

TLEMCEN
N° D'ORDRE

**UNIVERSITE DE TLEMCEN- ABOU-BEKR BELKAID
FACULTE SNV/STU- DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**

Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie



Mémoire

**Présenté pour obtenir le grade
DE MASTER II EN BIOLOGIE ET SANTE
Option : PHYSIOPATHOLOGIE CELLULAIRE**

Par

Kheira ABABSA

Soutenu le 4 juillet 2012

Intitulé :

**NIVEAUX DU MONOXYDE D'AZOTE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE LYMPHOME NON
HODGKINIEN**

JURY :

Mme Bouanane S

Mme Mokhtari N

Mr Aribi M

Maitre de conférences A

Maitre de conférences A

Maitre de conférences A

Présidente

Examinatrice

Promoteur

4 juillet 2012

Résumé



Introduction : Le lymphome non hodgkinien (LNH) fait partie des syndrome lymphoprolifératifs affectant les lymphocytes B, T ou NK (Natural Killer), par ailleurs le monoxyde d'azote (NO) a été associées à plusieurs situations pathologiques inflammatoires et cancéreuses.

Objectifs : Evaluer le taux circulant du NOx et vérifier s'il ya des variations significatives entre les deux groupes

But: Mettre en évidence l'implication du NOx dans les processus pathologiques

Matériels et méthodes : Vingt trois patients atteints de LNH (15 hommes, 8 femmes, âge de $48,26 \pm 3,66$ ans) admis au service d'hématologie du centre hospitalier universitaire de Tlemcen et vingt trois contrôles sains (15 hommes, 8 femmes, âge de $38,04 \pm 2,45$ ans) ont été recrutés dans cette étude.

Résultats : il a été observés que la pathologie a été significativement associée au IMC et poids (respectivement, $p= 0,003$, $p= 0,001$), cependant celles de sexe, l'âge et la taille ont été similaires dans les deux groupes ($p > 0,05$).. ainsi les concentrations sériques du NO ont été significativement augmentées chez les malades par rapport aux contrôles ($p= 0,002$).

Conclusion : LNH est associée à une augmentation des niveaux circulants du NOx.

Mots clés : Lymphome non hodgkinien, inflammation, oxyde nitrique.

Abstract

Introduction : The NHL is part of lymphoproliferative syndromes that affect the B, T or NK lymphocyte. Besides, the total proteins and the nitric oxide have been associated with several pathologic, inflammatory and tumor cases.

Objective: Assessing the flowing level of NO in non-Hodgkin lymphoma and comparing it with the control subjects.

Aim: highlight the involvement of NOx in pathological processes

Materials and Methods: Twenty three patients with NHL (15 men, 8 women, aged $48,26 \pm 0,92$) admitted in the Hematology lab of Tlemcen University's Hospital center. Also, twenty three control subjects (15 men, 8 women aged 38) have been hired in this clinical study.

Results: It has been advanced that the pathology has been significantly associated with the IMC and the weight (respectively, $p=0,003$, $p=0,001$), however the one of the sexe, age and the size have been similar in both groups ($p>0,05$). Therefore, the NO serum content has been relatively increased in patients with regard to the control subjects ($p=0,002$).

Conclusion: The non-Hodgkin lymphoma is associated with the raising level of protein and NO.

Key words: Non-Hodgkin lymphoma, inflammation, nitric oxide.

Avant-propos

En premier lieu je remercie mon directeur de mémoire le Docteur Mourad ARIBI qu'il soit persuadé de mes vives reconnaissances.

Je dois remercie également l'ensemble des membres du jury qui m'ont fait l'honneur d'examiner ce travail

- Docteur Bouanane S
- Docteur Mokhtari N

Ce travail a pour objectif de mesurer les taux sériques du monoxyde d'azote chez des patients atteints de lymphome non hodgkinien et chez les contrôles. Il a été réalisé au Laboratoire de Biologie Moléculaire Appliquée et d'Immunologie sous la direction du Docteur Mourad ARIBI.

Le présent mémoire est structuré en six chapitres : Revue de la littérature, Matériels et méthodes, Résultats et interprétation, Discussion, Conclusion et perspectives et Bibliographie. Il s'inscrit dans le cadre de ma formation universitaire pour l'obtention du grade de Master II de Biologie et Santé, spécialité Physiopathologie Cellulaire.

Table des matières

Résumé	III
Abstract.....	IV
Avant-propos.....	V
Table des matières	VI
Liste des tableaux.....	VII
Table des figures	;VIII
Introduction	1
Chapitre.1 Revue de la littérature.....	4
1. 1 Lymphome non Hodgkinien (LNH)	4
1. 1. 1 Caractéristiques de LNH	4
1. 1. 2 Classification, grade et stade	4
1. 1. 2. 1 Classification, selon leur degré de malignité.....	5
1. 1. 2. 2 Classification, d'Ann Arbor	5
1. 1. 3 Sous groupes de tumeurs	6
1. 1. 4 Etiologie	7
1. 1. 4. 1 Facteurs immunologiques	7
1. 1. 4. 2 Facteurs infectieux	8
1. 1. 4. 3 Facteurs environnementaux	8
1. 1. 4. 4 Autres facteurs	8
1. 1. 5 Symptomatologie	8
1. 1. 5. 1 Formes ganglionnaires.....	8
1. 1. 5. 2 Formes extra-ganglionnaires.....	8
1. 1. 6 Diagnostic	9
1. 1. 6. 1 Biopsie	9
1. 1. 6. 2 Examen de la moelle osseuse (MO).....	9
1. 1. 6. 3 Tomographie par emission de positons (TEP).....	9
1. 1. 7 Traitements médicaux d'un LNH	10
1. 1. 7. 1 Chimiothérapie	10

Liste des tableaux

1. 1 Classification anatomique	5
1. 2 Sous grades de LNH.....	6
1. 3 Cellules et médiateurs de l'inflammation	15
2. 1 Fréquences de différents stades de lymphome de la population atteinte.....	18
2. 2 Caractéristiques cliniques des patients	19
3. 1 Caractéristiques démographiques des patients et des témoins	24
2. 4 Taux circulants du NOx chez les patients et les témoins	25

Liste des figures

1. 1 LNH indolents (faible malignité).....	3
1. 2 LNH agressifs (malignité élevée).....	3
1. 3 Principales etiologies de l'inflammationF	5
1. 4 Principales étapes de l'inflammationF	6
1. 5 Manifestations cliniques et biologiques de l'inflammationF	3
1. 6 Synthèse du NO.....	3
1. 7 NO signal et activateur cellulaire	3
2. 1 Fréquences des atteints ganglionnaires et extra-ganglionnaires	3
2. 2 Complexe entre le cuivre alcalin et les liaisons peptidiques.....	3

Introduction

Le terme « lymphome » est largement utilisé pour décrire un groupe de néoplasmes variés apparaissant le plus souvent dans les tissus lymphoïdes, tous les lymphomes sont malins, ils limitent habituellement la durée de vie de la personne atteinte. Historiquement, les lymphomes ont été divisés en maladie de Hodgkin et le lymphome non hodgkinien (LNH). Ce dernier constitue un groupe hétérogène de plus de vingt tumeurs malignes (Voorhees Peter M *et al*, 2011).

Les LNH représentent environ 80 % de l'ensemble des lymphomes. Il ne s'agit pas de maladies contagieuses (Deconinck Eric *et al*, 2012).

Dans la catégorie du LNH, l'organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît trois grandes catégories de néoplasmes lymphoïdes : les lymphomes à cellules B, cellules T et NK, ils sont groupés selon leur présentation clinique en lymphomes ganglionnaires et d'autre extra-ganglionnaires (Becquart Paul, 2011).

À l'échelle mondiale, les lymphomes à cellules matures B représentent plus de 90 % et environ plus de 280 000 nouveaux cas des cancers tous les ans (4 %), où, il occupe le septième rang des cancers les plus répandus. Ils sont plus répandus dans les pays développés (52 % du total des cas à l'échelle mondiale), mais plus particulièrement en Australie, Europe, Nouvelle-Zélande et en Amérique du Nord (Douglas, 2007; Rodrigues Gouveia Gisele *et al*, 2011).

En Algérie, l'indice du LNH varie entre 5,4/100000 et 6,25/100000 selon les registres de cancer de différentes régions d'Alger, Sétif, Oran et de Tlemcen (Mesli 2006).

LNH avaient une prédominance des lymphomes agressifs dont le lymphome B diffus à grandes cellules était le type le plus commun représente 30 % à 40 % des cas, suivi par les lymphomes indolents dont le lymphome folliculaire inclut environ 22 % à l'échelle mondiale (Morton L *et al*, 2007).

L'incidence du LNH augmente de façon régulière avec l'âge, plus particulièrement l'âge moyen du diagnostic est 65 ainsi, on constate que Les hommes sont légèrement plus touchés que les femmes (Drouet F *et al*, 2010).

Aux états unis le facteur racial est pris en compte, les taux des LNH sont plus élevés dans la population blanche que dans la population noire (Drouet F et al, 2010).

Guérir d'un LNH bien que possible reste très difficile, le traitement n'est pas toujours efficace,

Notre travail a ciblé une molécule dont Le monoxyde d'azote (NO) qui est impliqué d'une part dans de nombreux processus physiologiques tels que vasodilatation, régulation de la tension artérielle, neurotransmission et réactions immunitaires et d'autre part dans les processus pathologiques au cours de l'inflammation durant laquelle sa concentration augmente (Moncada R et al, 1991)

La présence d'une infection bactérienne, virale ou de cellules tumorales, entraîne une cascade d'événements avec la production de facteurs pro-inflammatoires par les phagocytes (cytokines, radicaux oxygénés, NO) (Moncada R et al, 1991).

Dans notre travail on a utilisé la méthode de Griess pour :

- ✓ Evaluer le taux circulant du NOx et vérifier s'il ya des variations significatives entre les deux groupes.
- ✓ Mettre en évidence l'implication du NOx dans les processus pathologiques.

CHAPITRE 1

Revue de la littérature

1. Revue de la littérature

1. 1 Lymphome non Hodgkinien (LNH)

1. 1. 1 Caractéristiques de LNH

Un lymphome est un cancer du système lymphatique aux dépens des lymphocytes, le système lymphatique fait partie du système de défense de l'organisme. Il protège le corps des maladies et des infections, et représente la partie la plus importante du système immunitaire, il est constitué d'une série de petits tubes fins appelés vaisseaux lymphatiques qui se ramifient dans tout le corps. Les vaisseaux lymphatiques transportent lymphes, un liquide qui contient des globules blancs appelés *lymphocytes*. Au sein de ce large réseau, on trouve des groupes de petits organes en forme de haricots que l'on appelle les ganglions lymphatiques. Il existe des milliers de ganglions lymphatiques répartis dans tout le corps. Ils se trouvent le plus souvent le long des veines et des artères et ils sont perceptibles notamment dans l'aîne, le cou, les aisselles et, plus rarement, les coudes (Delsol G,2010)

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont des néoplasies développées à partir des tissus lymphoïdes, Les principaux types de lymphome non Hodgkinien sont classés en fonction du type de lymphocyte touché, à savoir: les lymphomes à cellules B (le plus fréquent) et les lymphomes à cellules T (Salles G et al., 2012).

Les tumeurs se forment lorsque les lymphocytes se mettent à se multiplier de façon désordonnée et incontrôlée, le cancer des lymphocytes modifie le processus immunitaire normal de l'individu et empêche l'organisme de combattre les infections. Et comme les lymphocytes circulent dans tout le système lymphatique, le cancer peut facilement se propager à d'autres régions du corps, ce qui entraîne l'altération d'autres organes (Becquart Paul, 2011).

1. 1. 2 Classification, grade et stade

Il existe plusieurs types de LNH, on distingue deux grandes catégories : les lymphomes indolents et les lymphomes agressifs (Bouguet Guy, 2006).

Les LMNH sont un groupe hétérogène de tumeurs liées à une multiplication anormale et maligne des cellules lymphoïdes. (Cuenca X et al. 2009).

1. 1. 2. 1 Classification selon leur degré de malignité

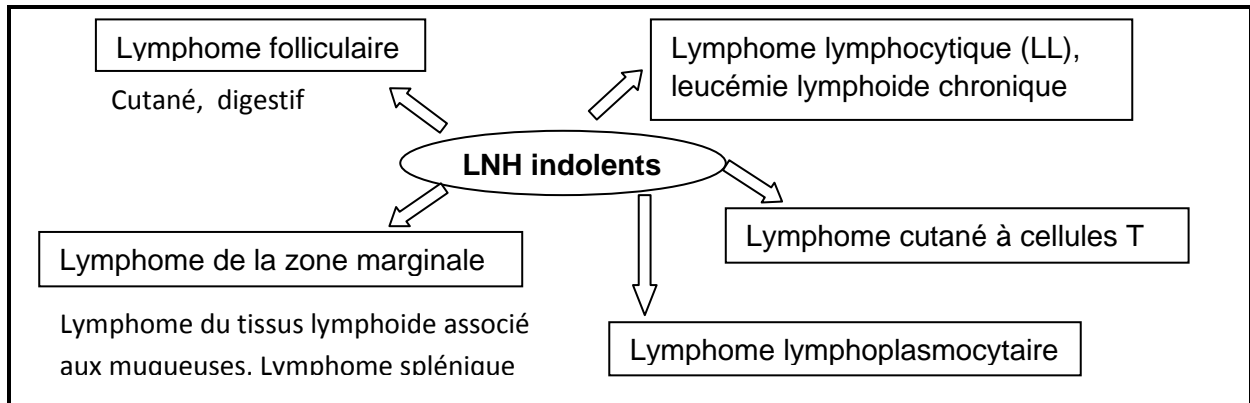


Figure 1. 1 LNH indolents (faible malignité) (Cherradi N, 2010).

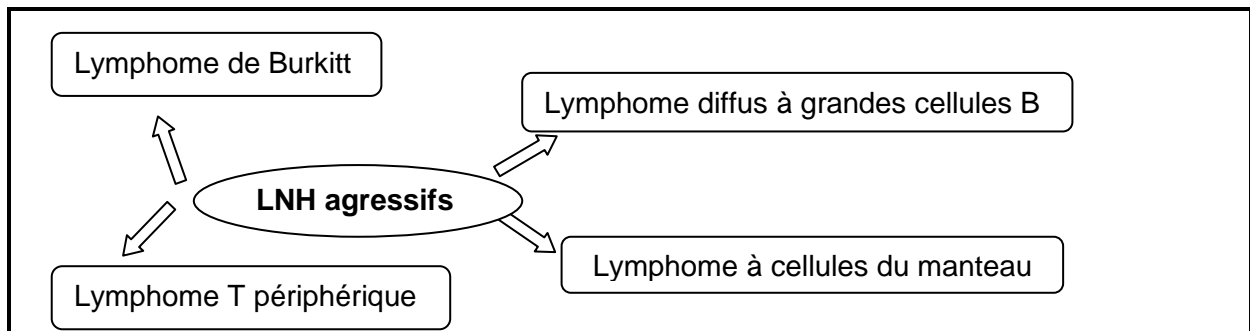


Figure 1. 2 LNH agressifs (malignité élevée) (Sotto Jean-Jacques, 2005).

1. 1. 2. 2 Classification d'Ann Arbor

On distingue 4 stades au LNH, Le stade I correspond à la forme la moins grave de la maladie et le stade IV à la forme la plus avancée (Cuenca X et al; 2009).

Tableau 1.1 Classification anatomique (Deconinck Eric, 2012).

Stade	Atteinte
I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'un seul organe
II	Atteinte de plus d'une aire ganglionnaire d'un même côté du diaphragme. (partie inférieure ou partie supérieure du corps)
III	Adénopathies multiples des deux côtés du diaphragme.
IV	Atteinte diffuse d'un ou plusieurs viscères et de la moelle osseuse

Tableau 1. 2 Sous stade de LNH (Deconinck Eric, 2012).

Sous stades	Caractéristiques
A	Aucun signe de B
B	Perte du poids inexpliqué > 10 % du poids du corps en moins de 6 mois, fièvre > 38 °C de plus de 8 jours , sueurs nocturnes profuses.
E	stades I , II et III : présence d'une atteinte viscérale contiguë

1. 1. 3 Sous groupes de tumeurs

LNH comprennent plusieurs sous-groupes de tumeurs malignes résultant d'une accumulation progressive de lésions dans le génome des cellules lymphoïdes (B, T ou natural killer). Habituellement, 60% à 75% de la LNH se posent dans les ganglions lymphatiques, mais ils proviennent de sites extra-nodaux dans 25% à 40% des cas. Dans cette situation, les tissus les plus souvent touchés sont le tractus gastro-intestinal, la peau, la cavité buccale, moelle osseuse, de la thyroïde et système nerveux central. (Rodrigues Gouveia Gisele *et al*, 2011).

- Lymphome intraoculaire, il s'agit d'une filtration de la graisse orbitaire liée à des structure intraoculaire (uvéïe, rétine, nerf optique, vitré et chambre antérieure de l'œil), il n'existe pas d'atteint du système nerveux central (SNC) mais une localisation neuro-méningée associée est possible, il se manifeste par une uvéïte chronique, d'une baisse de l'acuité visuelle et d'un flou visuel (Finke E *et al*, 2012).
- Le lymphome gastrique ne représente que 5% des cancers gastriques mais est parfois plus fréquent dans certaines régions, par exemple le nord-est de l'Italie et le Moyen-Orient. Il semblerait que l'*helicobacter pylori* stimule la croissance du lymphome gastrique (Ammerich Gérard, 2011).
- Le lymphome médiastinal à grandes cellules B est un lymphome survenant dans le médiastin antérieur, et plus particulièrement à partir des cellules B de la zone médullaire thymique. Il est apparemment sans relation avec les centres folliculaires ou la zone du manteau. IL représente 2,4% des LNH (Mascarel A, 2012).

- Les lymphomes spléniques de la zone marginale (LSZM) sont rares et associés à des manifestations auto-immunes les cytopénies (anémie, thrombopénie) sont les plus fréquentes et orientent facilement le diagnostic devant une splénomégalie (Voinchet H, 2009).
- Lymphome à grandes cellules B intra-vasculaire (LBIV) est une forme de LMNH rare et grave, se développant au sein de la lumière des petits vaisseaux de l'organisme, de présentation systémique et polymorphe, rendant le diagnostic difficile (Chroboczek T *et al*, 2012).
- Lymphome naso-pharynx, Il s'agissait d'un LMNH de phénotype B à grandes cellules exprimant CD20. Le traitement a consisté en une chimiothérapie suivie de radiothérapie. (Tebra S *et al*, 2011).
- LMNH du l'intestin grêle de type **immun proliférative small intestinal disease(IPSID)** sont **rares**. Dans la **classification** de l'**Organisation mondiale de la santé (OMS) 2008**, les IPSID correspondent aux LMNH de phénotype B de la zone marginale du *mucosa-associated lymphoid tissue* (MALT) extra-ganglionnaires. **L'infection par Campylobacter jejuni** semble être incriminée dans l'étiopathogénie de cette maladie (Mrabti Hind *et al*, 2011).
- Lymphome hépatique, il s'agit dans la majorité des cas de lymphomes B diffus à grande cellules, de lymphomes T ou de lymphomes B riches en T (présence de lésions lympho-histiocytaires ou granulomateuses au sein des espaces portes, avec nombreux lymphocytes T et cellules histiocytaires et 5-20% de cellules B néoplasiques (Mlika Mona *et al*, 2010).

1. 1. 4 Etiologie

On ignore les causes exactes du LNH. Cependant plusieurs facteurs de risque de LNH ont été identifiés

1. 1. 4. 1 Facteurs immunologiques

- Immunodéficience primaire (par exemple l'ataxie télangiectasie, le syndrome de Wiskott-Aldrich).
- Immunodéficience secondaire d'origine soit pharmacologique, chez les receveurs de greffe d'organe traités par immunosuppresseurs, soit infectieuse, chez les sujets atteints du sida (Rodrigues Gouveia Gisele *et al*, 2011).

1. 1. 4. 2 Facteurs infectieux

Agents infectieux associés à un risque accru de LNH sont

- virus de l'hépatite C (lymphome splénique de la zone marginale) (Nieters A, 2006).
- virus type I de la leucémie T humaine (leucémie et lymphome des cellules T chez l'adulte), l'EBV (lymphome primitif du système nerveux central et LB).
- Virus de l'herpès 8 humain (lymphome primitif des séreuses), *Helicobacter pylori* (lymphome du tissu lymphoïde associé à la muqueuse gastrique [MALT]) et *Chlamydia psittaci* (Voorhees Peter M *et al*, 2011).

1. 1. 4. 3 Facteurs environnementaux : exposition aux pesticides et à la radioactivité.

1. 1. 4. 4 Autres facteurs : être âgé de plus de 60 ans (Agopian J, 2009).

1. 1. 5 Symptomatologie

1. 1. 5 .1 Formes ganglionnaires

Un LNH apparaît le plus souvent dans un groupe de ganglions lymphatiques : adénopathies superficielles palpables et profonde visible en imageries (Sotto Jean-Jacques *et al*, 2005).

1. 1. 5. 2 Formes extra-ganglionnaires

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

Les symptômes du LNH comprennent

- Gonflement des ganglions lymphatiques, enflure non douloureuse des ganglions au cou, aux aisselles ou à l'aîne
- Douleurs à la poitrine, toux ou difficultés respiratoires.
- Perte de poids inexplicquée, douleurs abdominales.
- Fatigue persistante, fièvre et frissons.
- Sueurs nocturnes, démangeaisons.

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

1. 1. 6 Diagnostic

1. 1. 6. 1 Biopsie

Une biopsie est le prélèvement d'un ou plusieurs ganglions, d'un fragment de ganglion ou de tissu, situés au niveau de la zone présumée de la tumeur en vue d'un examen au microscope.

Les informations obtenues à partir de cet échantillon sont indispensables pour le diagnostic et le traitement du LNH (Brice Pauline et al, 2011).

1. 1. 6. 2 Examen de la moelle osseuse

La moelle osseuse est la matière spongieuse que l'on trouve à l'intérieur des os. Elle contient des cellules immatures, appelées cellules souches. Le LNH peut s'étendre à la moelle osseuse. C'est pourquoi les médecins tiennent à examiner des échantillons de moelle osseuse pour vérifier la présence ou non de cellules tumorales. Après application d'une anesthésie locale, une « carotte » de moelle osseuse de 15 mm de long sur 2 mm de large environ est prélevée dans l'os du bassin. Le procédé peut être douloureux au moment où la moelle osseuse est aspirée (Brice Pauline et al, 2011).

1. 1. 6. 3 Tomographie par émission de positons (TEP)

Cet examen permet d'évaluer l'activité d'une tumeur. Pour le réaliser, on injecte d'abord un traceur, comme du glucose (sucre) radioactif. Une caméra est ensuite utilisée pour détecter les signes de radioactivité et produire des images transversales du corps (Julian A et al, 2010).

1. 1. 7 Traitements médicaux d'un LNH

Le traitement dépend du type de lymphome, du stade du cancer et d'autres facteurs personnels. Chez les adultes les pronostics sont variés de 50 % à 80 %, survivent plus de 5 ans (Cherradi N, 2010).

La prise en charge des LNH repose principalement sur la

1. 1. 7. 1 Chimiothérapie

Ce traitement utilise une association de médicaments anticancéreux qui agissent dans l'ensemble du corps sur les cellules cancéreuses. Les médicaments sont administrés le plus souvent par voie orale ou par voie intraveineuse, ce qui peut nécessiter la pose d'une chambre implantable. La chimiothérapie peut être associée à un traitement par anticorps monoclonaux. On parle dans ce cas d'immun-chimiothérapie (Deconinck Eric *et al*, 2012).

1. 1. 7. 2 Immunothérapie

Traitement par un anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab), l'efficacité est réelle mais semble plus grande en association avec une chimiothérapie (*de type CHOP* : cyclophosphamide = Endoxan, doxorubicine = Adriamycine, vincristine = Oncovin, prednisone) (Mioulet D *et al*, 2009).

1. 1. 7. 3 Radiothérapie

Elle peut aussi être associée à la chimiothérapie. Elle utilise des rayons pour détruire localement les cellules cancéreuses (Becquart Paul, 2011).

1. 1. 7. 4 Greffe de cellules souches hématopoïétiques

Elle peut être nécessaire. Elle est réalisée par transfusion de cellules souches qui peuvent provenir du malade lui-même (autogreffe) ou d'un donneur compatible (allogreffe) (Drouet F *et al*, 2010).

1. 2 Monoxyde d'azote ou oxyde nitrique (NO)

Jusqu'au 1987 le NO n'était connu que comme un agent toxique impliqué dans la pollution industrielle et tabagisme. En 1980, Furchgott et Zawadzki ont mis en évidence un facteur sécrété par l'endothélium vasculaire capable de provoquer la relaxation des muscles lisses. En 1987, Palmer *et al* démontraient que ce facteur est le NO. En 10 ans, on a montré qu'il est impliqué dans de nombreuses régulations cellulaires (Wennmalm *et al*, 1993).

1. 2. 1 Définition

Le NO est un gaz soluble, instable, très réactif, sécrété par la plupart des cellules de l'organisme : macrophages, les cellules endothéliales et certains neurones. Il a une réaction paracrine à proximité de son site de production et des effets variés au cours de l'inflammation. Il est produit par une famille d'enzymes : les NO synthétases (NOS) (Pariante R, 2004)

1. 2. 2 Synthèse du NO

Le NO est formé à partir de l'un des deux atomes d'azote terminal, chimiquement équivalent du groupement guanidine de la L-arginine d'une part, et de l'oxygène moléculaire (O₂) d'autre part (Moncada et Higgs, 1993),

Les mécanismes régulant la synthèse de NO sont complexes Le NO diffuse à travers les membranes et pénètre dans toutes les cellules voisines de celles qui le libèrent. Libéré par l'endothélium vasculaire, il pénètre dans les fibres vasculaires lisses. Libéré par les terminaisons présynaptiques neuronales, il diffuse dans les éléments postsynaptiques (Tadiéa J- M *et al*, 2009).

Des médiateurs comme l'acétylcholine, l'histamine, la sérotonine, l'adénosine, la bradykinine, le glutamate activent la NOS constitutive.

Produit de synthèse formé de manière stoechiométrique avec le NO est la L-citrulline. La réaction de biosynthèse du NO et de la L-citrulline à partir de la L-arginine et de l'O₂ est sous la dépendance d'une famille d'enzymes les NO synthétase (NOS) (*Gilbert Blaise et al*, 2005).

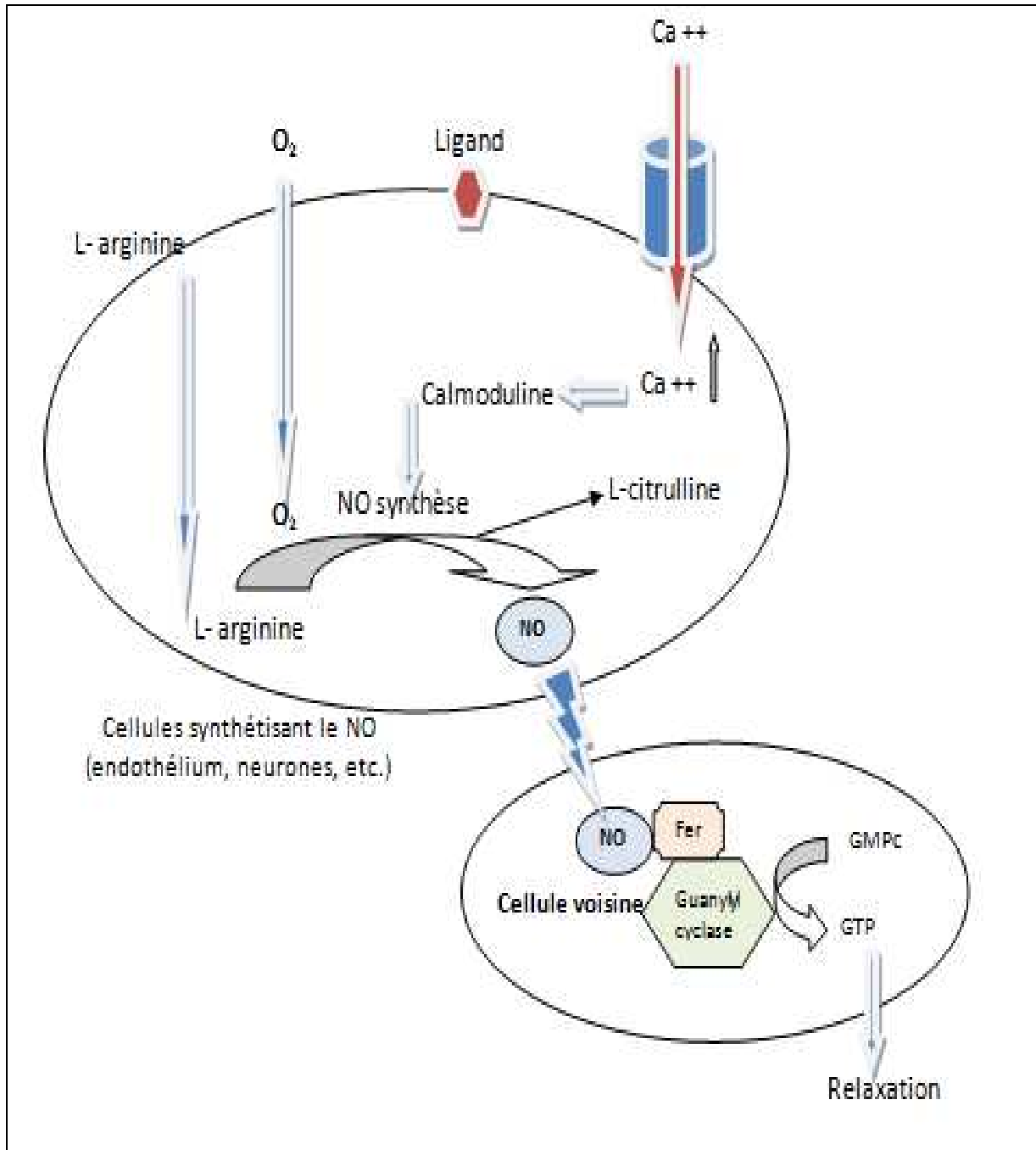


Figure 1. 3 Signalisation cellulaire du NOx (D'après Tadiéa J- M et al, 2009).

1. 2. 3 Isoformes du NOS

L'enzyme NOS est présente sous trois isoformes, diffèrent entre elles par leurs fonctions et leurs caractéristiques

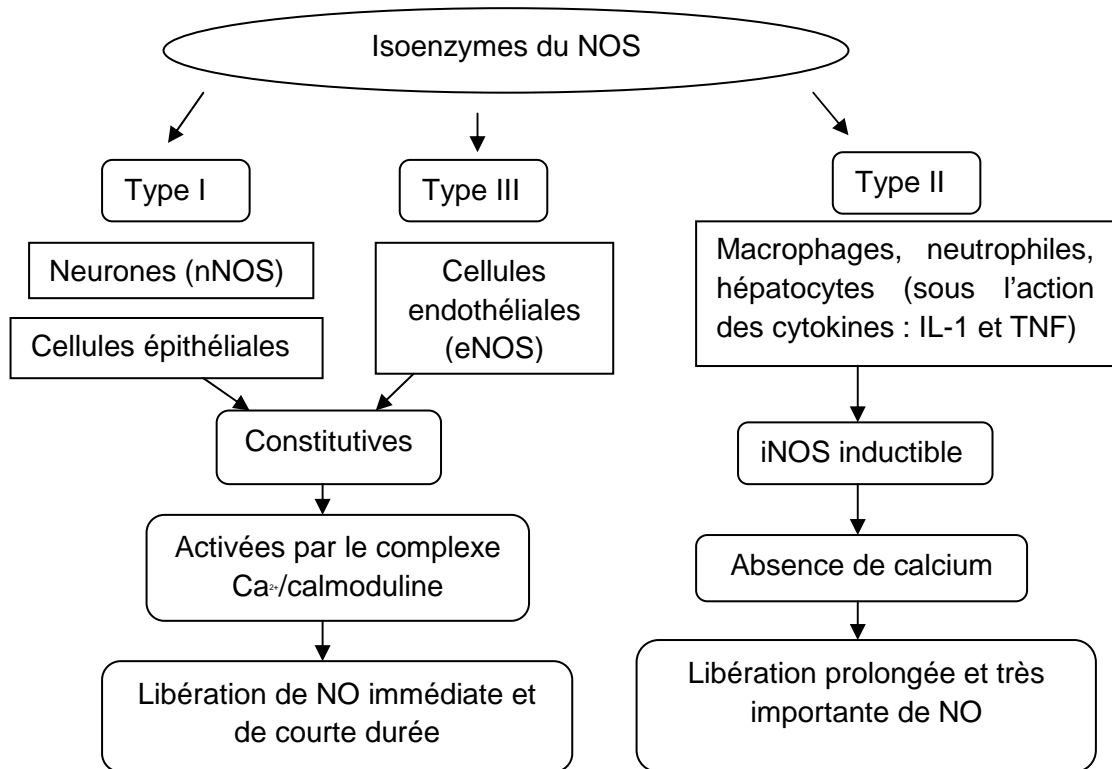


Figure 1. 4 Synthèse de NO (Allain P, 2012)

1. 2. 4 Rôles du NOx

Dès sa synthèse, le NO diffuse sous forme gazeuse; synthèse et libération sont simultanées et il n'y a pas de stockage de NO dans les tissus. Il a un rôle de régulation du système immunitaire ce qui en fait l'une des plus importantes molécules pour notre corps, de l'effet bénéfique sur le plan cardiovasculaire en participant à la régulation de la pression artérielle, le nitrate contenu dans la sueur a un rôle important dans la protection de la peau contre les infections bactériennes et fongiques. et l'excès en nitrites et nitrates, en favorisant la synthèse d'oxyde nitrique (NO), aurait un effet protecteur contre la progression des maladies rénales (Grillon Catherine, 2011).

Des cytokines, le facteur de nécrose tumoral (TNF) et l'interleukine (IL1-6) agissent en déclenchant la synthèse des iNOS. L'hypotension observée au cours de certains chocs septiques et au cours de certaines cirrhoses proviendrait d'une libération excessive de NO (Gilbert Blaise et al, 2005).

La formation directe de NO, sans intervention enzymatique, est également possible à partir du nitrite lorsque le pH du milieu est acide comme lors de l'ischémie (Gilbert Blaise et al, 2005).

1. 2. 5 NO et inflammation

1. 2. 5. 1 Inflammation

L'inflammation est un mécanisme de réponse à une lésion tissulaire visant à la circonscrire et à la réparer. Cette lésion peut être exogène (agression physique, chimique, microbienne) ou endogène (auto-immunité, tumeur, infarctus) (Kamat Pranitha et al, 2012).

1. 2. 5. 2 Physiopathologie

Quelque soit la cause du dommage tissulaire, la réaction inflammatoire (RI) suit trois principales étapes

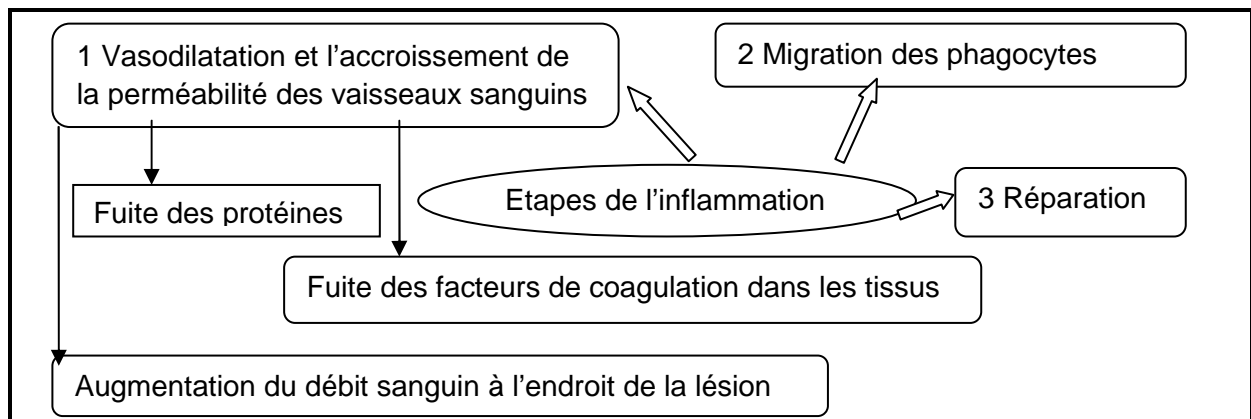


Figure 1.5 Principales étapes de l'inflammation (Paciencia Maria, 2011).

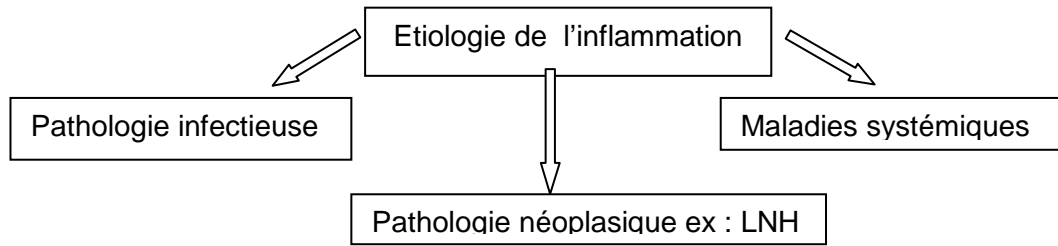


Figure 1. 6 Principales étiologies (Corbeau P, 2009).

Tableau 1. 3 cellules et médiateurs de l'inflammation (Feldmann Gérard, 2005).

Acteurs	Caractéristiques
Cellules impliquées	Neutrophiles, monocytes, macrophages, lymphocytes, mastocytes et plaquettes libérant des médiateurs cellulaires : histamine, sérotonine, prostaglandine, cytokines, leucotriène, monokines : interleukines (IL1-6) et TNF (tumor necrosis factor)
Médiateurs plasmatiques	Facteur de coagulation : facteur XII et Hageman <hr/> Certaines hormones : cortisol <hr/> Kinine du système du complément (C3, C5)
Cellules cibles	Hépatocytes : synthèse des protéines de réaction inflammatoire (PRI) <hr/> Cellules épithéliales : diapédèse <hr/> Système nerveux central : action de l'interleukine au niveau du centre thermorégulateur cause la fièvre <hr/> Cellules musculaires : TNF responsable d'une protéolyse (état cachectique) <hr/> Cellules hématopoïétiques

Les cellules inflammatoires (monocytes/macrophage et neutrophile), endothéliales, neuronales, tumorales, etc, produisent du NO lorsqu'elles sont stimulées par des endotoxines : lipopolysaccharides (LPS), cytokines, TNF, IL-B, etc (*Gilbert Blaise et al, 2005*).

1. 2. 6 NO et cellules tumorales

D'une part le NO est le médiateur principal du potentiel cytotoxique des macrophages, il inhibe également la respiration mitochondriale et la synthèse de l'ADN dans les cellules tumorales (Calmels Sylvie, 1995).

D'autre part, la stimulation des lignées cellulaires tumorales par le LPS, TNF, produisent le NO. Ce dernier serait responsable du potentiel métastatique (Calmels Sylvie, 1995).

CHAPITRE 2

Matériels et méthodes

2. Matériels et méthodes

2.1 Population étudiée

Vingt (23) patients atteints de LNH (15 hommes, 8 femmes : âge 48 ans), qui ont été soumis à la chimiothérapie de première ligne (CHOP : cyclophosphamide, adriamycine, oncovin et prednisone), admis au Service d'Hématologie du centre hospitalier et universitaire de Tlemcen.

Tableau 2. 1 Fréquences de différents stades du lymphome de la population des patients selon la classification d'Ann Arbor

Stade	Fréquence (%)
I	49
II	13
III	26
IV	22

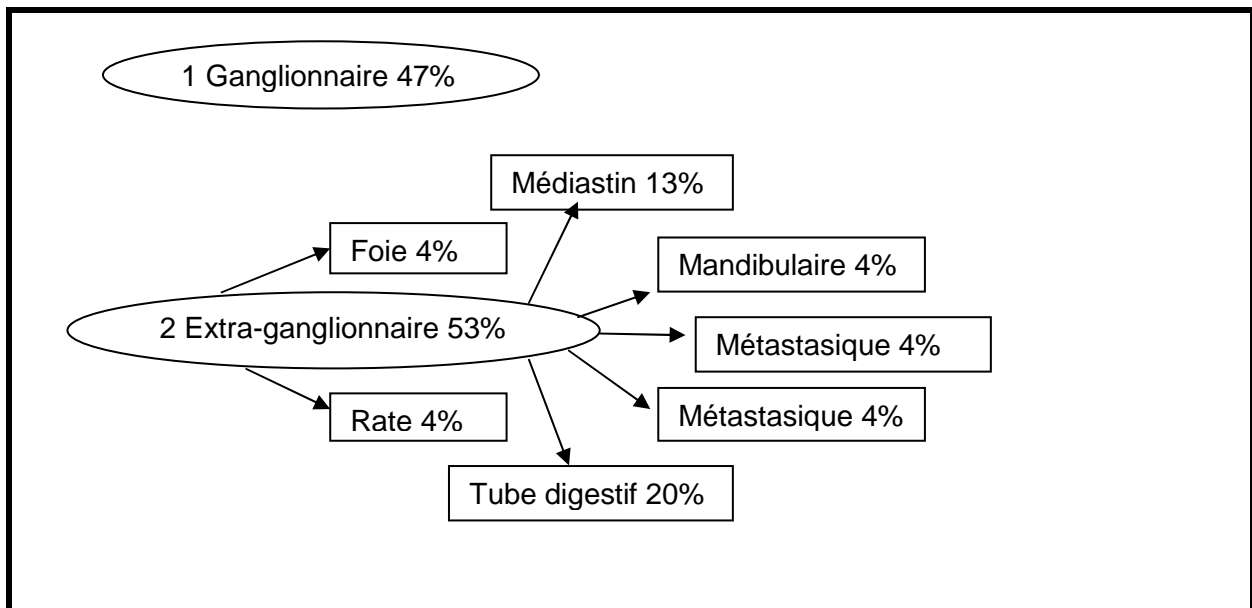


Figure 2. 1 Fréquences des atteintes ganglionnaires et extra-ganglionnaires.

2. 2 Prélèvements sanguins

Les prélèvements du sang ont été réalisés le matin à jeun, au niveau de la veine du pli du coude. Le sang a été recueilli dans des tubes secs codifiés. Les tubes ont été centrifugés dans les 30 minutes suivant les prélèvements à 3000 tours/min, pendant 15 minutes.

Le surnageant (sérum) de chaque individu (patients et contrôles) a été récupéré et aliquoté en trois tubes Eppendorf chiffrés, puis conservés de sorte que le bouchon orienté vers le haut à -20°C (Grand F *et al*, 2001).

Tableau 2. 2 Caractéristiques cliniques des patients (n=23)

Atteint	Type de LMNH	Localisation	Stade
1	Bas grade de malignité type B	Médullaire/ganglionnaire	IV
2	Grande cellule B	Ganglionnaire	III _B
3	Folliculaire	Intestin grêle	I _E
4	Haut grade de malignité type B	Ganglionnaire	I _B
5	Haut grade de malignité type B	Mandibulaire	I _A
6	Haut grade de malignité type B	Ganglionnaire	II _{EB}
7	Petite cellule B	Médullaire/ganglionnaire	III _B
8	LNH haut grade type B	Métastatique/ ganglionnaire	IV
9	Lymphome de Burkitt	Médiastin	I
10	Haut grade type B	Médiastin	IV
11	Type T	Ganglionnaire	III _A
12	Digestif	Estomac	I
13	LNH haut grade type B	Ganglionnaire	I
14	Folliculaire	Ganglionnaire	III _A
15	Grande cellule B	Splénique	I _{BE}
16	Intestinal type B	Intestin	III _E
17	Haut grade type B	Gastrique	I _E
18	Type T	Ganglionnaire	II _B
19	Type T agressif	Ganglionnaire	Ia
20	Type B	Médullaire hépatique pleural	I _{VB}
21	B à petit cellule	Médullaire/ganglionnaire	IV
22	B à petit cellule	Gastrique	I
23	Haut grade type B	Médiastin	III _A

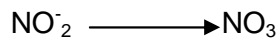
2. 3 Description de la méthode utilisée

2. 3. 1 Dosage de monoxyde d'azote

2. 3. 1. 1 Principe

Afin de déterminer la concentration de monoxyde d'azote (NO) sérique, il faut d'abord mesurer les taux de nitrate de nitrite (NOx) considérés comme produit dérivé de NO et marqueur indirect de sa formation in vitro NO₂

Le sérum collecté est d'abord déprotéinisé par une solution saline de l'acide trichloracétique (TCA), le surnageant ainsi récupéré est additionné à du vanadium III chloride qui a pour rôle la réduction de nitrate en nitrite selon la réaction suivante :



Cette étape est suivie par l'ajout du réactif de Griess qui absorbe le NO₂ en formant une coloration diazoïque rose.

L'absorbance est ensuite mesurée à 520nm et les concentrations de NO₂ sont déterminées à partir d'un double d'étalonnage établie à l'aide du nitrate sodique NaNO₃.

2. 3. 1. 2 Mode opératoire

1^{ère} étape : Déprotéinisation du sérum

Déprotéiniser le sérum par l'addition de 99µl de TCA 5% à 11µl de sérum, vortexer puis centrifuger 1000x g/10 min (Moshage H et al, 1995).



Prélever 15µl de sérum



Ajouter 99µl de TCA



Vortexer

Figure 2. 2 Etapes de déprotéinisation.

2^{ème} étape : réduction

Dans un tube Eppendorf mettre 100µl de surnageant récupéré de l'étape précédente et 100µl de vanadium III chloriide 8mg/ml.

La réaction de Griess permet uniquement la mesure des nitrites. Les nitrates devront donc être préalablement réduits en nitrites pour être quantifiés.

Ajouter 50µl de réactif de Griess, une couleur rose formée.

Incuber à 37°C durant 30 min.

Lire à densité optique du NOx à une longueur d'onde de 520nm.

Les concentrations du NO dans les échantillons de sédum sont ensuite déterminées à partir d'une courbe d'étalonnage établie par 150µmol/L de nitrate sodique NaNO₃

2. 4 Analyses statistiques

Les moyennes ont été comparées à l'aide du tst-t de Student. La comparaison de fréquences a été réalisée a l'aide du test Chi-2 avec la correction de Yates. La mesure de l'association à été déterminé via le calcul du Odds ration (OR) et intervalle de confiance à 95% (IC95%). Les analyses statistiques ont été effectuées grâce aux logiciels SPSS pour Windows (version 16.0, SPSS Inc, Chicago, IL, USA) et Epi Info 2000, Version 1.0 pour Windows 95, 98, NT ; et 2000 (Epi Info, Atlanta, Georgia, USA). Les valeurs de $p < 0,05$ ont été considérées statistiquement significatives.

CHAPITRE 3

Résultats et interprétation

3. Résultats et interprétations

3.1 Caractéristiques démographiques des patients et témoins

Les caractéristiques démographiques des patients atteints de Lymphome non-Hodgkinien et des contrôles sont représentées au tableau 3.1, ainsi que dans la figure 3.1.

Comme indiqué au tableau 3.1, il n'y a aucune différence significative entre les patients et les contrôles en ce qui concerne le sexe, l'âge, la taille, le groupe sanguin ABO et le Rhésus (pour toutes les comparaisons, $p > 0,05$). Toutefois, le poids et l'IMC sont significativement diminués chez les patients par rapport aux contrôles (respectivement, $p = 0,003$, $p = 0,001$).

Tableau 3.1 Caractéristiques démographiques des patients et des témoins.

Variable	Patients n = 23 x ± ES	Témoins n = 23 x ± ES	P
Age (an)	48,26 ± 3,66	38.04 ± 2,45	0,057
Sexe (F/M)	8 / 15	8 /15	1,000
Groupe sanguin			
A	7	9	0,600
B	4	3	0,600
AB	0	1	0,600
O	12	10	0,600
Rhésus (P/N)			
Positif	22	20	0,313
Négatif	1	3	0,313
Poids (kg)	66,52 ± 3,18	77,43 ± 2,45	0,003 *
Taille (m)	1,72 ± 0,02	1,71 ± 0,02	0,700
IMC (kg/m²)	22,68 ± 0,84	26,30 ± 0,8	0,001 **
Tabagisme			
Fumeur	14	0	0,001 **
Non fumeur	9	23	0,001 **

*Les valeurs sont représentées sous formes de moyennes (X) ± erreur standard (ES). * différence significative (p<0,05), ** différence hautement significative. IMC : indice de masse corporelle, M : masculin, F : féminin.*

Comme indiqué au tableau 3.1, il n'y a aucune différence significative entre les patients et les contrôles en ce qui concerne le sexe, l'âge, la taille, le groupe sanguin ABO et le Rhésus (pour toutes les comparaisons, $p > 0,05$).

Toutefois, le poids et l'IMC sont significativement diminués chez les patients par rapport aux contrôles (respectivement, $p = 0,003$, $p = 0,001$).

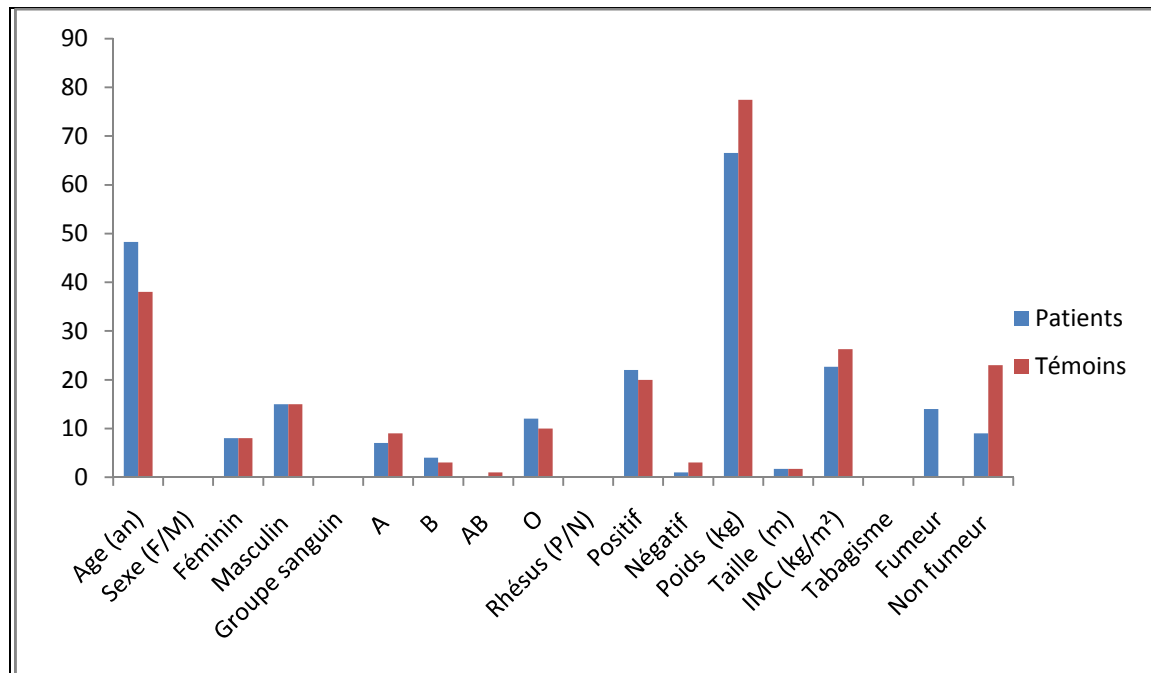


Figure 3.1 Caractéristiques démographiques des patients atteints de LNH et des témoins.

Les niveaux des monoxydes d'azote circulants dans le sang chez les patients atteints de LNH et contrôles sont représentés au tableau 3. 2 et la figure 3. 2 ;

Tableau 3. 2 Taux circulants du NOx chez les patients atteints de LNH et contrôles.

Variable	Patients n = 23 x ± ES	Témoins n = 23 x ± ES	P
NOx (µmol/L)	76,15 ± 1,87	46,47 ± 0,51	0,002

Les taux circulants du NOx sont indiqués en figures 3.2.

Comme le montrent les figures 3.2, les concentrations sériques du NOx sont nettement augmentées chez les patients comparés aux contrôles ($p= 0,002$).

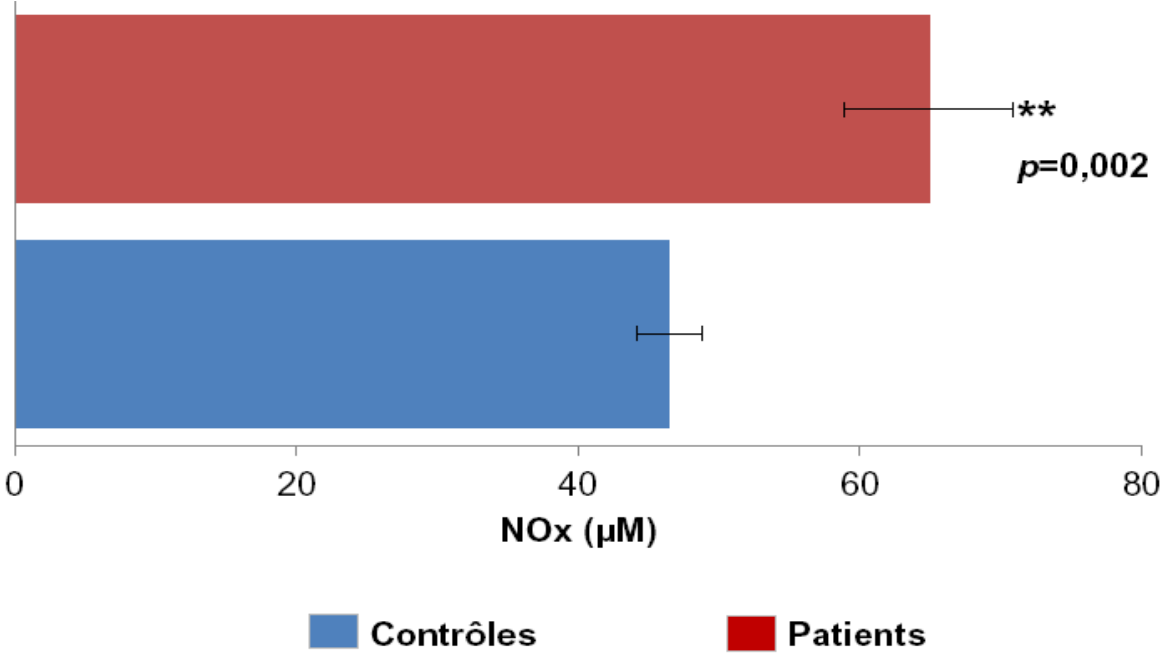


Figure 3.2 Taux circulants NOx chez les patients atteints de lymphome non-Hodgkinien et chez les sujets contrôles. NOx : NO₂⁻, NO₃⁻. ** $p < 0,01$.

CHAPITRE 4

Discussion

4. Discussion

Le LNH est un cancer qui se développe à partir des cellules du système lymphatique : les lymphocytes. Ces cellules sont des acteurs importants du système immunitaires. En cas de lymphome non hodgkinien, ces cellules deviennent anormales et se multiplient de façon anarchique. Il débute généralement dans un groupe de ganglions lymphatiques puis se propage à n'importe quel tissu ou organe via les réseaux sanguins ou lymphatiques dont l'évolutivité spontanée est variable (Becquart Paul, 2011).

L'indice de masse corporelle et le poids sont significativement diminués chez les malades comparés aux témoins (respectivement, $p= 0,003$, $p= 0,001$), une perte de poids non négligée est comparée depuis le LNH. Ceci étant en accord avec les observations de Hitz et Cerny proposée à partir une étude réalisée en Suisse en 2006 sur des personnes atteintes de LNH (Hitz et Cerny, 2006).

Les cancers sont responsables d'environ 20 à 30 % des pertes du poids significatives. En effet les cellules anormales présentes dans le corps peuvent se développer hors de contrôle, se multiplier et attaquer les tissus sains (Touchette M *et al*, 2006).

Ce qui concerne le tabagisme, plusieurs recherches qu'il ya une relation entre la consommation du tabac et le développement d'un cancer (Tratner Isabelle, 2003). Nos résultats semblent dans le même sens puisque on a remarqué que la fréquence de consommation du tabac chez les patients atteints de LNH est beaucoup plus importante que chez les contrôles sains.

Au cours d'un syndrome inflammatoire aigue, la production des NOx est élevée chez les atteints par rapport aux contrôles sains. Nous constatons donc qu'un syndrome inflammatoire aigue peut accompagner une atteinte par le LNH (Corbeau P, 2009).

La quantification du NO est délicate du fait de sa demi-vie très courte (quelques secondes) consécutive à son caractère labile, et de sa présence en faible quantité dans les milieux biologiques (Archer S, 1993).

Pour ces raisons, la formation du NO est classiquement évaluée de manière indirecte dans les milieux biologiques, par la détermination des concentrations de nitrites (NO_2^-) et de nitrates (NO_3^-), qui constituent les produits de dégradation oxydative du NO.

En effet, le NO réagit rapidement avec des molécules telles que l'oxygène ou l'anion superoxyde pour donner des nitrites et des nitrates (Grand F *et al*, 2001).

La mesure des concentrations en nitrites (NO₂⁻) et nitrates (NO₃⁻) est fréquemment utilisée pour explorer le métabolisme du monoxyde d'azote (NO) et l'implication de ce radical dans de nombreuses situations pathologiques. Le but de notre étude était de valider et de standardiser une technique de dosage sérique de ces deux métabolites, la réaction de Griess est la plus couramment utilisée ((Moncada R *et al*, 1991).

Les influences à la fois nocives et protectrices du monoxyde d'azote (NO) aux différentes étapes du processus de cancérogenèse. En effet, le NO, essentiel aux défenses de l'organisme, est en revanche susceptible d'entraîner des altérations de l'ADN lorsqu'il est produit en excès, Le NO est un médiateur gazeux aux multiples fonctions. Il agit sur le contrôle des réponses immunitaires et représente ainsi l'un des principaux effecteurs de la réaction inflammatoire. Le NO est un radical libre qui peut, après oxydation, entraîner des mutations à travers la formation de composés *N*-nitrosés cancérogènes, Les oxydes d'azote sont donc susceptibles de jouer un rôle important dans les processus de cancérogenèse (Calmels Sylvie *et al*, 1995).

Fait intéressant, il a été montré que le NO joue un rôle important dans le processus inflammatoire et la destruction cellulaire. Il est produit en quantité excessive par les cellules immunitaires via les NOS inductibles dans leur implication dans la destruction cellulaire a été prouvées. Les NOS inductibles ne sont générés que lors d'un état pathologique. Dans le cas de stress oxydatif, la diminution de la SOD et l'augmentation de la concentration de la iNOS entraîne l'interaction du NO avec O₂⁻ et engendre la formation du peroxyde d'azote ONOO⁻, ce dernier entraîne des dommages cellulaires importantes (Beltran B *et al*, 2000 ; Lipton *et al*, 1998).

Nos résultats montrent qu'il y a de différence significative entre les concentrations du NO chez les sujets non-Hodgkin comparées aux témoins, donc NO semble être un indicateur de l'apparition de plusieurs cancers. Des observations similaires ont été décrites par Calmels Sylvie *et al* en 1995.

Il paraît que la maladie est associée au poids et l'IMC qui sont significativement diminués chez les patients par rapport aux contrôles (respectivement, $p= 0,003$, $p= 0,001$).

Il faudra rappeler que la réponse inflammatoire est un processus de défense naturel, indispensable à l'élimination de l'agent pathogène, mais bien que bénéfique, elle peut toutefois causer des effets délétères à l'organisme lorsqu'elle persiste longtemps (Kamat Pranitha *et al.* 2012).

Des études récentes ont montré que les taux du NO sérique sont significativement plus élevés au cours de réactions inflammatoires, en réponses aux d'infections microbiennes, et que ces taux baissent sous traitement anti-inflammatoire (Pariente *et al.*, 2004).

Aussi, d'après nos résultats, les taux sérique de NOx s'avèrent nettement augmentés chez les patients atteints comparés aux contrôles ($p = 0,002$). Résultats qui s'accordent avec les données de la littérature, suggèrent que la production élevée du NOx entraîne une augmentation de la réponse inflammatoire qui augmentée lui-même au cours de LNH.

CHAPITRE 5

Conclusions et perspective

5. Conclusion et perspectives

Le LNH est expansion clonale qui se développe à partir d'une cellule normale qui reste bloquée à un niveau particulier de sa différenciation (Actul et Mehta, 2003).

L'incidence de LMNH présente une forte augmentation entre 1980 et 2005 dans les deux sexes avec une augmentation de 2,7% et 2,9% par ans. Les causes d'augmentation d'incidence des LMNH peuvent être les produits chimiques et plus particulièrement le travail avec les herbicides chlorophénoxy, la mortalité est élevée, 24 décès par rapport de mortalité standardisée 1,3 (Monnereau *et al*, 2009).

Aschebrook-Kilfoy B et al en 2012 ont démontré que, chez les sujets atteints de LNH, les apports en nitrate et en nitrite ont une action défavorable qui pourrait affecter négativement la survie (Aschebrook-Kilfoy B et al, 2012).

La diminution de la mortalité depuis la fin des années 90 est vraisemblablement les conséquences des progrès thérapeutiques notamment avec l'apparition des traitements faisant appel à des anticorps monoclonaux humanisés et notamment les anti-CD20 (Monnereau *et al*, 2009).

Les résultats obtenus d'après notre étude montrent bien que les patients atteints de LNH présentent de nombreuses perturbations au niveau de concentrations du NOX dont le degré et l'importance varient d'un patient à l'autre vis-à-vis de l'hétérogénéité de LNH, vis-à-vis des effets secondaires de la chimiothérapie et vis-à-vis de la manière dont le corps du patient réagit au traitement, ces résultats ne nous permettent pas d'identifier une anomalie identique chez tous ou chez la plupart des patients que ce soit au niveau des concentrations du NOx.

CHAPITRE 6

Bibliographie

6. Bibliographie

A

Actul B, Mehta A et Hofbrand Victor. Lymphome non 'Hodgkinien. Hématologie 2003.

Allain P. Monoxyde d'azote. CDM Editions 2012.

Ammerich Gérard. Lymphome de l'estomac. Santé 2011 ; 07 : 43-48.

Archer S. Measurement of nitric oxide in biological models. *FASEB J* 1993 ; 7 : 349-60.

Aschebrook-Kilfoy B, Ward M.H, Zheng et al. Nitrate et lymphome non-hodgkinien. *Nutrition and Cancer* 2012 ; 64 : 488-492.

B

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

Belthran B, Orsi A, Clementi E et ai. Oxidative stresss and S-nitrosylation of proteins in cells. *Br. J. Pharmacil* 2000 ; 129 : 953-960.

Bouguet Guy. Comprendre le lymphome non-hodgkinien. France Lymphome Espoir 2006.

Brice Pauline, Solal-Celigny Philippe, Delarue Richard. Comprendre les lymphomes non hodgkiniens. Institut National du Cancer 2011 ; 1-76

C

Calmels Sylvie, Hiroshi Ohshima. Monoxyde d'azote et cancérogenèse. Centre international de recherche sur le cancer 1995 ; 7 : 1, 33.

Cherradi N. Les Lymphome non- hodgkiniens. Hémato-pathologie 2010 ; 1-46.

Chroboczek T, Lazaro E, Greib C et al. Intravascular large B cell lymphoma: A case series of three patients and update. *Cancer/Radiothérapie* 2012 ; 33 : 250-258.

Corbeau P. Syndrome inflammatoire. Immunopathologie - Réaction inflammatoire / Item ECN 112. 2009.

Cuenca X, Xhaard A, Mounier N. Prognostic factors in hodgkinien and non-hodgkinien lymphomas Service d'onco-hématologie 2009 ; 96 : 461-73.

D

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

Delsol G. Classification OMS 2008 des lymphomes. Annales de Pathologie. 2010; 28 : 20-24.

Douglas Mogregor. Risque de lymphome non hodgkin chez les pompiers. Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en travail 2007.

Drouet F, Cahu X, Pointreau F et al. Lymphomes malins non hodgkiniens. Cancer/Radiothérapie 2010 ; 14 : 210-229.

F

Feldmann Gérard. Rôle des cellules hépatiques dans la biosynthèse des protéines de la réaction inflammatoire aiguë et des protéines de la nutrition. Nutrition Clinique et Métabolisme 2005 ; 4 : 213-218.

Finke E, Hage R, Donnio A et al. Retrobulbar optic neuropathy and non-hodgkinien lymphoma. Journal d'Ophtalmologie 2012 ; 35 : 12-24.

G

Gilbert Blaise, Dominique Gauvin, Lamia Ben Othmen. Le rôle du monoxyde d'azote dans la transmission de la douleur. Le praticien en anesthésie-réanimation, 2005, 9 : 2-23.

Grand F, Guitton J, Goudable J et al. Optimisation des paramètres du dosage des nitrites et nitrates sériques par la technique de Griess. Annales de Biologie Clinique 2001 ; 59 : 59-65.

Grillon Catherine. Rôle du monoxyde d'azote dans la modulation de la reconnaissance cellulaire. Centre National de Recherche Scientifique 2011 ; 128 : 230-240.

H

Hitz Felicitas, Cerny Thomas. Les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. Service d'hématologie/oncologie 2010 ; 8 : 1-32.

J

Julian A, Wagner T, Payoux P et al. Évaluation de la réponse au traitement des lymphomes : rôle de la TEP-FDG. Service de médecine nucléaire 2010.

K

Kamat Pranitha, Juon Bettina, Jossen Brigitte et al. Assessment of endothelium and inflammatory response at the onset of reperfusion injury in hand surgery. Journal of Inflammation 2012 ; 9-18

L

Lipton H, Choi YB, Sucher NU et al. Neuroprotective and neurodestructive effects of NO related species. Biofactors 1998 ; 8 : 33-40.

M

Mascarel A. Lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B. Formation santé université Bordeaux II 2012.

Mazeau-Woynar Valérie, Montbel Marie, Verdoni Laetitia et al. Lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte. Institut National du Cancer 2009 ; 30 : 1-40.

Mesli N. Traitement des lymphomes à grande cellule ayant échappé au CHOP ou rechuté après remission. Université Abou Bakr Belkaid de Tlemcen 2006.

Mlika Mona, Zidi-Moaffak Yosra, Faten farah et al. Une tumeur hépatique exceptionnelle. La Tunisie Médicale 2010 ; 88 : 954-956.

Monnereau A, Danzon A, Delafosse P et al. Lymphome malin non hodgkinien. Institut National du Cancer 2009.

Moshage H, Kok B, Huizenga JR, Jansen PLM. Nitrite and nitrate determination in plasma: a critical evaluation. *Clin Chem* 1995 ; 41 : 9-26.

Mioulet D, Braem L, Heno P et al. Cardiac extension of non-hodgkin lymphoma revealed by an atrial flutter. *Service de pneumo-oncologie* 2009, 58 : 117-121.

Moncada R, Palmer RMJ, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991 ; 43 : 109-42.

Morton L, Turner J, Cerhan J et al. Incidence of lymphoid neoplasm subtypes as defined by the proposed nested classification. *Blood* 2007 ; 110 : 695-708.

Mrabti Hind, Raiss Ghizlane, Raissouni Soundouss et al. Lymphomes malins non hodgkiniens de l'intestin grêle de type « *immunoproliferative small intestinal disease* ». Institut national d'oncologie, service d'oncologie médicale 2011 ; 40 : 995-1000.

N

Nieters A. Hepatitis C and risk of lymphoma: results of the European multicenter case-control study EPILYMPH. *Gastroenterology*. 2006; 131 : 79-86.

P

Paciencia Maria. Inflammation chronique. *Santé* 2011, 124.

Pariante R. Nitric **oxide**. *EMC-Pneumologie* 2004 ; 1 : 37–39.

R

Rodrigues Gouveia Gisele, Aparecida Coelho Siqueira Sheila, Fischer Chamone Dalton de Alencar. Prévalence de lymphomes non hodgkiniens à São Paulo, Brésil. *Revista Brasileira de hematologia Hemoterapia* 2011 ; 16-48.

S

Salles G, Coiffer B. Lymphome malin non-hodgkinien de haut grade de malignité. *Médecine Express-Hématologie* 2012.

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

T

Tabra S, Mahjoub K, Chaouch K et al. À propos de quatre cas de lymphome malin nonhodgkinien primitif du cavum. Cancer/Radiologie 2011 ; 15 : 338-341.

Tadiéa J- M, Guerota E, Delclauxb C. L-arginine supplementation in Intensive Care Unit. Service de réanimation médicale 2009 ; 18 : 511- 517.

Touchette M et Lanthier L. Perte du poids inexplicée. 2006.

Tratner Isabelle. De l'efficacité de la politique de prévention et de dépistage dans la lutte contre le cancer. Médecine / Sciences 2003 ; 19 : 369-70.

V

Voinchet H, Etienne G, Ghiringelli C-B et al. Lymphomes spléniques de la zone marginale et auto-immunité : à propos de six cas. Médecine interne 2009.

Voorhees Peter M, Orłowski Robert Z. Lymphomes malins. Médecine interne de Netter 2011 ; 581–587.

W

Wennmalm A, Benthin G, Edlund A. Metabolism and excretion of nitric oxide in humans an experimental an clinical study. Circ Res 1993 ; 73 : 8-21.