaines. Ainsi, une surexpression des ARN et de la protéine a été observée dans diverses leucémies, en absence d'amplification du gène (Zhou M et al . , 1995) et une augmentation spécifique du niveau de traduction du messager *mdm2* a été décrite dans plusieurs types de tumeurs (Landers JE et al . , 1997 ; Capoulade C et al 1998)

Le gène humain MDM2 (appelé également « hDM2 »), localisé sur le chromosome 12 (région 12q14-q15) (de Oca Luna RM et al., 1996), code pour une protéine nucléaire ayant une masse de 90/95 kDa ainsi que, dans certaines cellules, pour des isoforme mineures de 85, 76, 74 et 58 kDa (OlsonDCet al ., 1993). La protéine de 90 kDa se compose de plusieurs régions conservées phylo-génétiquement contenant un site de localisation nucléaire (SLN) ; une région acide (caractéristique de certains facteurs transactivateurs) ; une région à doigts de zinc et enfin un domaine carboxyterminal contenant des doigts de zinc de type RING-finger.

- Le couple p53/MDM2, un élément majeur de la transformation maligne

La p53 est le produit de l'un des gènes appelés « suppresseurs de tumeurs » ; elle est capable d'induire l'arrêt du cycle cellulaire et/ou la mort des cellules par apoptose lorsque celles-ci sont soumises à divers types de stress, notamment des stress génotoxiques (m/s 1998, n° 8-9, p. 973) . C'est par son activité transcriptionnel, localisée dans sa partie amino-terminale, que la p53 exerce la majorité de ses effets. MDM2 se lie à cette partie amino terminale (résidus 17-27), et la formation du complexe p53/MDM2 a pour

Conséquence d'inhiber la fonction transactivatrice de la p53. En outre, il a été montré que l'association entre ces deux protéines induit une dégradation accélérée de la p53. Des résultats récents indiquent que cette dégradation, qui fait intervenir le système ubiquitine-protéasome, pourrait être due à une activité ubiquitine ligase de MDM2 et nécessiterait la présence dans le complexe p53/

MDM2 du co-activateur de la transcription p300 Très récemment, il a été montré que MDM2 pouvait se lier à l'un des produits du gène suppresseur de tumeurs Ink4a (appelé p19Arf chez la souris et p14Arf chez l'humain) ce qui entraînait sa neutralisation (par un mécanisme qui n'est pas encore clairement établi) et aboutissait, de fait, à la restauration de la fonction transactivatrice de la p53.

Si MDM2 contrôle le niveau et l'activité de la protéine p53, on sait aussi aujourd'hui, qu'en retour, la p53 contrôle MDM2 au niveau transcriptionnelle.

En effet, le gène mdm2 possédant un site de fixation pour la p53 dans son premier intron, sa transcription peut être spécifiquement activée par cette molécule (Haines DSet al ., 1997) . Une boucle de rétrocontrôle existe donc entre la p53 et MDM2 qui permet à la p53 de moduler son propre niveau d'expression ainsi que son activité en induisant l'expression de son régulateur négatif MDM2. La rupture de cet équilibre vers une accumulation de MDM2, par quelque mécanisme que ce soit, entraîne donc une incapacité de la p53 à contrôler le cycle cellulaire et/ou l'apoptose et favorise, de la sorte, la transformation maligne des cellules. L'utilisation de souris dont le gène mdm2a été invalidé (Knock out) a, par ailleurs, permis de

montrer l'importance de la régulation de l'activité de la p53 par MDM2 au cours du développement. En effet, les souris *mdm2*^{-/-} meurent à des stades embryonnaires précoces alors que la même invalidation génique n'entrave pas le développement embryonnaire de souris déjà déficientes en p53. Outre cette activité régulatrice de la p53, il apparaît aujourd'hui que MDM2 possède des fonctions supplémentaires pouvant, ou non, mettre en jeu des interactions avec d'autres molécules.

MDM2 est le principal régulateur négatif de p53 :

MDM2, un gène isolé à partir d'un locus chromosomique fortement amplifié dans une lignée de cellules tumorales murines 3T3-DM a été désignée avec une grande propriétés.¹⁵ tumorigènes plus tard, le potentiel tumorigènes de MDM2 a été étroitement liée à sa fonction répressive de gène suppresseur de tumeur p53. Tout d'abord, une association physique n'a été détectée entre p53 et des protéines MDM2 par immunoprécipitation études. (Landers JE et al ., 1997 D'autre part, la surexpression de la protéine MDM2 lui confère des propriétés tumorigènes des cellules tumorales murines et des cellules portant un mutant p53 inactive présentent transformante similaires potentials. (Haines DSet al ., 1997) De plus, l'amplification du gène MDM2, fréquemment détectée dans les tumeurs humaines, n'a été couplée avec p53 de type sauvage mais non le p53 mutant. Inactif Ces observations ont conduit à l'hypothèse selon laquelle la surexpression de MDM2 peut servir de mécanisme moléculaire par lequel la cellule peut inactiver p53 pour transformer une cellule normale dans une cellule cancéreuse. Cette hypothèse a ensuite été validée par le groupe Levine. Ils ont montré que MDM2 inhibe en effet p53 transactivity en formant un complexe étroit avec le travail génétique p53. Souris renforce l'importance de MDM2 comme régulateur répressif de p53. MDM2 souris déficientes ont montré très tôt létalité embryonnaire, en raison de la p53 hyperactive alors que la suppression concomitante des deux allèles de MDM2 et p53 a sauvé la létalité embryonnaire de MDM2 KO mice. Pris ensemble, ces observations confirment l'idée que MDM2 est le principal régulateur négatif de p53.

La relation entre MDM2 et p53 n'est pas unidirectionnel. Malgré la régulation négative de p53 par MDM2, p53 régule positivement MDM2 en agissant comme facteur de transcription du gène *mdm2*. Par conséquent, la relation 2-chemin entre MDM2 et p53 forme une boucle de rétroaction négative autorégulatrice. Maintien de l'équilibre entre les 2 protéines de maintenir un faible niveau cellulaire de p53 et limite la durée et la puissance de la réponse de la p53 à des contraintes. Cette boucle de rétroaction de base représente la version la plus simple de la relation entre MDM2 et p53, qui est incorporé à l'intérieur d'un réseau complexe, composé de molécules et de liaisons supplémentaires pour la voie MDM2-p53. D'autres protéines

convergent sur l'axe MDM2-p53 et fournissent des couches supplémentaires de régulation **MDM2 pour affiner l'activité de p53.**

Boucle d'autorégulation négative Mdm2 et P53 :

La régulation par Mdm2 est un mécanisme clé dans le contrôle du taux intracellulaire de P53.

Mdm2 se fixe sur la protéine P53 au niveau des résidus 17 à 22 (Kussie et al., 1996), situés dans le domaine de transactivation en N-terminal (Lu et Levine, 1995; Thut et al., 1995).

Mdm2 inhibe ainsi la transcription induite par P53 (Thut et al., 1997) et induit l'exportation de P53 du noyau vers le cytoplasme (Gu et al., 2001; Tao et Levine, 1999). De plus, Mdm2 agit comme une E3-ubiquitine ligase sur P53 qui devient alors une cible de dégradation par le protéasome 26S.

D'autre part, P53 se fixe spécifiquement sur un promoteur du gène mdm-2 situé dans le premier intron du gène (Juven et al., 1993). Cette fixation induit la synthèse d'un transcrit codant principalement pour l'isoforme majeure (P90) de la protéine Mdm2 (Barak et al., 1994). Cette isoforme est la protéine qui se lie à P53.

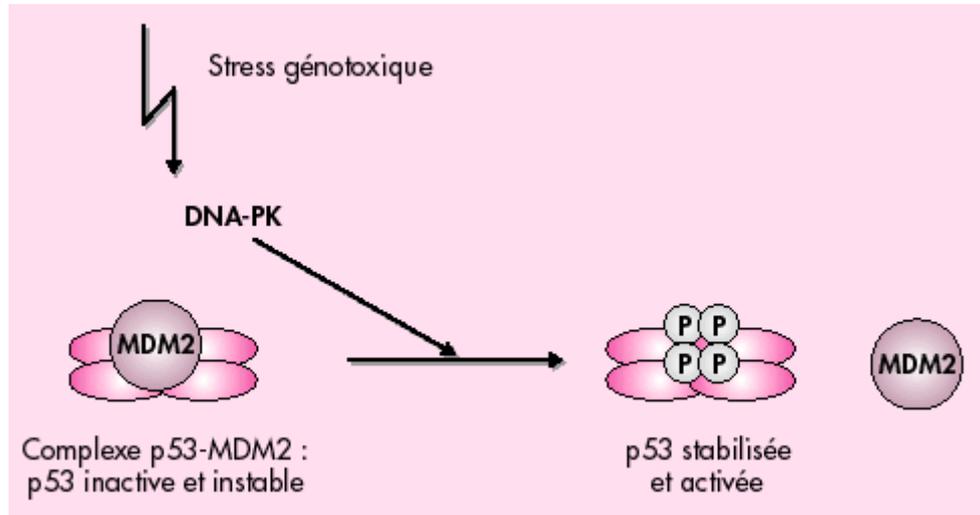


Figure 3 : le mécanisme d'activation du couple P53 et MDM2

Le suppresseur de tumeurs p53 est inhibé par son interaction avec le produit de l'un de ses gènes cibles : la protéine mdm-2. L'apparition des lésions dans l'ADN provoque l'activation d'une protéine kinase DNA-PK, qui phosphoryle deux sérines dans le domaine NH2-terminal de la p53 et inhibe son interaction avec mdm-2. La p53 se trouve ainsi stabilisée et activée (adapté de Shieh et al).

III. MATERIELS ET METHODE

Ce travail a été réalisé au service d'hématologie de l'Hôpital de Tlemcen et le CHU d'Oran.

La Population étudiée :

Les sujets qui ont fait l'objet de notre étude, présentent un Lymphome malin non Hodgkinien de type B. Ces derniers ont donné leurs consentement signé, afin qu'ils nous permettent de leur prélevé du sang qui été réalisés dans des conditions d'asepsie dans des tubes EDTA, et rassembler des informations d'ordre socio-économique (mode de vie, profession, alimentation,

Les critères d'inclusion sont : L'âge compris entre 18 ans et 70ans ; doivent être Originaire de l'Ouest Algérien. Les personnes atteintes de VIH ou hépatite C ont été exclu de l'étude.

Par notre étude nous avons essayé de contribuer à l'enrichissement de la banque d'ADN des cas de LMNHB.

Puis on a fait l'extraction d'ADN qui se déroule par les étapes suivantes :

- Lyse des globules rouges
- digestion des protéines associées à l'ADN par précipitation au NaCl
- précipitation de l'ADN par additionnement de l'isopropanol froid

Protocole :

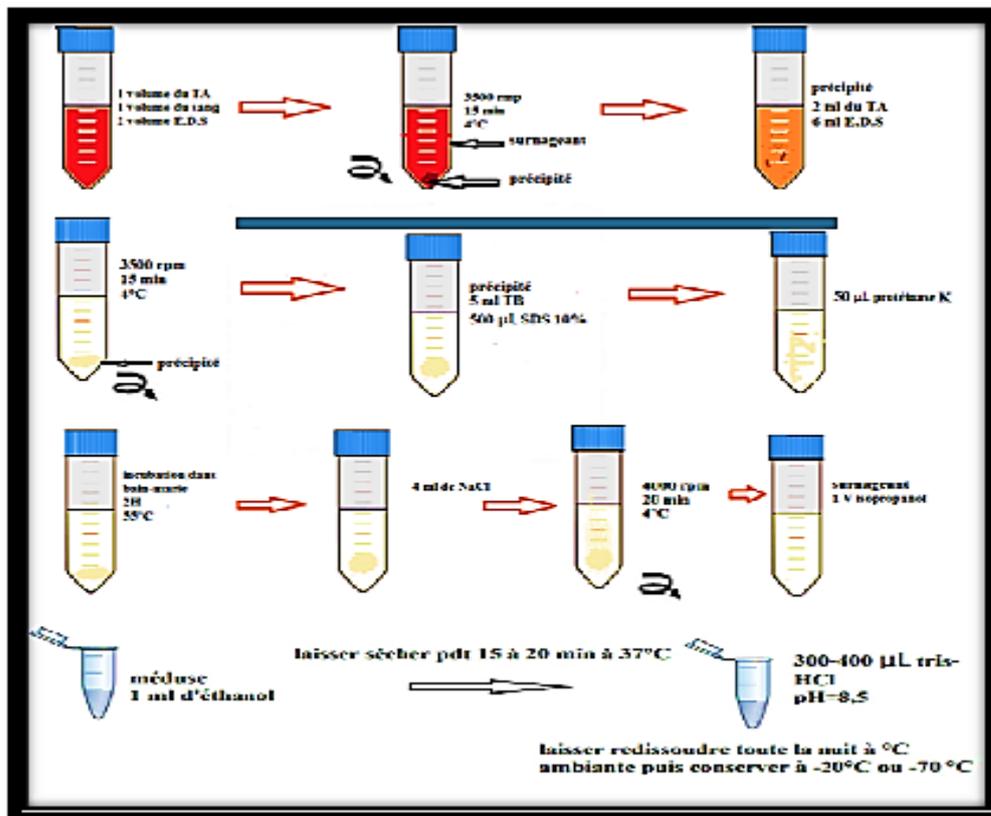


Figure 4 : protocole de l'extraction de l'ADN à partir du sang humain(N.BOUKHATEM.2007)

Méthode d'extraction

Pour réussir dans notre étude on extraira l'ADN à partir de sang prélevé selon les étapes suivantes :

- Le lavage : On ajoute aux prélèvements effectués une solution hypotonique qui fera éclater les globules rouges
- La centrifugation : La centrifugation permet de séparer les globules blancs des débris de globules rouges.
- La destruction des globules blancs : on utilise une solution agressive de détergent afin de déstabiliser la membrane des globules blancs et le noyau de la cellule.
- dégradation des protéines de la cellule : « Protéinase K » est ajoutée à la solution.
- Précipitation de l'ADN : Grâce à la précipitation, on peut séparer l'ADN du reste de la solution de lysat.
- La centrifugation : Élimination de la solution de lyse

- Lavage à l'éthanol : Pour éliminer le maximum de la solution de lyse
- On centrifuge alors la solution afin que la pelote se dépose au fond du tube et éliminé le surnageant.
- Le séchage : On laisse donc le tube ouvert pour que l'éthanol s'évapore.
- L'hydratation de l'ADN et conservation à 4°C

1-Evaluation de la qualité et de la quantité de l'ADN extrait

Le contrôle de la quantité d'ADN extrait consiste en un dosage spectrophotométrique, afin de déterminer sa concentration et sa pureté.

2-Dosage de l'ADN :

Le maximum d'absorption des acides nucléiques se situe à 260 nm. Les protéines, principaux contaminant des préparations absorbent aussi à 260 nm, mais avec maximum d'absorption qui se situe vers 280 nm à cause des acides aminés aromatiques. Le rapport $R = A_{260nm} / A_{280nm}$ constitue alors un bon moyen pour apprécier une éventuelle contamination de la préparation d'ADN par les protéines ou par les RNA.

$$*R = A_{260nm} / A_{280nm}$$

$$* \text{ADN pur: } 1,8 < R < 2$$

$$* \text{ADN contaminé par les protéines : } R < 1,7$$

$$* \text{ADN contaminé par les ARN : } R > 2$$

Pour calculer la concentration d'ADN : 1 unité DO_{260nm} correspond à une concentration de 50 µg/ml d'ADN double brin/ml.

Donc : La concentration de l'ADN en µg/ml = facteur de dilution × DO₂₆₀ × 50 µg/ml.

Etude statistique :

Notre étude s'inscrit parmi les études épidémiologique descriptive, ou nous avons calculé la prévalence de certains facteurs dit associés à la maladie. Nous nous sommes intéressés au lien que peut être entre les pathologies (diabète, allergie, hypertension, tumeur maligne...) et le développement de la maladie qui est le Lymphome Non Hodgkinien

IV. RESULTATS ET INTERPRETATIONS :

Tableau1 : les facteurs pathologiques associés au LMNH

Patients	Maladies	Moyen
1	Asthme	0,071428571
2	Rhinite-sinusite	0,071428571
3	Allergies	0,428571429
4	Diabète	0
5	Hypertension	0,285714286
6	Ulcère	0,214285714
7	Goitre	0
8	Rhumatisme	0,142857143
9	Arthrite	0
10	Tumeur Maligne	1,142857143
11	Vaccin contre Hépatite-B	0,214285714

- Selon les résultats de notre étude :
- Les patients qui avait une tumeur maligne ayant une grande possibilité d'atteint un LMNH avec une moyen de 1.14
- D'autre part on a remarqué que la maladie de diabète ne présent aucun moyen cela signifié qu'il y a une association inverse entre le diabète et le LMNH.
- Le facteur allergie peut être associé à la maladie de LMNH avec un petit moyen.

Alors on peut dire que :

- Les patients diabétiques n'ont pas une possibilité de développer un LMNH, alors que les patients atteints une tumeur maligne ont la grande possibilité de le développé.

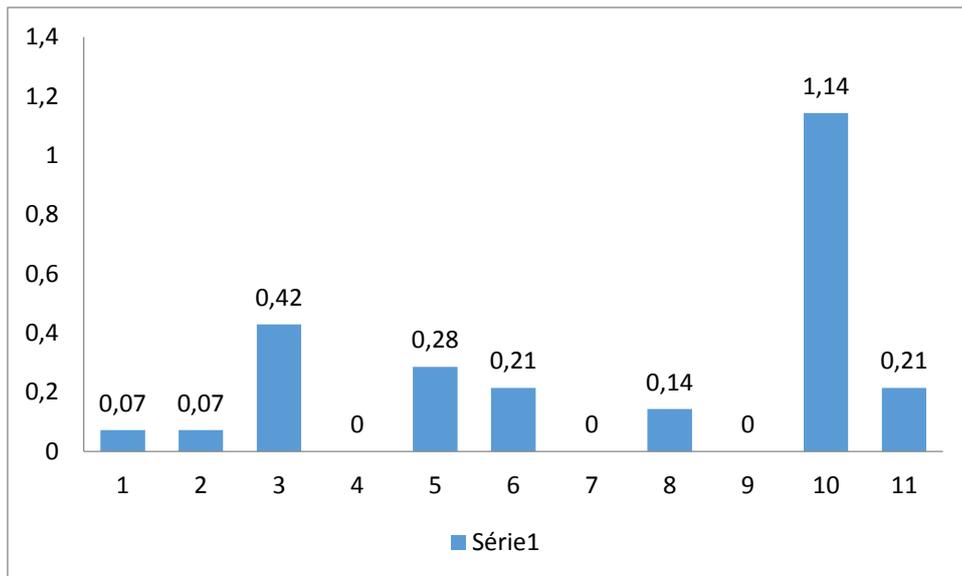


Figure 5: La prévalence de pathologies immunes associées au LMNH

Tableau 2 : Dosage de l'ADN.

ADN	Ratio	Dosage [260] ng
Patient 01	1.29	136
Patient 02	1.4	115
Patient 03	1.4	162
Patient 04	1.2	184
Patient 05	1.4	221
Patient 06	1.5	193
Patient 07	1.41	168
Patient 08	1.39	126.2
Patient 09	1.46	154.68
Patient 10	1.42	141
Patient 11	1.27	88.9
Patient 12	1.43	298.7
Patient 13	1.34	114.1
Patient 14	1.65	326.4
Patient 15	1.36	128.4
Patient 16	1.39	120.4

- Les résultats du tableau montrent que l'ADN extrait de nos patients est de bonne qualité et bonne concentration.

V. Discussion :

Notre étude s'est focalisée sur les différentes pathologies immunitaires que peuvent être associés au développement du LMNH

Nos résultats montrent qu'il y a une relation entre le Tumeur Maligne et le LMNH.

On ce qui concerneLe trouble auto-immun apparaît quand le système immunitaire attaque les tissus du corps. On a établi un lien entre certains de ces troubles et un risque plus élevé de LMNH. Mais seul un petit nombre de cas de LMNH sont liés aux troubles auto-immuns. On peut traiter les personnes atteintes d'un trouble auto-immun avec des médicaments immunosuppresseurs, qui pourraient aussi contribuer à une haute du risque de LMNH, ce qui est montré dans les autres études

Les troubles auto-immuns(Le syndrome de Sjögren, La polyarthrite rhumatoïde, La thyroïdite de Hashimoto.....) sont liés au LMNH.

Et nous nous somme intéressé à la prévalence du diabète chez les patients atteints du LMNH ou on a constaté que le diabète associé inversement à ce dernier ce qui montre une étude que

- Les antidiabétiques oraux semblent influencer de manière divergente la survenue de LMNH. La metformine paraît jouer un rôle favorable en diminuant légèrement le risque de survenue de cancer. (RMS_idPAS_D_ISBN_pu2010-22s_sa05_art05.XML_rb17.)
- Cet effet protecteur pourrait être dû d'une part à la baisse indirecte du taux circulant d'insuline qu'elle induit et, d'autre part, à sa capacité d'agir sur des voies de signalisation intracellulaire. En effet, cette molécule active la voie de signalisation de l'*AMP-activated protein kinase* (AMPK) qui elle-même stimule une protéine suppresseur de tumeur LKB1 (Saha AK el al ,2005)
- De plus, la metformine inhibe la voie de signalisation intracellulaire dépendante de l'insuline et d'IGF-1 favorisant la prolifération cellulaire.
- Les sulfonylurées pourraient augmenter l'apparition de cancer en raison de l'action sécrétagogue d'insuline qu'elles induisent. (RMS_idPAS_D_ISBN_pu2010-22s_sa05_art05.XML_rb19

- Les données épidémiologiques sur les glizatonnes sont pour l'instant trop faibles pour tirer des conclusions bien que ces molécules sembleraient posséder une activité anti-proliférative de par leur liaison au récepteur PPAR γ impliqué dans la différenciation cellulaire (RMS_idPAS_D_ISBN_pu2010-22s_sa05_art05.XML_rb20.)

Et on a intéressés au facteur Allergie dont on a trouvé qu'il y a une diminution de risque de développer un LMNH lors d'allergie, et plus récemment une étude rapporte une diminution significative du risque de LMNH lors d'allergie, de rhume, des foins et d'allergies alimentaires (l'asthme et l'eczéma n'ayant aucune association), (Grulich et Vajdic, 2005).

VI. CONCLUSION ET PERSPECTIVES :

La tumeur maligne peut être considérée comme le principal facteur de risque de développement de LMNH

Le diabète associé inversement au développement de LMNH.

Les troubles auto-immuns (Le syndrome de Sjögren, La polyarthrite rhumatoïde, La thyroïdite de Hashimoto.....) sont liés au LMNH

Prochainement il faut intéressés au côté génétique a ce qui concerne les deux molécules antagonistes que sont p53 et MDM2 dépendrait donc le blocage, ou l'amorce, de la prolifération cellulaire et de la formation de certaines tumeurs. Quand MDM2 est produite en trop grande quantité par «°amplification°» de son gène, elle bloque l'activité de p53 et peut provoquer la multiplication de cellules cancéreuses. Cela expliquerait la genèse d'un tiers des tumeurs des tissus conjonctifs sarcomes, de 10 % de celles du système nerveux central gliomes, et selon David Lane de certains cancers du sein et de l'utérus. Toujours est-il que l'on songe, pour ces types de cancers, à empêcher MDM2 d'inhiber la protéine p53.

Référence :

Antoin T. Diagnostiquer un lymphome malin (164) Université médicale francophone. Polycopié nationale de cancérologie ; 2006.

Barak L s, Tiberi M, Freedman N j, Kwatra Mm, Lefkowitz R j, Caron Mg. A highly conserved tyrosine residue in G protein-coupled receptors is required for agonist-mediated beta 2-adrenergic receptor sequestration. J Chem. 1994; 269:2790–2795.

Beiderbeck, A.B., Holly, E.A., Sturkenboom, M.C.J.M., Coebergh, J.W., Stricker, B.H.C., and Leufkens, H.G.M., No increased risk of non-Hodgkin's lymphoma with steroids, oestrogens and psychotropic (Netherlands). Cancer Causes Control, 2003.14: p. 639-644.

Beral V., Peterman T., Benkelman R Et Al. AIDS-associated non-Hodgkin's lymphoma. Lancet 1991; 337, 8745: 805-9.

Bosetti, C., Dalmaso, L., Negri, E., Talamini, R., Montella, M., Franceschi, S., and La Vecchia, C., Re: Body mass index and risk of malignant lymphoma in Scandinavian men and women. J. Natl. Cancer Inst., 2005. 97 (11): p. 860-861.

Bosly et Coiffier. Données récentes concernant l'épidémiologie des lymphomes non hodgkiniens Pathos. Biol. 1997 ; 45 : 449-452.

Bouabdallah J, Gastaut A. Lymphomes malins. In : Gérard S. Hématologie clinique et biologique. Annette 2005.

Carli PM, Boutron MC, Maynadie M, Bailly F, Caillot D, Petrella T. Increase in the incidence of non-Hodgkin's lymphomas: evidence for a recent sharp increase in France independent of AIDS. Br J Cancer 1994; 70(4):713-5.

Cahilly-Snyder L, Yang-Feng T, Franke U, George DL. Molecular analysis and chromosomal mapping of amplified genes isolated from a transformed mouse 3T3 cell line. Somat Cell Mol Genet 1987; 13 : 235-44.

Capoulade C et Al (1998) Overexpression of MDM2 due to enhanced translation results in inactivation of wild type P53 in Burchett's lymphoma cells Oncogene 16(12):1603-1610.

Cerhan, J.R., Bernstein, L., Severson, R.K., Davis, S., Colt, J.S., Blair, A., and Hartge, P., Anthropometrics, physical activity, related medical conditions, and the risk of non-Hodgkin lymphoma. Cancer Causes Control, 2005. 16: p. 1203-1214.02.

Cerhan, J.R., Habermann, T.M., Vachon, C.M., Putnam, S.D., Zheng, W., Potter, J.D., and Folsom, A.R., Menstrual and reproductive factors and risk of non-Hodgkin lymphoma: the Iowa women's health study (United States). *Cancer Causes Control*, 2002 a. 13: p. 131-136.

Chang, Ekstro^{MS}medby K, Zhang SM, et Al. Dietary factors and risk of non-Hodgkin Lymphoma in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 512–20.

Chatenoud L, Bach J et al. IMMUNOLOGIE (de la biologie à la clinique) 5eme édition. Flammarion Médecine sciences .Page 334-335.ISSN : 978-2-2570-0073-6.2008.

Davis. Nutritional factors and the development of non-Hodgkin's lymphoma: A review of the evidence. *Cancer Res. (Suppl.)* 1992; 52, Oct 1: 5492s-5s.

EkstromSmedby K, Hjalgrim H, Melbye M, Et Al. Ultraviolet radiation exposure and risk of malignant lymphomas. *J Natl Cancer Inst*; 97:199–209. 2005.

Ekstrom-Smedby, K., Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma - a review.*ActaOncologica*, 2006. 45(3): p. 199-209. 258271.

Fakharzadeh, S.S., Et Al. 1991. Tumorigenic potential associated with enhanced expression of a gene that is amplified in a mouse tumor cell line. *EMBO J.* 10: 1565-1569.

Ferri C., La Civita L., Zignego Al. Et Al. Hepatitis C virus infection in-patient with lymphoproliferative disorders. *Br. J. Haematol.* 1999. 92: 772.

Floret, N., Mauny, F., Challier, B., Arveux, P., Cahn, J.-Y., And Viel, J.-F., Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of non-Hodgkin lymphoma.*Epidemiology*, 2003. 14(4): p. 392-398.

Franchini, M., Rial, M., Bugatti, E., and Bianchi, F., Health effects of exposure to waste incinerator emissions: a review of epidemiological studies. *Ann. Ist. Super. Sanità*, 2004. 40(1): p. 101-115.

Grulich. A, Vajdic, C.M., The epidemiology of non-Hodgkin lymphoma. *Pathology*, 2005. 37(6): p.409-419.

Haines DS.The mdm2 proto-oncogene.*Leuk Lymphoma* 1997 ; 26 : 227-38.

Hardivilliers, Q. Comparaison de l'épidémiologie et de l'étiologie des lymphomes malins non hodgkiniens humains et canins .Place particulière du virus d'Epstein Barr. *Ecolenationalevétérinaire de Lyon*. 2007.

Harris N.L., Jaffe E., Diebold J. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: Report of the clinical advisory committee meeting-Airlie House, Virginia, November 1997. *J. Clin. Oncol.* 1999 ; 17, 12 : 3835-49153 .

Henry-Amar M. Epidémiologie des lymphomes. In *Lymphomes*. Troisième édition. Ed. Frison-Roche, Paris, 2001: 16-34.

Landers JE, Cassel SL, George DL. Translational enhancement of mdm2 oncogene expression in human tumor cells containing a stabilized wild-type p53 protein. *Cancer Res* 1997 ; 57 : 3562-8.

Lightfoot, T.J. and Roman, E., Causes of childhood leukaemia and lymphoma. *Toxico. Appl. Pharmacol.*, 2004. 199(2): p. 104-117.

Lu H., Levine A.J. (1995) Human TAFII31 protein is a transcriptional coactivator of the p53 protein. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 92:5154–5158.

Mesli. Traitement des lymphomes a grandes cellules ayant échappé au CHOP (cyclophosphamide, adriamycine, vincristine, prednisone) ou rechute après rémission. [Thèse du doctorat en sciences médicales] : Université Abou BekrBelkaid de Tlemcen ; 2006.

Momand, J, Jung, D, Wilczynski, S Et Al, the MDM2 gene amplification database. *Nucleic Acids Res.* 1998; 26:3453–3459.

Morton, L.M., Hartge, P., Helford, T.R., Holly, E.A., Chiu, B.C.H., Vineis, P. Stagnaro, E., Wilett, E.V., Franceschi, S., LA Vecchia, C., Hughes, A.M., Cozen, W., Davis, S., Severson, R.K., Bernstein, L., Mayne, S.T., Dee, F.R., Cerhan, J.R., And Zheng, T., Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma : a pooled analysis from the international epidemiology consortium (Interlymph). *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 14(4): p. 925-933. 2005.

-Muller, A.M.S., Ihorst, G., Mertelsmann, R., and Engelhardt, M., Epidemiology of on-Hodgkin is lymphoma (NHL): trends, geographic distribution and etiology. *Ann. Hematol.*, 2005. 84(1): p.1-12.

Najman, Verdy E, Porton G Et Isnard F. 1994. *HÉMATOLOGIE (précis des maladies du sang)*, Tome II (page 106). ISBN 2-7298-4419-8. Paris.

Nelson, R.A., Levine, A.M., and Bernstein, L., Reproductive factors and risk of intermediate- or high- grade B-cell non-Hodgkin's lymphoma on women. *J. Clin. Oncol.*, 2001. 19(5): p. 1381-1387.

Nieters, A., Deeg, E., and Becker, N., Tobacco and alcohol consumption and risk on lymphoma: results of a population-based case-control study in Germany. *Int. J. Cancer*, 2006. 118(2): p. 422-430.

Quesnel, C. M, Agardh Cd, Nilsson Nicotine does not affect plasma lipoprotein concentrations in healthy men. *Scand J Clin Labo Invest* 2014 49 : 149-53.

Ribeyron J. Etude de la physiopathologie du récepteur FcγRIIB dans les lymphomes B malin non hodgkiniens [thèse de Doctorat d'université Sciences & Géographie] – Nancy : Université Joseph Fourier- GRENOBLE, Faculté de médecine ; 2007.

Talamini, R., Polesel, J., Montella, M., DAL Maso, L., Crispo, A., Spina, M., Franceschi, S., Crovatto, M., And La Vecchia, C., Smoking and non-Hodgkin lymphoma: case-control study in Italy. *Int. J. Cancer*, 2005. 115(4): p. 606 610.

Talamini, R., Polesel, J., Montella, M., Dal Maso, L., Crovatto, M., Crispo, A., Spina, M., Canzonieri, V., LA Vecchia, C., And Franceschi, S., Food groups and risk of non-Hodgkin lymphoma: a multicenter, casecontrol study in Italy. *Int. J. Cancer*, 118(11): p. 2871-2876. 2006.

Wilett, E.V., Smith, A.G., Dovey, G.J., Morgan, G.J., Parker, J., and Roman, E., Tobacco and alcohol consumption and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control*, 15: p. 771-780. 2004.

Zheng T, Theodore R. Holford, Brian Leadererl, Yawel Zhang, Shelia Hoar, Zahm, Stuart Flynn, Giovanni Tallini, Bing Zhang, Kaiyong Zhou, Patricia H. Owens', Qing Lan, Nathaniel Rothman, and Peter Boyle. Diet and Nutrient Intakes and Risk of Non-Hodgkin's Lymphoma in Connecticut Women. 2004.

Zhou M, Yeager AM, Smith SD, Findley HW. Overexpression of the MDM2 gene by childhood acute lymphoblastic leukemia cells expressing the wild-type p53 gene. *Blood* 1995 ; 85 : 1608-14

Saha AK, Xiang X, Ruderman NB, the metabolic syndrome and cancer. 2005 Feb 26