

جامعة سيدي محمد بن عبد الله - فاس
+ⵓⵎⵎⵉⵔⵉⵙⵉⵔ ⵓⵎⵎⵉⵔⵉⵙⵉⵔ ⵓⵎⵎⵉⵔⵉⵙⵉⵔ ⵓⵎⵎⵉⵔⵉⵙⵉⵔ ⵓⵎⵎⵉⵔⵉⵙⵉⵔ
UNIVERSITÉ SIDI MOHAMED BEN ABDELLAH DE FES
كلية الطب والصيدلة وطب الأسنان
+ⵓⵎⵎⵉⵔⵉⵙⵉⵔ ⵓⵎⵎⵉⵔⵉⵙⵉⵔ ⵓⵎⵎⵉⵔⵉⵙⵉⵔ ⵓⵎⵎⵉⵔⵉⵙⵉⵔ ⵓⵎⵎⵉⵔⵉⵙⵉⵔ
FACULTÉ DE MÉDECINE, DE PHARMACIE ET DE MÉDECINE DENTAIRE



**LYMPHOME DE HODGKIN CLASSIQUE : ASPECTS
ANATOMOPATHOLOGIQUES, PRONOSTIQUES ET
SIGNIFICATION DE L'INFECTION PAR LE VIRUS
D'EPSTEIN BARR**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur FADLALLAH Imane

Née le 13/01/1993 à Rabat

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

Option : Anatomie Pathologique

Sous la direction de :

Professeur HAMMAS NAWAL

Session : Octobre 2023

Pi Hammass Nawal

Dr. CHEBANI Laila
Professeur d'enseignement
supérieur en anatomie
Pathologique
CHU HASSAN II FES

PLAN

LISTE DES FIGURES.....	3
LISTE DES TABLEAUX	4
LISTE DES GRAPHIQUES	5
LISTE DES ABREVIATIONS	6
I. INTRODUCTION ET OBJECTIFS.....	7
A. INTRODUCTION.....	7
B. OBJECTIFS.....	8
II. RAPPELS :.....	9
A. CLASSIFICATION :.....	9
B. HISTOLOGIE :.....	10
C. PHYSIOPATHOLOGIE :.....	13
III. MATERIELS ET METHODES	19
IV. RESULTATS	25
A. ETUDE DESCRIPTIVE :	25
B. ETUDE ANALYTIQUE :.....	36
V. DISCUSSION :.....	38
VI. CONCLUSION :	57
VII. RESUME.....	58
VIII. BIBLIOGRAPHIE	60

LISTE DES FIGURES

Figure N°1 : Présentation schématique du ganglion lymphatique.

Figure N°2 : Aspect histologique d'un ganglion lymphatique.

Figure N°3 : Origine de la cellule de Reed-Sternberg.

Figure N°4: Console d'enrobage des tissus « Tissue-Tek® TEC™ 5 » disponible au service.

Figure N°5 : Microtome rotatif semi-automatique AEM 450 disponible au service.

Figure N°6 : Automate de coloration de lames Tissue-Tek® DRS™ 2000 disponible au service.

Figure N°7 : Automate Dako Omnis d'immunohistochimie disponible au service.

Figure N°8 : Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire (HESx100/400).

Figure N°9: Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte (HESx200).

Figure N°10 : Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes (HESx200).

Figure N°11: Lymphome de Hodgkin classique à déplétion lymphocytaire (HESx100).

Figure N°12 : Expression du C30 et du CD15 par les cellules tumorales (IHC).

Figure N°13 : Expression du Pax5 par les cellules tumorales (IHC).

Figure N°14 : Présence d'EBV détecté par l'anticorps anti-LMP1 dans les cellules tumorales.

Figure N°15 : Aspect histologique de la CRS.

Figure N°16 : Aspect histologique de la cellule de Hodgkin.

Figure N°17 : Aspect histologique de la cellule lacunaire.

Figure N°18 : Aspect histologique de la cellule momifiée.

Figure N°19 : Aspect histologique du LHc scléronodulaire.

Figure N°20 : Aspect histologique du LHc à cellularité mixte.

Figure N°21 : Aspect histologique du LHc riche en lymphocytes.

Figure N°22 : Aspect histologique du LHc à déplétion lymphocytaire riche en cellules tumorales.

Figure N°23 : Aspect histologique du LHc à déplétion lymphocytaire riche en fibrose.

Figure N°24 : Immunomarquage des cellules tumorales par l'anticorps anti CD30, anti CD15, anti LMP1 et anti PAX5.

Figure N° 25 : Classification d'Ann Arbor modifiée selon Cotswolds.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N° 1 : Marqueurs immunohistochimiques utilisés.

Tableau N° 2 : Association entre les sous-groupes de LHc EBV+ et EBV- et les autres paramètres.

Tableau N° 3 : Comparaison de l'âge moyen de nos patients avec les données de la littérature.

Tableau N° 4 : Comparaison sexe ratio avec les données de la littérature.

Tableau N° 5: Comparaison de la fréquence des différents sous types de lymphome de Hodgkin classique.

Tableau N° 6 : Comparaison du profil immunohistochimique du LHc dans notre série avec les données de la littérature.

Tableau N°7: Comparaison des stades Ann Arbor du LHc dans notre série avec les données de la littérature.

Tableau N°8: Comparaison du Bulky dans notre série avec les autres séries.

Tableau N°9 : Comparaison des paramètres biologiques dans notre série avec les données de la littérature.

Tableau N°10 : Critères pronostiques selon l'EORTC pour les stades I et II.

Tableau N°11 : Les critères pronostiques selon l'index international pour les stades avancés.

Tableau N°12: Fréquence de l'infection par l'EBV dans les différentes séries.

Tableau N°13: Corrélation de l'EBV avec l'âge.

Tableau N°14 : Corrélation de l'EBV avec le sexe.

Tableau N°15 : Corrélation de l'EBV avec le sous type histologique.

Tableau N°16 : Corrélation de l'EBV avec les différents facteurs pronostiques.

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique N°1 : Répartition par tranches d'âge.

Graphique N°2 : Répartition selon le sexe.

Graphique N°3 : Répartition des adénopathies selon leurs localisations.

Graphique N° 4 : Principales localisations extraganglionnaires.

Graphique N°5 : Répartition des cas selon le sous type histologique.

Graphique N°6 : Répartition des cas selon le profil immunohistochimique.

Graphique N°7 : Répartition selon la classification Ann-Arbor.

Graphique N°8 : Répartition selon l'évolution à court terme.

Graphique N°9: Courbe de survie globale.

Graphique N°10: Courbe de survie sans rechute.

Graphique N°11 : Courbe de survie globale comparant le LHc EBV+ et EBV-.

LISTE DES ABREVIATIONS

BOM : Biopsie ostéo-médullaire

BCR : B-Cell receptor

CRS : Cellule de Reed-Sternberg

EBER : Ebv encoded small RNAs

EBNA : Epstein-Barr nuclear antigen

EBV : Virus d'Epstein-Barr

EORTC : l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer.

HES : Hématoxyline éosine safran

IHC : Immunohistochimie

LDGCB : Lymphome diffus à grandes cellules B

LDH : Lactate deshydrogénase

LH : Lymphome de Hodgkin

LH EBV+ : Lymphome de Hodgkin positif au virus d'Epstein-Barr

LH EBV- : Lymphome de Hodgkin négatif au virus d'Epstein-Barr

LHc : Lymphome de Hodgkin classique

LHc-SN : Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire

LHc-CM : Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte

LHc-RL : Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes

LHc-DL : Lymphome de Hodgkin à déplétion lymphocytaire

LHNPL : Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire

LMP : Latent membrane protein

MH : Maladie de Hodgkin.

NF-KB : nuclear factor-kappa B

OMS : Organisation mondiale de la santé

RT-PCR : Reverse transcription polymerase chain reaction

VS : Vitesse de sédimentation

I. INTRODUCTION ET OBJECTIFS

A. INTRODUCTION

La maladie de Hodgkin ou *lymphome de Hodgkin* (LH), décrite en 1832 par Thomas Hodgkin, reste une entité distincte au sein des lymphomes malins [1]. C'est une affection néoplasique du tissu lymphoïde. Elle représente environ 10% de tous les lymphomes et 1% de tous les cancers. Il existe deux pics d'incidence : un premier chez l'adulte jeune (20-30 ans) et un second chez le sujet âgé de plus de 60 ans. A la différence de la plupart des cancers, elle n'est pas histologiquement monomorphe ; elle est en effet caractérisée par la présence très minoritaire de cellules malignes géantes, au sein d'un environnement de lymphocytes et parfois d'un granulome inflammatoire, associé à un degré variable de fibrose [2].

Cette maladie est initialement localisée à un ganglion ou un groupe ganglionnaire, puis elle s'étend par voie lymphatique et par voie sanguine aux ganglions contigus, et aux tissus non-lymphoïdes voisins.

Depuis sa première description, de nombreux progrès des connaissances des aspects cliniques, histologiques et biologiques du LH ont été réalisés. [3,4] Même si des facteurs étiologiques infectieux, environnementaux, génétiques et immunologiques ont pu être incriminés, l'étiologie exacte du LH reste encore inconnue. [5]

Le virus d'Epstein Barr (EBV) est souvent mis en évidence dans les cellules RS des LHc, alors qu'il est considéré toujours négatif dans le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL) [6]. Il est d'avantage détecté dans les formes de types à cellularité mixte (40 à 90%) que dans les formes de types scléronodulaire (10 à 30%). Il est aussi plus fréquent chez le jeune enfant et chez le sujet âgé [7].

Il a été démontré que l'infection latente par le virus d'Epstein Barr EBV joue un rôle dans le développement du LH. Son rôle pathogène est multiple, il permet activation de nombreux signaux de survie cellulaire et l'échappement à l'apoptose [8]. La signification pronostique de l'infection par le virus Epstein Barr (EBV) dans le lymphome hodgkinien est toujours controversée [9].

B. OBJECTIFS

- Analyser les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques anatomopathologiques, pronostiques et évolutifs du lymphome de Hodgkin classique dans notre contexte.
- Evaluer la fréquence de l'infection par l'EBV dans le lymphome de Hodgkin classique.
- Comparer le lymphome de Hodgkin classique EBV positif au lymphome de Hodgkin classique EBV négatif avec corrélation de chaque groupe avec les paramètres clinicobiologiques, anatomopathologiques, et pronostiques ainsi qu'à la survie.

II. RAPPELS :

A. CLASSIFICATION :

Le lymphome hodgkinien (LH) se définit selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2022 des lymphomes par :

- Une atteinte des ganglions lymphatiques ;
- Les tissus néoplasiques contiennent généralement un petit nombre de grandes cellules tumorales mononucléées et multinucléées : appelées cellules de Hodgkin et Reed-Sternberg (HRS), dispersées dans une abondante population non néoplasique, inflammatoire, polymorphe et réactionnelle. Les cellules tumorales sont souvent entourées de lymphocytes T en rosette [10].

La classification de l'OMS du LH a fait l'objet de plusieurs actualisations depuis sa première édition en 2001 jusqu'à la 5ème édition de 2022. Elle définit deux entités pathologiques distinctes :

- Le lymphome de Hodgkin classique (LHc) : représente environ 90% des LH.

Il se divise en quatre sous-types :

- Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire (LHc-SN)
- Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte (LHc-CM)
- Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes (LHc-RL)
- Lymphome de Hodgkin classique à déplétion lymphocytaire (LHc-DL)

Ces sous-types diffèrent par le caractère du microenvironnement et les caractéristiques cytologiques des cellules néoplasiques. Ils diffèrent également par leurs caractéristiques cliniques, leurs facteurs de risque et leur association avec l'EBV.

- Le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL) : est un néoplasme indolent à cellule B avec une tendance aux récidives locales ainsi qu'un faible taux de progression vers un lymphome diffus à grandes cellules B (LDGCB). Il représente environ 10 % des LH [11].

Hodgkin lymphomas	
Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma	9659/3
Classic Hodgkin lymphoma	9650/3
Nodular sclerosis classic Hodgkin lymphoma	9663/3
Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma	9651/3
Mixed cellularity classic Hodgkin lymphoma	9652/3
Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma	9653/3

Classification OMS 2022 des lymphomes [10]

B. HISTOLOGIE :

1 - Histologie du ganglion lymphatique [12]:

Les ganglions lymphatiques normaux sont de petites structures en forme d'haricot, concentrées dans des zones anatomiques où l'exposition aux antigènes est fréquente, comme le cou, le médiastin, le mésentère et l'aîne. Ils sont entourés d'une capsule conjonctive dense, qui s'épaissit au niveau du hile. Elle envoie en profondeur des travées incomplètes, délimitant deux régions :

- Une région corticale (cortex) périphérique sombre, où le tissu lymphoïde s'organise en follicules lymphoïdes primaire et secondaire.
- Une région médullaire (médulla) plus claire, de structure lâche, formée de travées et de cordons lymphoïdes.
- Entre les deux : la zone para corticale (paracortex).

La lymphe pénètre par les vaisseaux lymphatiques afférents au niveau du cortex et s'écoule finalement par les sinus subcapsulaires, intermédiaires et médullaires dans un seul vaisseau lymphatique efférent. Les lymphocytes B et T pénètrent dans le ganglion lymphatique par les veinules endothéliales hautes, principalement dans le paracortex. Ils migrent à l'intérieur du ganglion vers des régions spécifiques.

Les cellules T se concentrent dans le paracortex où elles interagissent avec les cellules dendritiques. Les cellules dendritiques folliculaires attirent les cellules B vers les follicules où elles peuvent initier la réaction du centre germinal.

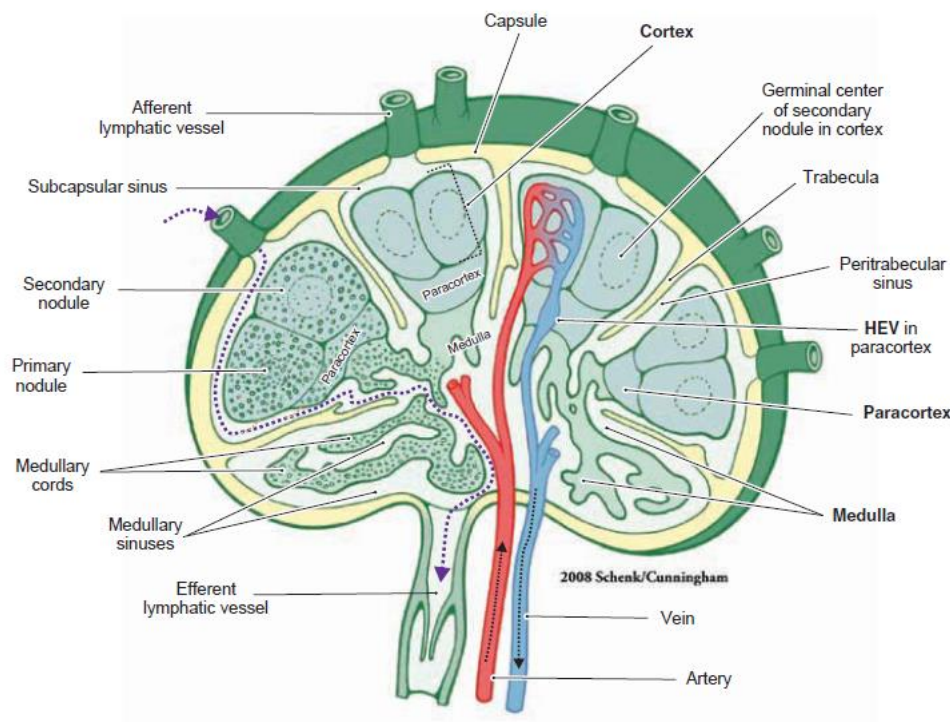


Figure N°1 : Présentation schématique du ganglion lymphatique [13]

2 - Lymphopoïèse B [12]:

a. Les étapes de maturation des lymphocytes B et marqueurs de différenciation (phase indépendante de l'antigène):

Les lymphocytes B se différencient à partir de cellules souches CD34+ dans le microenvironnement du foie chez le fœtus puis chez l'enfant et l'adulte au niveau de la moelle hématopoïétique.

Les progéniteurs lymphoïdes communs (cellules souches lymphoïdes) se développent en progéniteurs lymphoïdes B (pro-B). A partir du progéniteur B, on note quatre grands stades de maturation du lymphocyte B

- Stade pro-B.
- Stade pré-B (précurseurs de B).

- **Stade B immature.**

- **Stade B mature.**

Les lymphocytes matures colonisent par la suite les organes lymphoïdes secondaires (périphériques) et s'organisent en follicules primaires.

b. Activation des lymphocytes B et réaction du centre germinatif (différenciation dépendante de l'antigène) :

L'activation des lymphocytes B diffère selon la nature de l'antigène :

- L'antigène thymo-indépendant induit une réponse B sans coopération des lymphocytes T et sans formation de centre germinatif.
- L'antigène thymo-dépendants (de nature protéique) induit une réponse T-dépendante avec formation de centre germinatif.

En réponse à une stimulation antigénique protéique, les follicules primaires, au niveau de la zone B dépendante des organes lymphoïdes périphériques, se transforment en follicules secondaires caractérisés par la formation d'un centre germinatif qui comporte une zone sombre et une zone claire :

- Au niveau de la zone sombre:

Suite à leur stimulation, les lymphocytes B vont entrer dans le cycle cellulaire et se diviser activement : cette phase correspond à l'amplification clonale. Les lymphocytes B activés deviennent ainsi des centroblastes qui se distinguent par leur grande taille, leur cytoplasme étendu, leur chromatine diffuse et l'absence d'immunoglobuline membranaire. Durant cette phase d'amplification, les lymphocytes vont modifier leur répertoire afin d'augmenter l'affinité des immunoglobulines. Pour ce faire, ils se disposent d'une enzyme capable d'induire des mutations dans les gènes variables des immunoglobulines : on parle alors d'hypermutation somatique.

- Au niveau de la zone claire:

Les centroblastes donnent naissance aux centrocytes : petites cellules B qui ré-expriment les BCR qu'ils testent vis-à-vis des antigènes exprimés par les cellules dendritiques folliculaires. Cette étape vise à éliminer tous les lymphocytes B ayant peu ou pas d'affinité pour l'antigène cible, afin de conserver le répertoire le plus affiné possible.

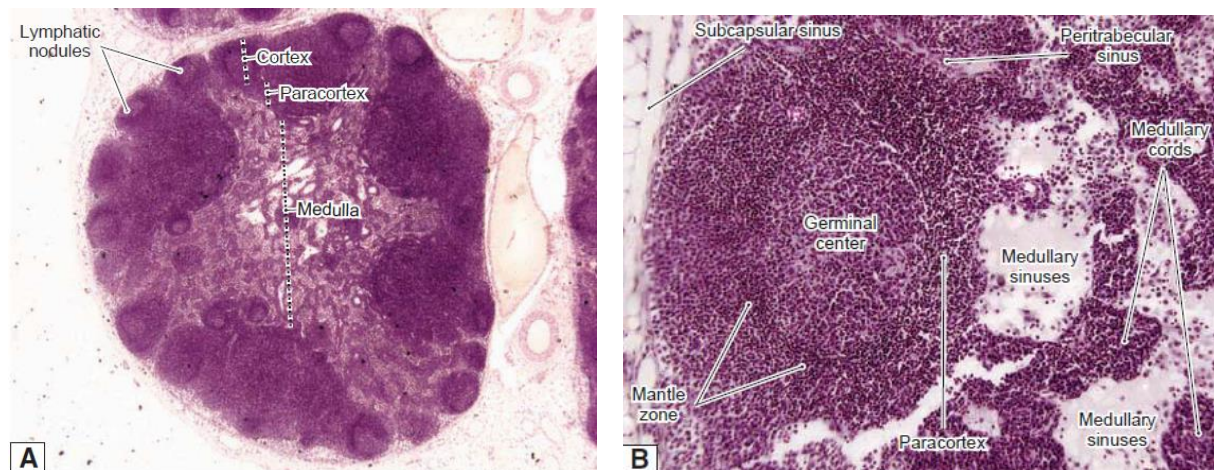


Figure N°2 : Aspect histologique d'un ganglion lymphatique [13]

C. PHYSIOPATHOLOGIE :

1 - Origine de la cellule de Reed-Sternberg :

Ce sont principalement les travaux de Küppers et al. qui ont conduit à la conclusion que les CRS dérivent de cellules lymphoïdes B issues des centres germinatifs ganglionnaires [14]. L'utilisation des techniques de vidéo-microdissection, permettant l'analyse par PCR des CRS isolées, a permis de démontrer que les CRS étaient clonales et qu'elles présentaient les caractéristiques de cellules lymphocytaires B en cours de maturation. En effet, l'analyse de plusieurs CRS issues d'un ganglion pathologique montre la présence d'un réarrangement clonal de la portion hypervariable des gènes (V) des chaînes légères ou lourdes des immunoglobulines (Ig). Les CRS sont porteuses de mutations somatiques des gènes V des immunoglobulines. Ces mutations sont associées dans les lymphocytes B normaux à la phase de prolifération puis d'apoptose des cellules B dans les centres germinatifs ganglionnaires. Schématiquement les mutations observées dans les CRS conduisent à avancer l'hypothèse que ces cellules porteuses de réarrangements, en règle non fonctionnels, des gènes V des immunoglobulines échappent néanmoins à l'apoptose par le biais de mécanismes oncogéniques complexes [15,16].

2 - Mécanismes à l'origine du phénotype des CRS :

Le phénotype des CRS est très éloigné d'un lymphocyte B « normal » traduisant une « reprogrammation » de la cellule: ces cellules ne présentent pas d'immunoglobuline de surface fonctionnelle et ont globalement perdu l'expression de nombreux gènes associés au phénotype B [15].

Plusieurs raisons à cette observation sont avancées pour expliquer ce phénotype: présence de mutations somatiques non fonctionnelles (« crippling mutations »), mais également absence d'expression des facteurs de transcription Oct-2 et Bob-1 dans les cellules RS [16]. La présence de ces deux derniers facteurs, qui est requise pour l'expression des gènes d'Ig dans les cellules B, n'est en effet pas retrouvée au niveau de l'ARNm (Northern Blot et RT-PCR) ainsi qu'au niveau protéique (Western Blot, immunohistochimie) dans des lignées du LH. En outre, l'absence d'expression de ces facteurs a pu être secondairement documentée par les techniques d'immunohistochimie sur les coupes tissulaires tumorales des patients porteurs d'un LH [11].

Toutefois les cellules CRS gardent la capacité d'interagir avec les lymphocytes T avec en particulier l'expression commune du CD30, du CD40 et du CD80, et sécrètent de nombreuses chémokines et cytokines conduisant au recrutement des cellules inflammatoires probablement essentielles à leur survie [15].

La rareté des cellules CRS a longtemps limité l'identification des lésions géniques à l'origine de leur phénotype. De nombreuses anomalies cytogénétiques sont rapportées dans la littérature mais celles-ci sont très variables et semblent aléatoires traduisant une instabilité chromosomique à ce jour mal expliquée. Toutefois des approches combinant les analyses du transcriptome des CRS, la cytogénétique moléculaire ainsi que l'analyse des lignées cellulaires permettent de montrer la présence de plusieurs mécanismes associés à la transformation de ces cellules [16].

Les mutations récurrentes des gènes de la voie de signalisation apoptotique NF-KB (des mutations somatiques – amplifications ou délétions des gènes REL, TNF α -induce protein3, NFKBIA) surviennent dans 15 à 50 % des cas de LH classique. Plusieurs mutations peuvent coexister suggérant le rôle essentiel de l'activité antiapoptotique de la voie NF-KB dans la physiopathologie du LH. Les anomalies de la voie JAK-Stat sont également décrites dans 40 % des cas et conduisent à des signaux de survie cellulaire.

Contrairement aux autres lymphomes (à l'exception des lymphomes B médiastinaux), de nombreux récepteurs à activité tyrosine kinase sont exprimés par les CRS par un phénomène paracrine et autocrine et contribuent à la survie et la prolifération cellulaire. Enfin, plus récemment, des délétions du gène TP53 dans 10 % des cas ont été décrites [15].

De nombreux autres mécanismes contribuant au phénotype du LH sont également rapportés notamment épigénétiques conduisant à la dérégulation des facteurs de transcription associés au développement des cellules B et à l'activation des signaux de survie des CRS [17].

Enfin, les CRS attirent beaucoup de cellules dans le tissu tumoral ce qui est responsable d'un microenvironnement inflammatoire. Cet environnement favorise la survie des CRS et les aide à échapper à une attaque par des cellules T cytotoxiques ou des cellules NK [18].

Une meilleure compréhension des principales interactions cellulaires peut offrir des approches novatrices pour une thérapie ciblée de ce lymphome.

Outre l'infiltrat réactionnel qui constitue la majorité de la prolifération dans le LH, le tableau clinique avec présence de signes généraux (fièvre, amaigrissement, syndrome biologique inflammatoire...) suggère l'intervention de cytokines dans la pathogénie du LH. Etant donné la difficulté de réaliser des techniques de RT-PCR fiables sur des cellules isolées par microdissection, ce sont les techniques d'hybridation in situ qui se sont révélées les plus performantes et ont montré que les cellules RS étaient capables d'exprimer une variété de cytokines incluant l'Interleukine-2, l'Il-5, l'Il-9, l'Il-10... [19].

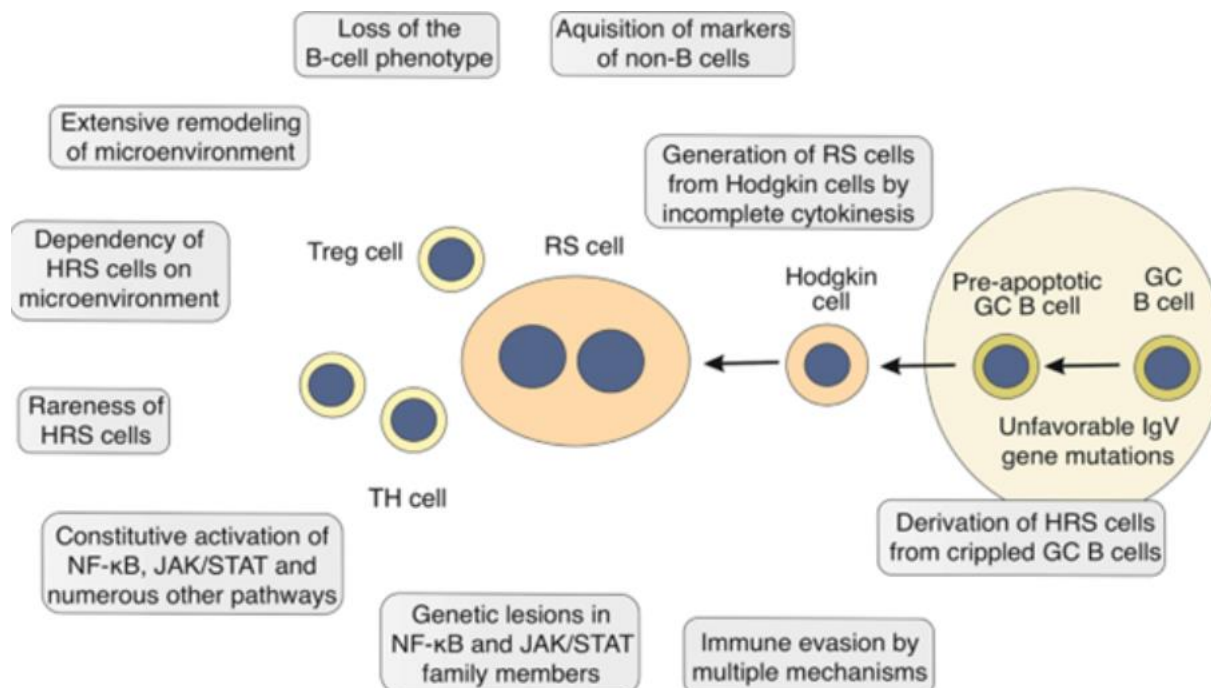


Figure N°3 : Origine de la cellule de Reed-Sternberg [13]

3 - Etiopathogénie :

L'étiologie de la maladie est inconnue mais le caractère bimodal de son incidence fait évoquer la possibilité de processus étiologiques différents chez les jeunes et les sujets plus âgés, infectieux chez les premiers et liés à l'environnement chez les autres. La constatation d'agrégats géographiques et familiaux amène à suspecter les mêmes facteurs et à y ajouter l'éventualité d'une prédisposition génétique. Quand le mécanisme infectieux est invoqué, le

virus d'Epstein-Barr (EBV) est l'agent principalement incriminé, notamment du fait de sa mise en évidence dans les cellules tumorales de la moitié des malades [20].

3 – 1 L'hypothèse virale :

a. EBV :

30 à 50 % des LH expriment les gènes de latence de type II du virus EBV : LMP1, LMP2, EBNA1 et BamH1A. Les études épidémiologiques puis biologiques ont suspecté le rôle du virus EBV dans le développement du LH. Une étude récente a permis de confirmer ce lien en montrant l'existence d'un risque multiplié par 4 de développer un LH EBV+ dans les 5 ans suivant une mononucléose infectieuse [20]. In vitro et in vivo, les principaux arguments en faveur du rôle pathogène de l'EBV sont multiples [21] : 1) l'intégration du génome EBV dans les CRS est clonale montrant que celle-ci survient préalablement au développement de la maladie ; 2) l'expression stable du gène LMP-1 dans les cellules lymphoïdes reproduit le phénotype des CRS et active de nombreux signaux de survie cellulaire ; 3) l'expression de LMP-2 dans les souris transgéniques modifie l'expression de nombreux gènes spécifiques de la lignée B ; 4) un modèle de cellules B issues des centres germinatifs ganglionnaires confirme que le virus EBV permet à ces cellules BCR négatives d'échapper à l'apoptose ; 5) les LH présentant des mutations somatiques non fonctionnelles des Ig V sont plus fréquemment EBV+.

Le rôle de l'EBV dans la carcinogénèse :

Trois protéines codées par l'EBV et des miARN viraux exprimés dans des CRS infectées par le virus sont impliqués dans pathogénie du LHc :

EBNA1 est essentiel au maintien de l'infection par l'EBV, agissant comme facteur de réplication virale et de lien entre le génome viral et les chromosomes de la cellule hôte [21]. EBNA1 est également un facteur de transcription qui régule les virus et l'expression des gènes cellulaires [22,23].

Il peut favoriser la croissance et la survie des CRS, un effet attribuable à la régulation négative du récepteur de la protéine tyrosine phosphatase de type K (PTPRK) [24,25].

La protéine membranaire latente 1 (LMP1) est un homologue du récepteur CD40 constitutivement actif [15] qui induit de nombreux changements d'expression génique caractéristiques des CRS [27,28]. LMP1 induit plusieurs voies de signalisation cellulaire activées de manière aberrante dans les CRS, notamment NF- κ B et JAK/STAT [29,30]. Alternativement, ces voies peuvent être activées par des mutations cellulaires dans le LHC [31]. En conséquence, les LHC positifs pour l'EBV présentent significativement moins de mutations cellulaires [32], y compris des mutations dans régulateurs négatifs de la voie NF- κ B (par exemple TNFAIP3, NFKBIA) [33,34]. Les tumeurs EBV-positives ont également moins de points de rupture chromosomique et d'autosomes aneuploïdes [35]. Ainsi, dans les LHC positifs pour l'EBV, les gènes viraux seraient suffisants pour provoquer une activation aberrante des voies de signalisation en l'absence de mutations cellulaires.

Une variante de LMP1 portant une délétion de 30 paires de bases dans l'extrémité C-terminale, et ayant des propriétés de transformation accrues [36,37], a été trouvée plus fréquemment dans les LHC séropositifs au VIH [38], ainsi que dans les LHC pédiatriques [39]. Des polymorphismes de LMP1 liés à une activation importante de NF- κ B ont également été rapportés dans une étude menée auprès de patients atteints du VIH [40].

La protéine membranaire latente-2A (LMP2A) est un mime de BCR qui permet le développement des cellules B en l'absence de signalisation BCR normale [41,42]. L'EBV peut immortaliser les cellules B du CG négatives pour BCR [43,44]. En cohérence avec cela, des mutations invalidantes dans les gènes des immunoglobulines se retrouvent presque exclusivement dans les LHC positifs à l'EBV [45]. LMP2A supprime également l'expression des facteurs de transcription des cellules B, notamment EBF1 et E2A, récapitulant à leur tour une grande partie de l'expression des gènes changements observés dans les CRS [46,47].

Les miARN BART codés par l'EBV sont également exprimés dans les LHC positifs pour l'EBV et pourraient contribuer à la lymphomagenèse en régulant l'expression des gènes viraux et cellulaires ; Les miARN BART ont des effets sur l'immunité innée, l'immunité adaptative, l'apoptose et la prolifération [48,49].

b. VIH :

De nombreuses études épidémiologiques ont trouvé un risque accru du lymphome de Hodgkin au cours de l'infection par le VIH, allant d'un facteur 5 à 50 [50]. Le LH, associée à l'infection VIH semble reconnaître certaines spécificités : stades cliniques avancés, une fréquence accrue des formes disséminées avec atteinte viscérale et de l'envahissement médullaire, une prédominance de sous types histologiques cellularité mixte et déplétion lymphoïde, une réponse thérapeutique faible et une association quasi-constante avec le virus Epstein-Barr. Ainsi l'incidence de la mortalité et de la morbidité liée à la MH, est nettement supérieure ($\times 10-30$) chez les patients infectés par le VIH que dans la population générale.

3-2 Facteurs génétiques :

a. Cas familiaux :

Les formes familiales sont connues depuis la fin des années 1970, il existe un risque multiplié par 3 à 7 chez les sujets apparentés, et un risque relatif élevé chez les jumeaux homozygotes. L'hypothèse d'un (ou plusieurs) gènes de susceptibilité est fortement suspectée [51].

b. Déficits immunitaires :

Les pathologies favorisant le développement du LH sont connues et restent exceptionnelles. Il s'agit principalement des déficits immunitaires constitutionnels tels que: l'ataxie télangiectasie, les syndromes lympho-prolifératifs liés à l'X, les déficits immunitaires combinés et les syndromes récemment identifiés liés aux anomalies des voies d'apoptose. Des déficits immunitaires acquis après leucémies aiguës, transplantations médullaires ou transplantations d'organes et après traitement prolongé par immunosuppresseurs ont également été rapportés à l'origine du développement du LH [15].

L'incidence du LH augmente également chez les patients ayant des antécédents de maladies auto-immunes, comme la polyarthrite rhumatoïde (odds ratio (OR) : 2,7), le lupus érythémateux disséminé (OR : 5,8) et la sarcoïdose (OR : 14,1) [52].

3 - 3 Facteurs environnementaux :

Quelques études ont mis en évidence une augmentation significative du risque du lymphome de Hodgkin liée aux activités agricoles et à l'exposition aux produits phytosanitaires (pesticides). Dans tous les cas, les risques étaient multipliés par un facteur de 2 à 7, par rapport à des témoins non exposés [53].

III. MATERIELS ET METHODES

A- MATERIELS :

1 - Type et durée d'étude :

C'est une étude rétrospective descriptive et analytique étalée sur une période de 12 ans (2011 - 2023) portant sur tous les cas de LHc diagnostiqués au sein du Laboratoire d'Anatomie-Pathologique du CHU Hassan II de Fès.

2 - Critères d'inclusion :

Patients présentant un LHc confirmé par une étude anatomo-pathologique durant la période d'étude sans préjuger de leur âge ni de leur sexe.

3 - Critères d'exclusion :

- Altérations tissulaires : artéfacts de retard de fixation.
- Épuisement du matériel tumoral
- Nécrose tumorale extensive sans cellules tumorales viables.

B - METHODES :

1 - Type de Prélèvement :

Les prélèvements adressés étaient de type exérèse ganglionnaire dans la majorité des cas et parfois type biopsies ganglionnaires en cas de localisation profonde.

2 - Etude histologique :

Les prélèvements ont été fixés au formol à 10 %.

A partir de blocs de paraffine, des coupes de 5 µm ont été faites, suivies d'une coloration à l'hématoxyline éosine safran (HES).



Figure N°4: Console d'enrobage des tissus « Tissue-Tek® TEC™ 5 » disponible au service.



Figure N°5 : Microtome rotatif semi-automatique AEM 450 disponible au service.



Figure N°6 : Automate de coloration de lames Tissue-Tek® DRS™ 2000 disponible au service.

Une lecture histologique des cas a été réalisée au microscope optique en précisant :

- L'architecture générale de la prolifération lymphoïde.
- La population cellulaire tumorale.
- La population cellulaire d'accompagnement.
- La présence d'une fibrose.

3 - Etude immunohistochimique :

Les différents anticorps demandés en immunohistochimie sont présentés dans le tableau N°1 en utilisant les automates Dako Omnis et Leica Bond-Max.

Tableau N° 1 : Marqueurs immunohistochimiques utilisés

ANTICORPS	CLONE	MARQUAGE
PAX5	KeEKH	Nucléaire
CD20	L26	Membranaire
CD3	KeELr	Membranaire
CD30	JCM182	Membranaire avec renforcement golgien cytoplasmique
CD15	K7wiG	Membranaire avec renforcement golgien cytoplasmique
LMP1	CS. 1-4	Cytoplasmique



Figure N°7 : Automate Dako Omnis d'immunohistochimie disponible au service.

4 - Recueil des données :

Le recueil des données a été réalisé à partir de la base de données HOSIX à l'aide d'une fiche d'exploitation pré-établie (ci-dessous)

- ✓ Fiche d'exploitation
- ✓ IP
- ✓ Référence anatomopathologique
- ✓ Nom et prénom
- ✓ Age
- ✓ Sexe
- ✓ Antécédents
- ✓ Motif de consultation
- ✓ Signes B
- ✓ Siège de l'adénopathie
- ✓ Nombre d'adénopathies
- ✓ Stade Ann Arbor
- ✓ Extension extra-ganglionnaire
- ✓ Bulky
- ✓ Bilan biologique (oui/non) : VS>50, Hb<10.5g/dl, Leucocytes>150000/mm³, Albumine<4/dl, LDH>250U/l.
- ✓ Type histologique
- ✓ Etude immunohistochimique
- ✓ Traitement reçu : chimiothérapie, chimio-radiothérapie.
- ✓ Protocole de chimiothérapie
- ✓ Evolution : rémission complète, rémission partielle, échec thérapeutique, récurrence

5 - Analyse statistique :

Les données statistiques ont été calculées en utilisant le logiciel SPSS.

Une analyse descriptive a été faite, les variables qualitatives ont été présentées sous forme de pourcentage et les variables quantitatives sous forme de moyennes $\pm$ écart type et de médianes.

Par la suite, une étude analytique a été effectuée pour l'analyse des corrélations, pour chaque test statistique utilisé, le test était considéré comme significatif lorsque p (degré de signification) était inférieur à 0,05.

Pour la comparaison de deux pourcentages ou plus, nous avons utilisé le test de khi-2.

Pour la comparaison de deux moyennes, nous avons utilisés le test de student.

IV. RESULTATS

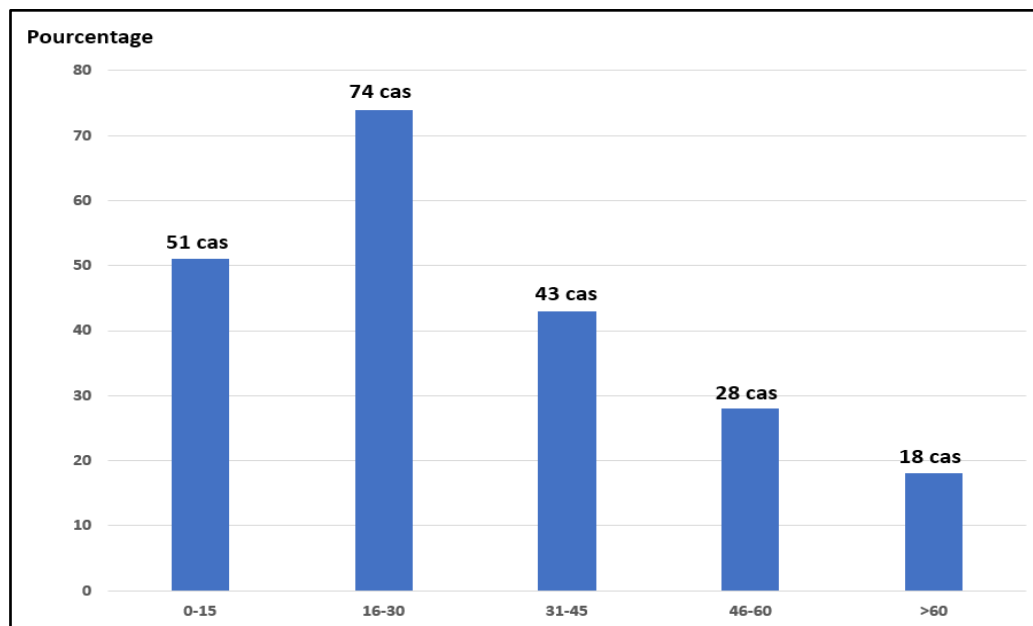
A. ETUDE DESCRIPTIVE :

214 cas ont été recensés au cours de la période d'étude.

1- EPIDEMIOLOGIE :

a – Age :

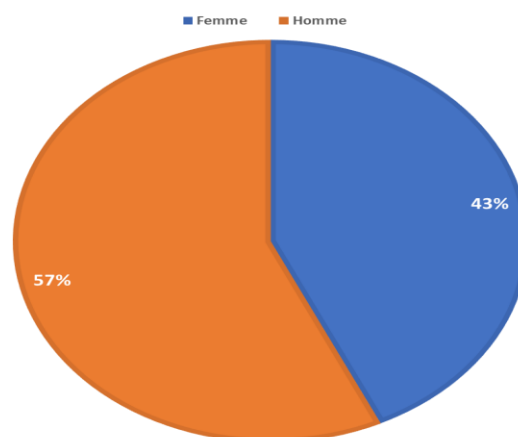
L'âge moyen était de 30 ans avec des extrêmes de 4 ans et 83 ans. L'étude de la répartition des cas par tranches d'âge a montré un pic de fréquence entre 15 et 30 ans (graphique N°1).



Graphique N°1 : Répartition par tranches d'âge

b – Sexe :

L'étude de la répartition des cas selon le sexe a montré une prédominance masculine avec 122 hommes cas contre 92 femmes (Graphique N°2). Le sex-ratio H/F était de 1.4.



Graphique N°2 : Répartition selon le sexe

2 – DONNEES CLINIQUES :

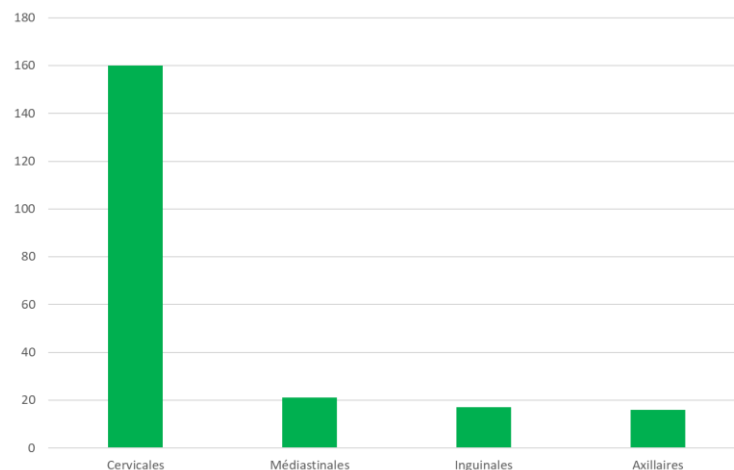
a – Antécédents pathologiques :

La répartition des patients selon les antécédents était comme suit :

- 8 patients, soit 4%, avaient une tuberculose.
- 6 patients étaient tabagiques chroniques.
- 2 patients avaient une récto-colite hémorragique.
- 1 patient était suivi pour lymphome lymphocytaire et un autre pour un lymphome T.

b – Circonstance de découverte :

Les adénopathies périphériques (ADP) ont constitué le maître symptôme, retrouvées chez tous les patients, dont le siège cervical est le plus fréquent avec 75% des cas, suivi du siège médiastinale (10%) puis du siège inguinal (8%), et puis en dernier le siège axillaire (7%).



Graphique N°3 : Répartition des adénopathies selon leurs localisations.

c – Signes généraux :

Les signes généraux pris en considération dans la classification d'Ann-Arbor sont: la fièvre, les sueurs nocturnes et l'amaigrissement regroupés sous le nom de signes B.

Ces signes B ont été retrouvés dans 57% des cas (122 cas).

La notion de prurit a été retrouvée chez 12 patients (6%).

3 – BILAN BIOLOGIQUE :

Les paramètres biologiques à intérêt pronostique sont les suivants :

a - Numération formule sanguine (NFS) :

L'hémogramme a été réalisé systématiquement chez tous les malades, révélant plusieurs anomalies :

- une Hb<10.5 g/dl dans 39% des cas (84 cas),
- une leucocytose (GB>15000/mm³) dans 24% (51 cas),
- une lymphopénie (Lymphocytes<600/mm³) dans 6% (13 cas).

b - Vitesse de sédimentation (VS) :

La VS a été analysée chez 162 patients. Elle était accélérée dans la moitié des cas (81 cas).

c - La lactate déshydrogénase (LDH) :

La LDH a été analysée chez 177 patients. La LDH était élevée dans 55% des cas (97 cas).

d – Albuminémie :

L'albuminémie a été analysée chez 170 patients. Une hypoalbuminémie (Alb <4/dL) était retrouvée dans 50% des cas (85 cas).

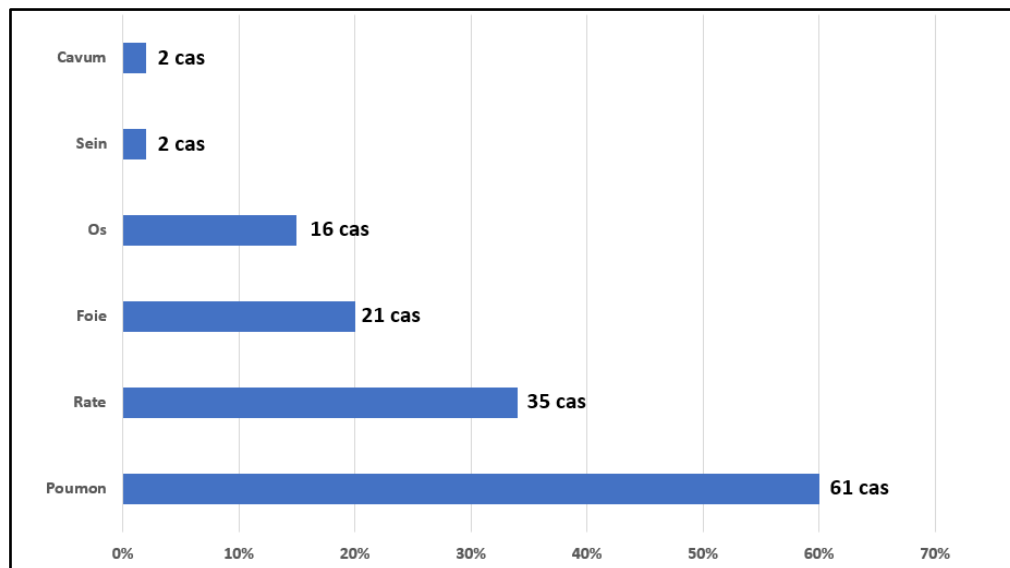
4 – BILAN RADIOLOGIQUE :

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan radiologique.

L'atteinte ganglionnaire était retrouvée dans tous les cas, associée a une masse bulky (>10cm) ou bulky médiastin dans 24% des cas (51 cas).

L'atteinte de plus de 3 aires ganglionnaires était notée dans 44% des cas (94 cas).

La localisation extraganglionnaire était observée dans 50% (Graphique N°4):



Graphique N° 4 : Principales localisations extraganglionnaires

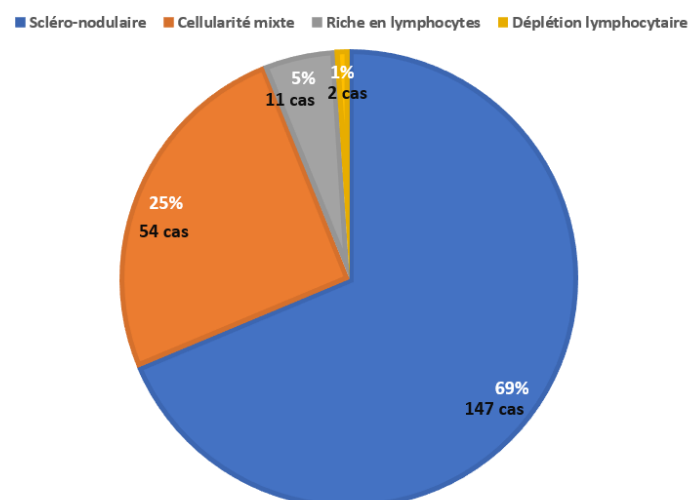
5 – ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :

a – Type de prélèvement :

178 (83%) patients ont bénéficié d'une exérèse ganglionnaire et 36 (17%) d'une biopsie ganglionnaire.

b – Type histologique :

Concernant les sous types de LHc , le sous type scléro-nodulaire était prédominant, diagnostiqué dans 69 % des cas. La répartition des autres sous type est présentée dans le graphique N°5.



Graphique N°5 : Répartition des cas selon le sous type histologique

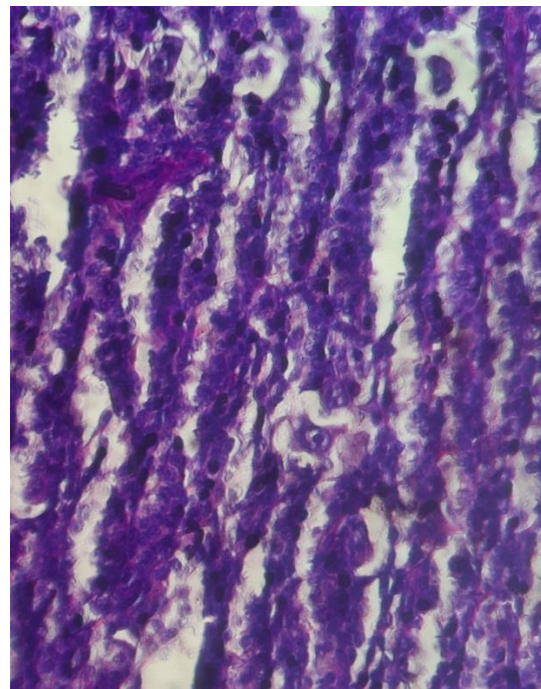
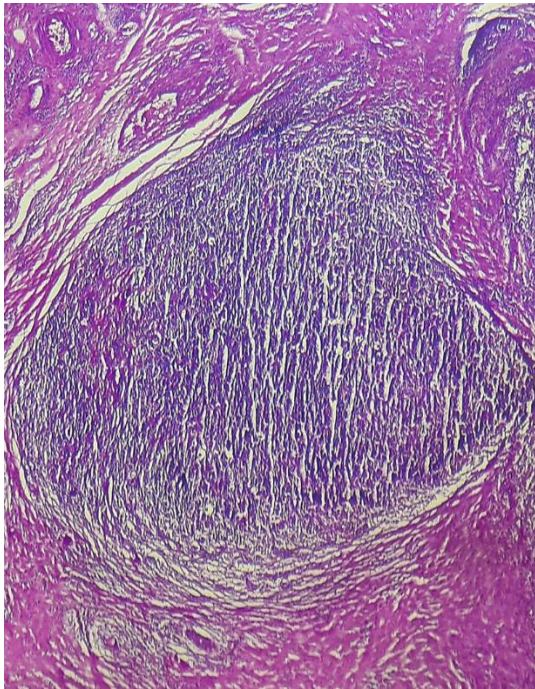


Figure N°8 : Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire (HESx100/400)

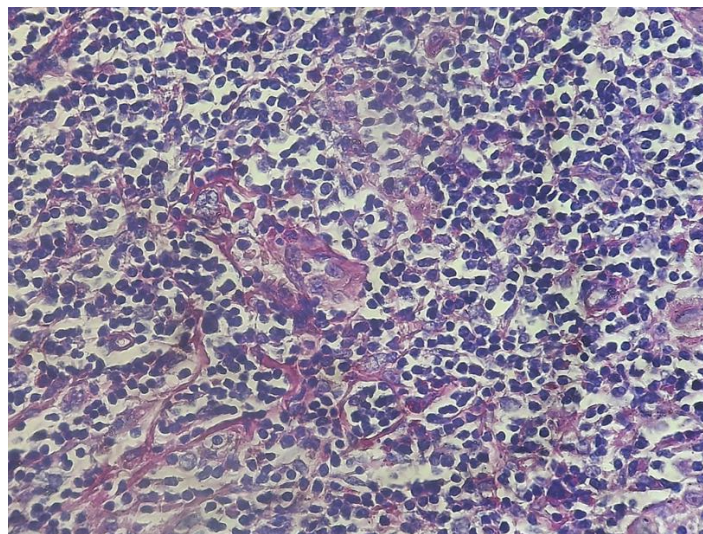


Figure N°9: Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte (HESx200)

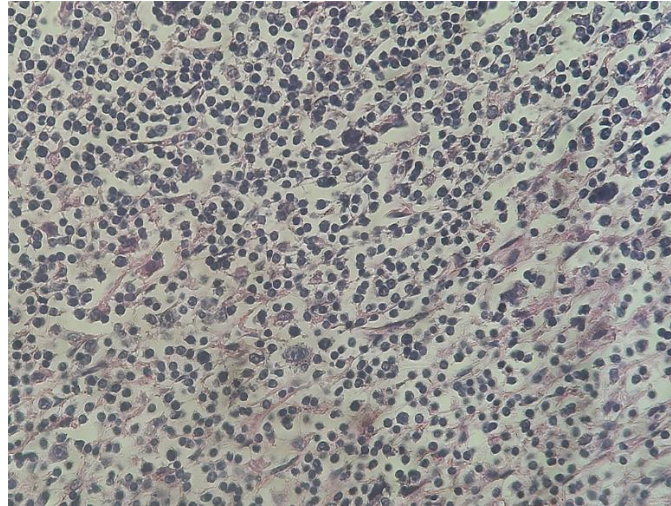


Figure N°10 : Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes (HESx200)

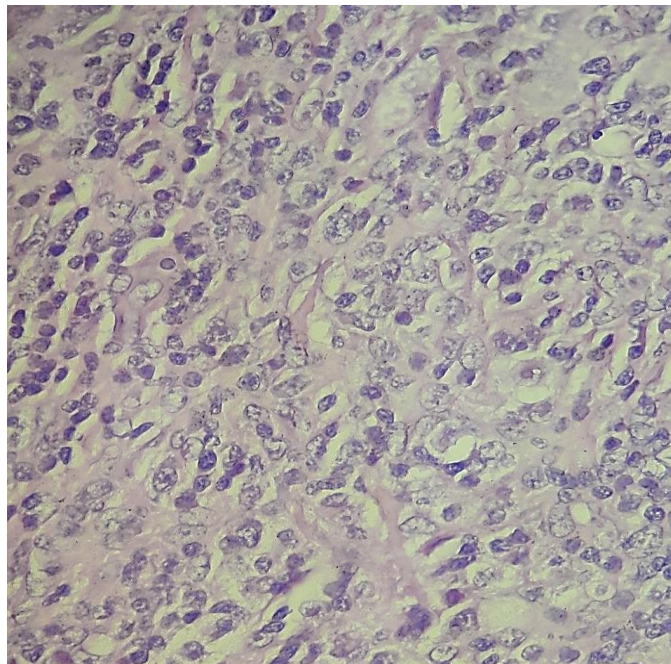


Figure N°11: Lymphome de Hodgkin classique à déplétion lymphocytaire (HESx100)

c – Immunohistochimie :

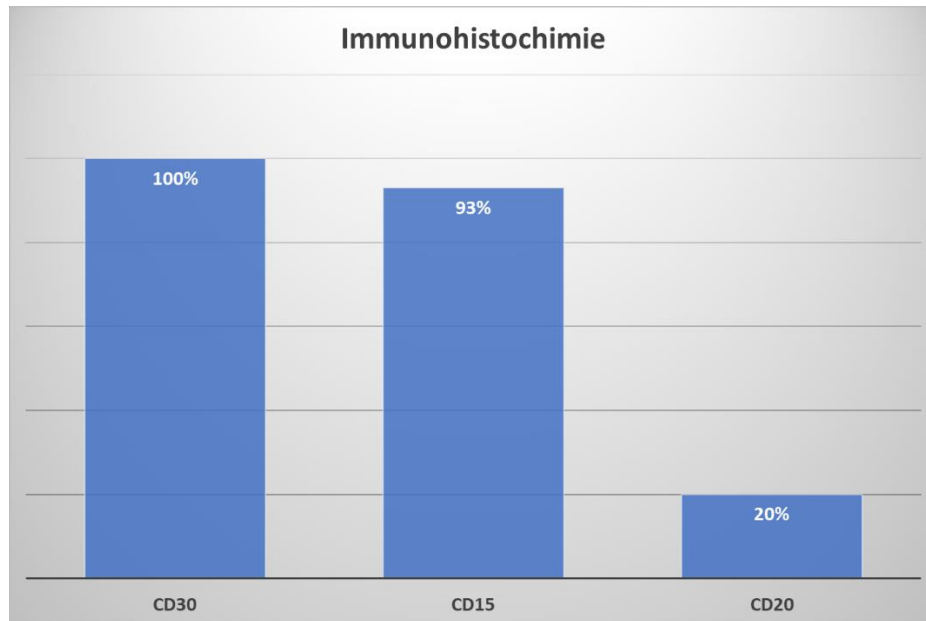
A l'étude immunohistochimique, le CD30 était positif dans tous les cas, le CD15 dans 93% des cas et le CD20 dans 20%.

La recherche de l'EBV par l'anticorps anti LMP1 a été réalisée dans 73 cas. L'EBV était présent dans 41 cas (56%).

Le pourcentage de l'EBV dans chaque sous type histologique est le suivant :

- 57% (24 cas) dans le LHc scléronodulaire.
- 52% (12 cas) dans le LHc à cellularité mixte.
- 57% (4 cas) dans le LHc riche en lymphocytes.
- Aucun cas dans le LHc à déplétion lymphocytaire.

Le Pax5 a été réalisé chez 37 patients. Il était positif dans tous les cas.



Graphique N°6 : Répartition des cas selon le profil immunohistochimique

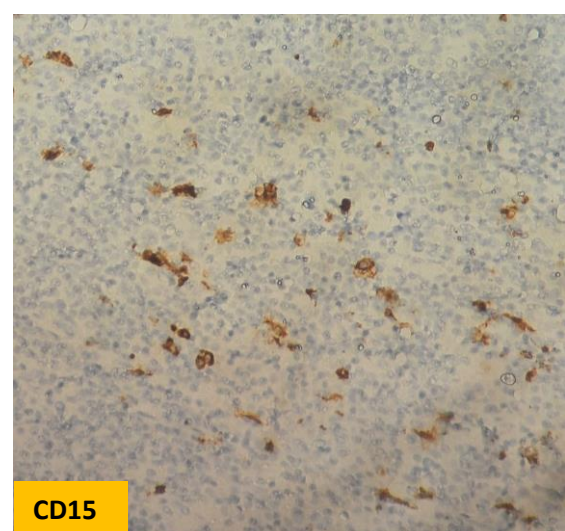
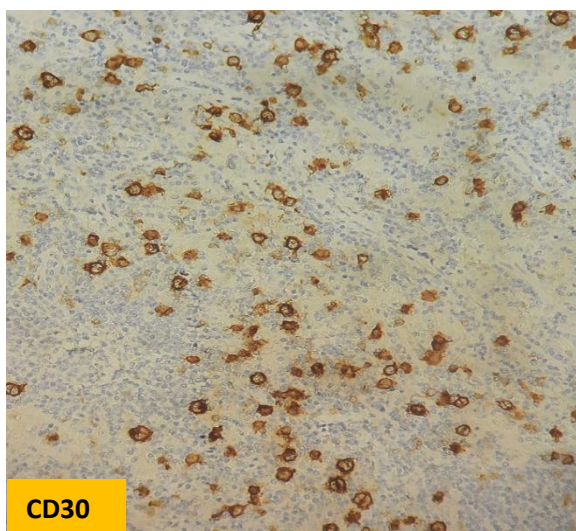


Figure N°12 : Expression du C30 et du CD15 par les cellules tumorales (IHC).

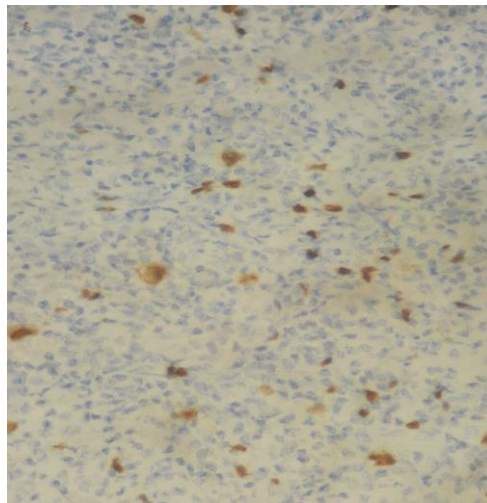


Figure N°13 : Expression du Pax5 par les cellules tumorales (IHC).

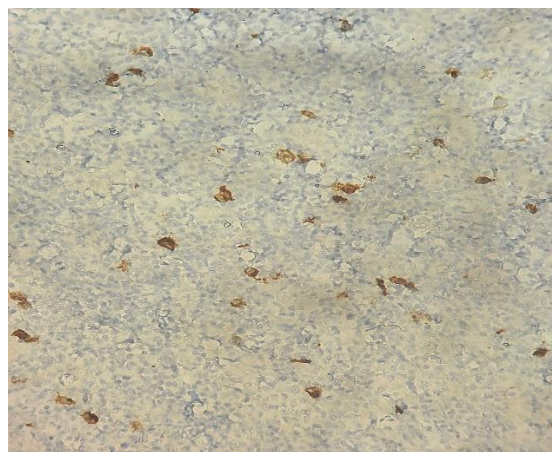


Figure N°14 : Présence d'EBV détecté par l'anticorps anti-LMP1 dans les cellules tumorales

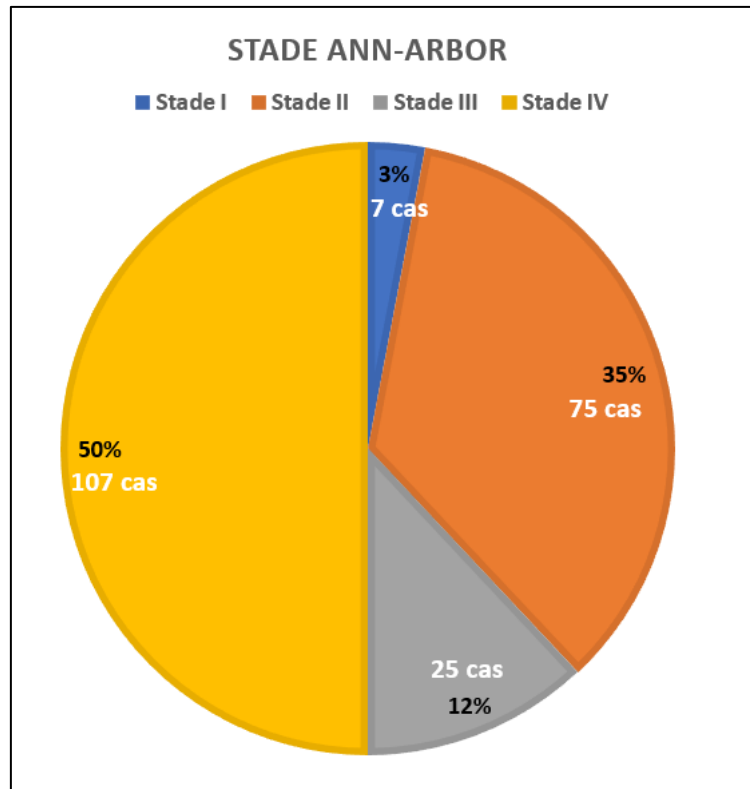
d – Biopsie ostéomédullaire BOM :

La BOM était indiquée chez 107 patients dans le cadre du bilan d'extension. Elle a objectivé une infiltration médullaire par la maladie dans 7 cas (7%).

6 – STADIFICATION :

La classification Ann-Arbor était utilisée pour la stadification de la maladie.

Au terme de cette classification, 38% des cas avaient un stade localisé (I, II), et 62% avaient un stade disséminé (III, IV).



Graphique N° 7 : Répartition selon la classification Ann-Arbor

7 – TRAITEMENT :

a – Chimiothérapie :

La chimiothérapie était indiquée dans tous les cas.

Les principaux protocoles utilisés :

- ABVD
- BEACOPP
- OEPA

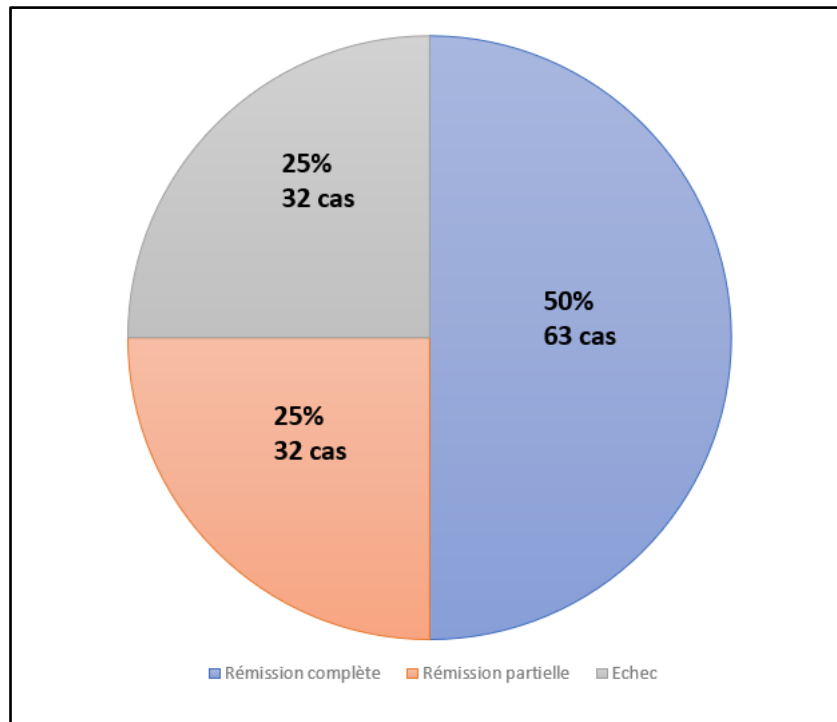
Le nombre de cure reçu était 8 cures.

b – Radiothérapie :

La radiothérapie était indiquée dans 11% des cas (23 cas) soit dans un but curatif ou palliatif décompressif.

8 – EVOLUTION :

L'évolution était marquée par la rémission complète de la maladie dans 50% (63 cas), partielle dans 25% des cas (32 cas) alors que l'échec thérapeutique était observé dans 25% des cas (32 cas).



Graphique N°8 : Répartition selon l'évolution à court terme

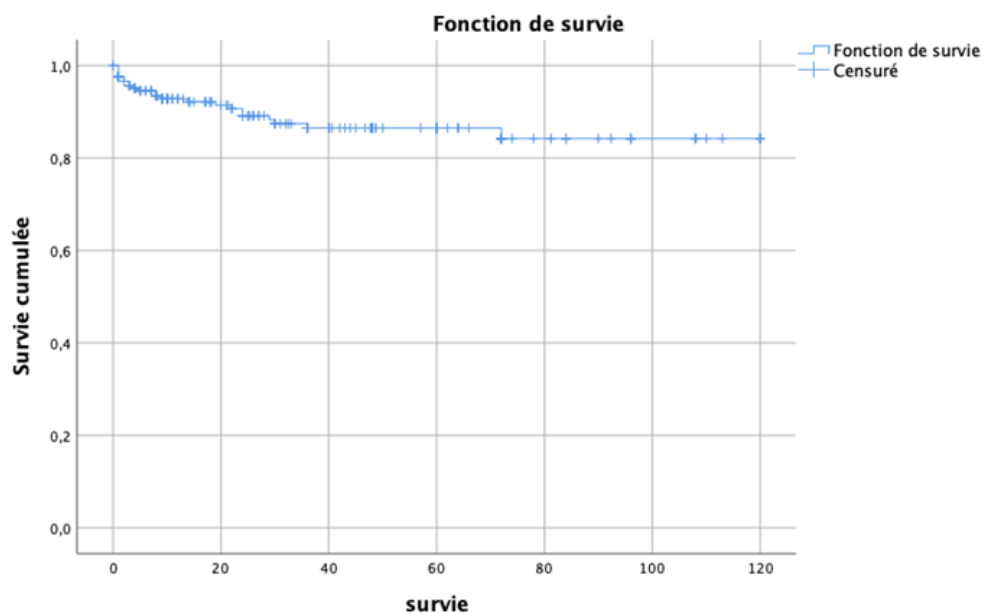
Parmi les cas de rémission complète, 20% (13 cas) ont présenté une rechute après une moyenne de 27 mois à la fin du traitement.

Le siège de la récurrence était ganglionnaire dans tous les cas (13 cas).

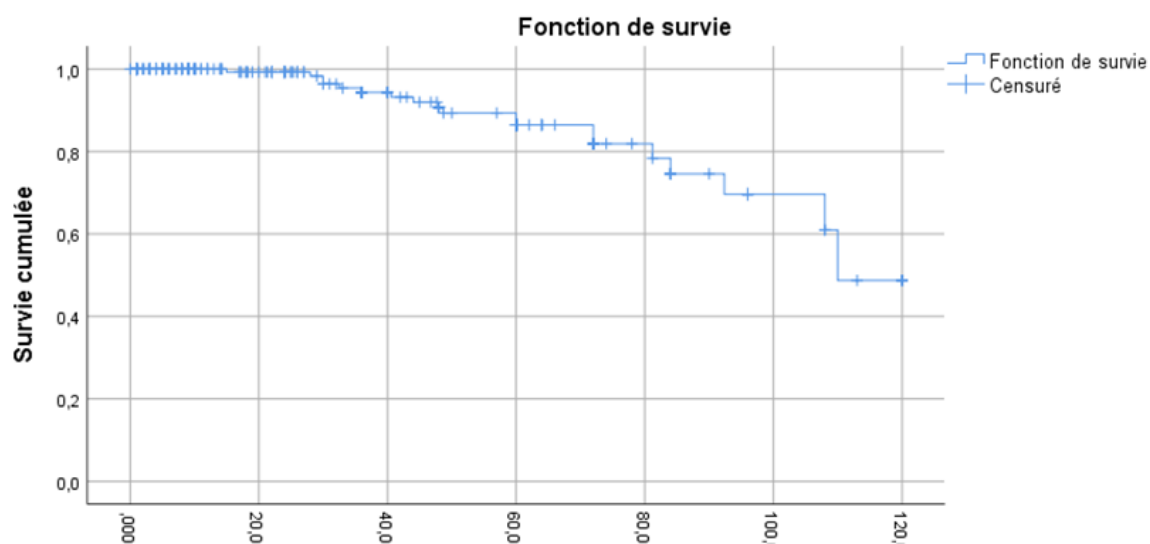
Le taux de décès représentait 11%.

La survie globale à 5 ans était de 85 %.

La moyenne de la survie sans rechute est d'environ 3 mois.



Graphique N°9: Courbe de survie globale



Graphique N°10: Courbe de survie sans rechute

B. ETUDE ANALYTIQUE :

Grâce à l'intégration logicielle, nous avons analysé l'association entre les sous-groupes de LHc EBV+ et EBV- et les autres paramètres cliniques, biologiques, histologiques et pronostiques.

Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau N° 2 : Association entre les sous-groupes de LHc EBV+ et EBV- et les autres paramètres

Paramètres		Nombre de cas testés LMP1	EBV -	EBV+	Valeur <i>p</i>
Age	≤15	17	7	10	0.06
	16-45	38	21	17	
	>45	18	4	14	
Sexe	Féminin	27	17	10	0.015
	Masculin	46	15	31	
Signes B	Présents	34	16	18	0.8
	Absents	33	14	19	
Ann Arbor	I/II	24	11	13	0.8
	III/IV	45	19	26	
Nombre d'aires ganglionnaires	<3	43	19	24	0.8
	≥3	25	10	15	
Masse Bulky/Bulky médiastin	oui	15	10	5	0.46
	non	58	24	34	
Atteinte extra ganglionnaire	oui	34	14	20	0.8
	non	35	16	19	
Hémoglobine <10.5 g/dL	oui	27	11	16	0.8
	non	41	19	22	
GB>15000/mm3	oui	18	13	5	0.007
	non	50	17	33	
Lymphocytes<600 /mm3	oui	4	2	2	1
	non	64	28	36	
Albumine<4/dL	oui	34	13	21	0.58
	non	23	11	12	
Type histologique	Scléronodulaire	42	18	24	0.35
	Cellularité mixte	23	11	12	
	Riche en lymphocytes	7	3	4	
	Déplétion lymphocytaire	0	-	-	

Parmi les 41 cas positifs pour l'EBV, 31 cas (76%) étaient des hommes, et seulement 10 cas (24%) étaient des femmes. Le LHc EBV positif était significativement associé au sexe masculin ($p=0.015$).

Une tendance vers une association significative a également été notée entre le LHc EBV positif et les tranches d'âge extrêmes (<15 et >45 ans) ($p=0.06$).

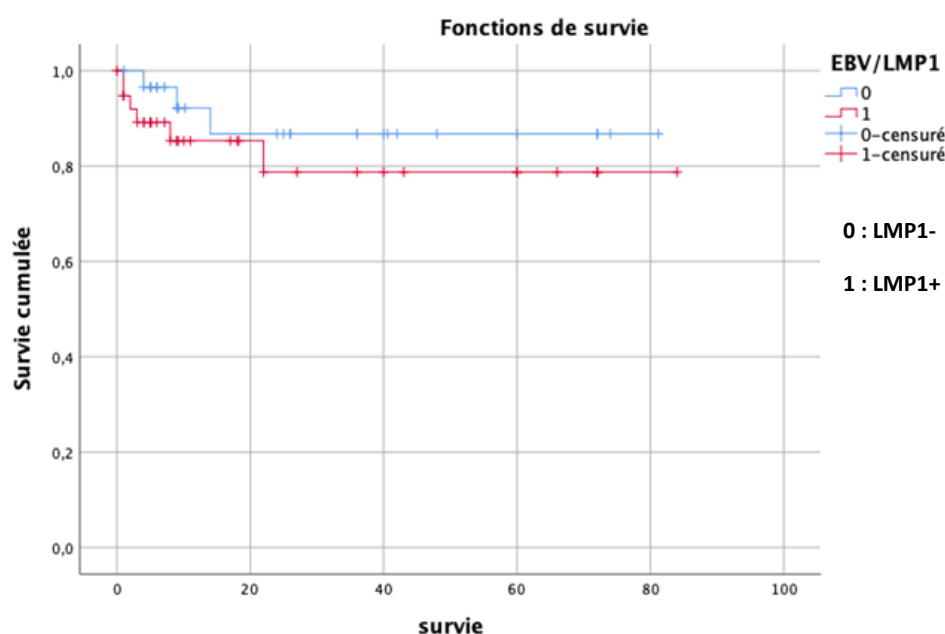
Sur le plan histologique, il n'y avait aucune différence significative entre les sous type histologiques du LHc et le statut EBV.

Sur le plan biologique, une corrélation significative a été retrouvée entre le LHc EBV positif et l'absence d'une leucocytose ($p=0.007$).

En ce qui concerne les autres paramètres pronostiques, notamment les signes B, le stade Ann Arbor, l'atteinte extraganglionnaire, l'atteinte de ≥ 3 aires ganglionnaires, l'hémoglobine <10.5 g/dL, les lymphocytes $<600/\text{mm}^3$, l'albumine $<4/\text{dL}$ et le LDH $>250\text{U/L}$, aucune différence significative n'a été retrouvée entre le groupe LHc EBV+ et LHc EBV-.

Dans l'étude multivariée, le sexe masculin ($p=0.14$) et l'absence de leucocytose ($p=0.009$) semblent avoir une corrélation significative avec la présence de l'EBV dans le LHc.

La survie globale à 5 ans des patients atteints du LHc EBV+ et EBV- étaient respectivement 79% et 88%. Elle est légèrement diminuée dans le groupe EBV+ par rapport au groupe EBV- mais sans différence significatif ($p=0.36$).



Graphique N°11 : Courbe de survie globale comparant le LHc EBV+ et EBV-

V. DISCUSSION :

1 –Données épidémiologiques :

Le lymphome de Hodgkin représente environ 30% des lymphomes et moins de 1 % de la totalité des cancers. Son incidence mondiale est stable, estimée à 2/100 000 chez l'homme et de 2,1/100 000 à 2/100 000 chez la femme [54]. Au Maroc, cette incidence est estimée à 5,7% pour 100.000 habitants [55,56].

La distribution en fonction de l'âge est bimodale, tant chez la femme que chez l'homme. Il existe 2 pics de fréquence, le premier pic entre 15 et 30 ans, et un second après 50 ans [57].

Dans notre étude, l'âge moyen était de 30 ans (4 à 83 ans) avec un pic de fréquence entre 15 et 30 ans. Ainsi, nos résultats sont pratiquement comparables à ceux retrouvées dans la littérature.

Tableau N° 3 : Comparaison de l'âge moyen de nos patients avec les données de la littérature

SERIE	AGE MOYEN (ANS)
Makar (Kuweit) [58]	30.6
Haddani (Jordan) [59]	31.1
Kobris (Tunis) [160]	32
Patkar (Hinde) [61]	35
Asabbane (Rabat) [56]	29
Notre série	30

Comme dans notre série, la prédominance masculine est bien individualisée dans la majorité des études.

Tableau N° 4 : Comparaison sexe ratio avec les données de la littérature

SERIE	SEXE RATIO (H/F)
Aoki (Japan) [62]	1.4
Bezzari (Fès) [63]	1.6
Ben Lakhal (Tunis) [64]	1.3
Giorgio (Italie) [65]	1.3
Haddani (Jordan) [59]	1.1
Notre série	1.4

2 – Données cliniques :

Le LH est révélé dans 80% des cas par des adénopathies superficielles indolores, de consistance ferme, non fixées, touchant préférentiellement les aires cervicales (60 à 70% des cas), tandis que les régions inguinales sont moins fréquemment touchées [66-68]. Dans 10% des cas, le LH est révélé par des adénopathies médiastinales découvertes sur une radiographie thoracique systématique ou à l'occasion de signes de compression [69].

Les signes B (fièvre, amaigrissement de plus de 10% du poids corporel en 6 mois, sueurs nocturnes profuses) sont liés à la production systémique anormale de diverses cytokines inflammatoires par les cellules tumorales telles-que l'IL-6, l'IFN- γ , l'IL-1 et le TNF- α [70].

Ils accompagnent habituellement les poussées ganglionnaires, mais peuvent apparaître en dehors de toute poussée apparente et ils doivent alors faire rechercher une localisation profonde, en particulier sous diaphragmatique.

Ils sont présents dans environ 25 à 50% des cas [71]. Dans notre série, les signes généraux sont retrouvés dans 57% des cas. Ce taux est plus élevé par rapport à une étude française (20%) menée par Fermé [69] et algérienne (50%) de Boukerch [72].

3 – Données anatomopathologiques :

a – Type de prélèvement :

Une exérèse ganglionnaire est préférable pour établir un diagnostic définitif. Parfois, les biopsies au trocart sont adéquates, mais des échantillons biopsiques plus petits sont souvent inadéquats pour un diagnostic définitif dans la mesure où les cellules tumorales peuvent manquer dans ces échantillons, et l'évaluation de l'architecture peut être sous-optimale [73]. Il convient de relever que le prélèvement doit porter sur l'adénopathie la plus volumineuse pour éviter les adénopathies inflammatoires non spécifiques souvent accompagnant la maladie [74].

b – Histologie :

Dans le LHc, l'architecture des ganglions lymphatiques est effacée par un nombre variable de cellules tumorales. Ces dernières se disposent au sein d'un environnement de lymphocytes et parfois d'un granulome inflammatoire, associé à un degré variable de fibrose [2]. Les cellules tumorales représentent généralement 1 à 10% de la cellularité totale de l'infiltrat [11].

b-1 Les cellules tumorales :

- **Les cellules de Reed-Sternberg (CRS) :**

Les CRS sont caractéristiques du LHc mais non pathognomoniques. Elles sont de grande taille avec un cytoplasme abondant et légèrement basophile, et contiennent au moins deux lobes nucléaires. Les noyaux sont larges et souvent arrondis, avec une membrane nucléaire proéminente souvent irrégulière, une chromatine pâle et généralement un nucléole éosinophile proéminent cerné d'un halo clair. Les cellules prototypiques de Reed-Sternberg ont au moins deux nucléoles dans deux lobes nucléaires distincts : d'où l'aspect dit "en œil de hibou" [11].

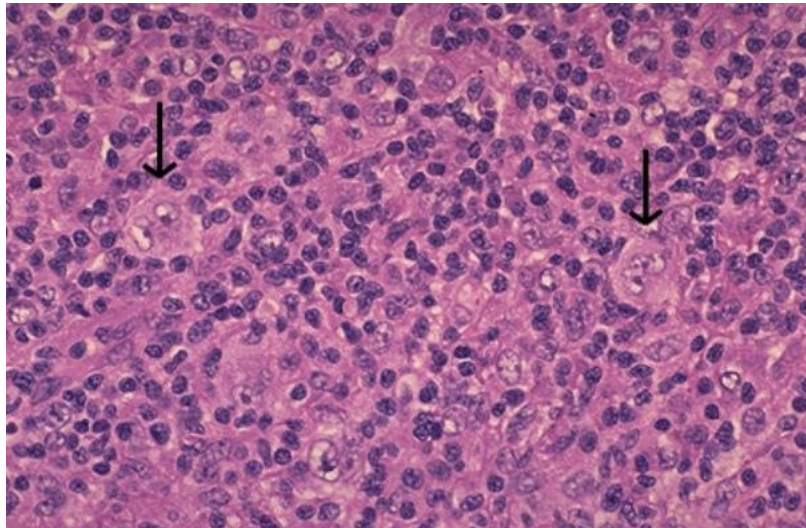


Figure N°15 : Aspect histologique de la CRS [75]

- **Les cellules de Hodgkin :**

La cellule de Hodgkin est de grande taille, contient un noyau monolobé avec des nucléoles volumineux et un cytoplasme basophile. Elle ressemble à de grands immunoblastes.

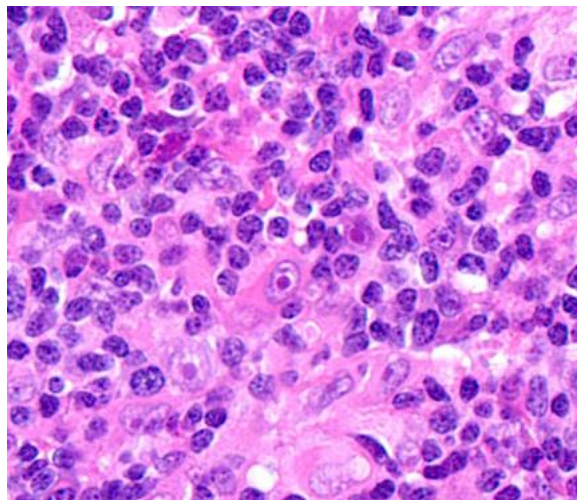


Figure N°16 : Aspect histologique de la cellule de Hodgkin [75]

- **Les cellules lacunaires :**

Caractéristiques du LH classique forme scléro-nodulaire. Elles se distinguent des cellules de RS par leur cytoplasme abondant et clair et souvent rétracté et leur noyau parfois polylobé mais moins nucléolé que celui des cellules de RS. Par ailleurs, les cellules lacunaires ont tendance à se grouper en amas.

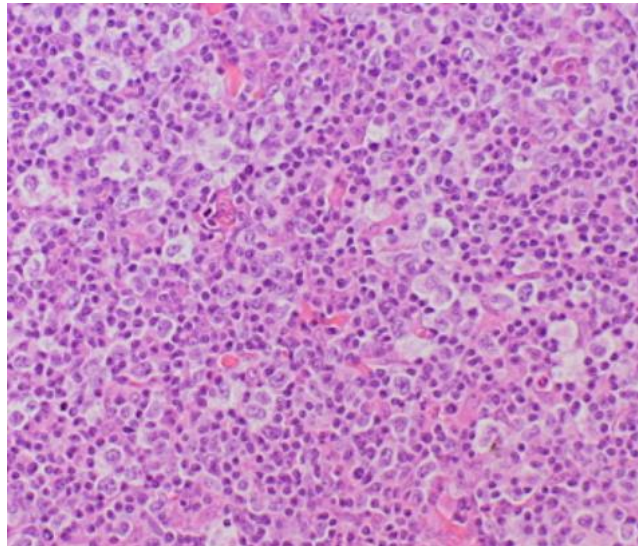


Figure N°17: Aspect histologique de la cellule lacunaire [75]

- **Les cellules de Reed-Sternberg momifiées :**

Ce sont des cellules de RS à cytoplasme condensé et au noyau en pycnose, correspondant à des cellules en apoptose. Elles sont un bon critère pour le diagnostic du LHc [4], [76], [10].

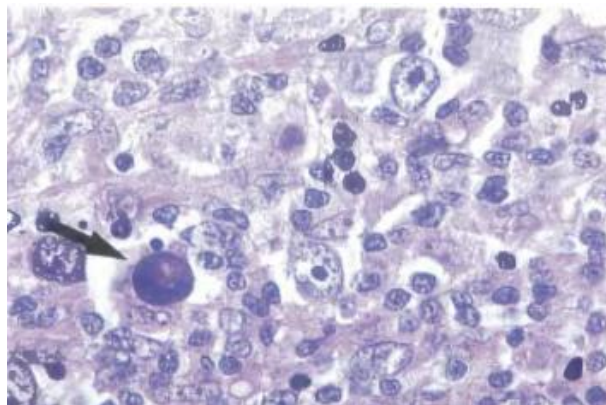


Figure N°18 : Aspect histologique de la cellule momifiée [10]

b-2 Les types histologiques :

Dans le lymphome de Hodgkin classique, quatre variétés histologiques sont décrites [11,78]:

- **LHc scléronodulaire (70 %) :**

C'est la forme la plus fréquente.

Le LHc-SN se définit par la présence de cellules lacunaires, CRS et de bandes de collagène formant des nodules avec un fond comportant de petits lymphocytes et d'autres cellules

inflammatoires non néoplasiques. Un épaissement de la capsule ganglionnaire est également noté.

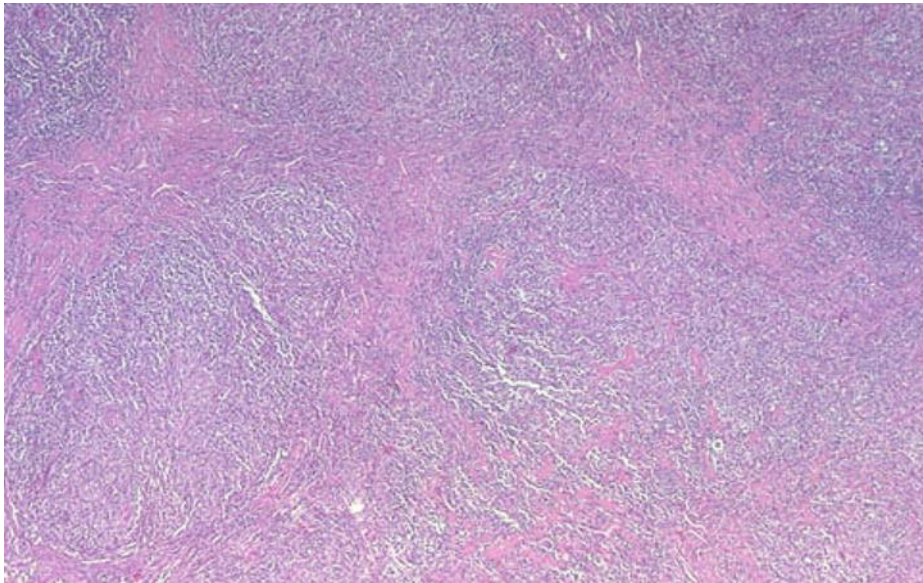


Figure N°19 : Aspect histologique du LHc scléronodulaire [79]

- **LHc à cellularité mixte (20-25 %) :**

Les cellules de RS ont généralement un aspect morphologique typique. Les cellules lacunaires sont habituellement absentes.

Comme son nom l'indique, le fond cellulaire, dans le LH-CM, est constitué d'un mélange de différents types de cellules inflammatoires, dont la composition varie considérablement.

Une fibrose interstitielle peut être présente mais sans larges bandes de collagène, ni épaissement de la capsule ganglionnaire.

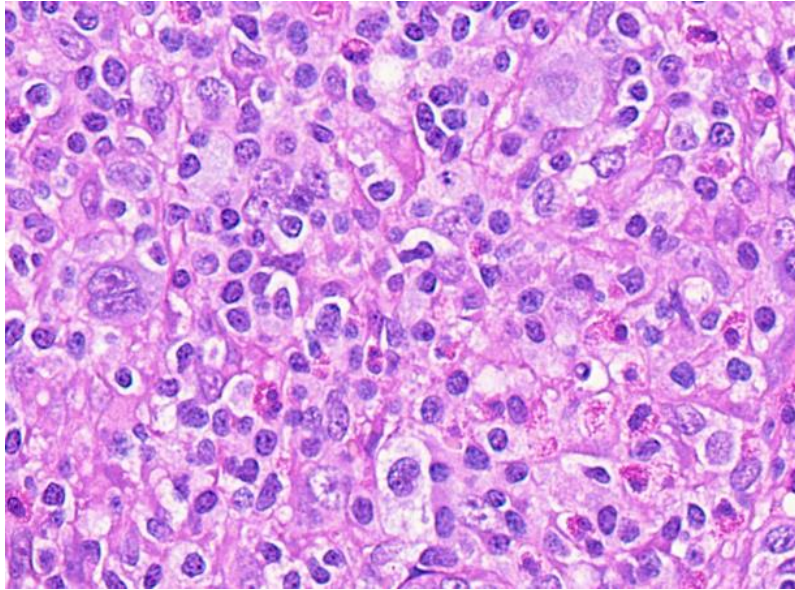


Figure N°20 : Aspect histologique du LHc à cellularité mixte [79]

- **LHc riche en lymphocytes (5 %) :**

Il se caractérise par la présence de CRS éparses, une architecture nodulaire (le plus souvent) ou diffuse, une abondance de petits lymphocytes et une absence de polynucléaires neutrophiles ou éosinophiles.

Il peut être confondu avec le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire.

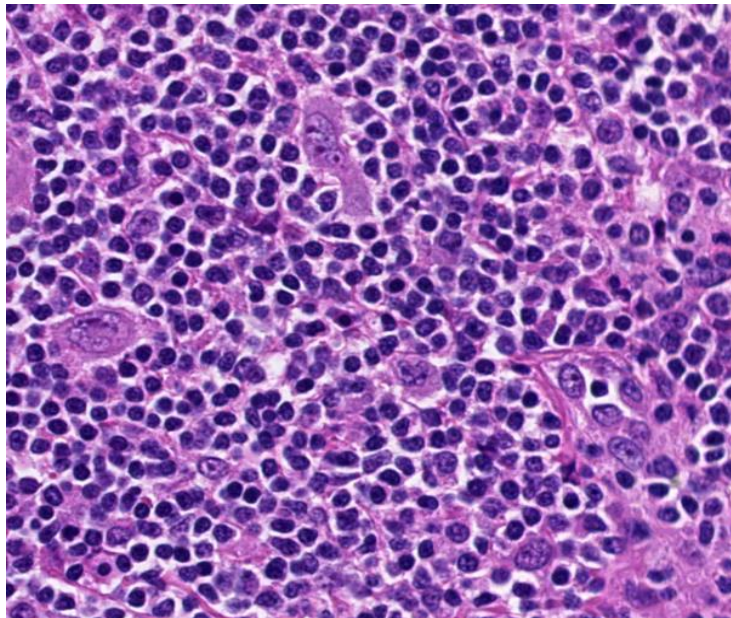


Figure N°21 : Aspect histologique du LHc riche en lymphocytes [79]

- **LHc à déplétion lymphocytaire (moins de 5%) :**

Cette variante est très rare et de diagnostic difficile justifiant une étude immunohistochimique adaptée afin d'éliminer un lymphome non Hodgkinien voire une tumeur non hématologique. Le LHc-DL se caractérise par une rareté des lymphocytes par rapport aux cellules néoplasiques. Il existe 2 formes :

- ✓ Riche en cellules tumorales.
- ✓ Riche en fibrose.

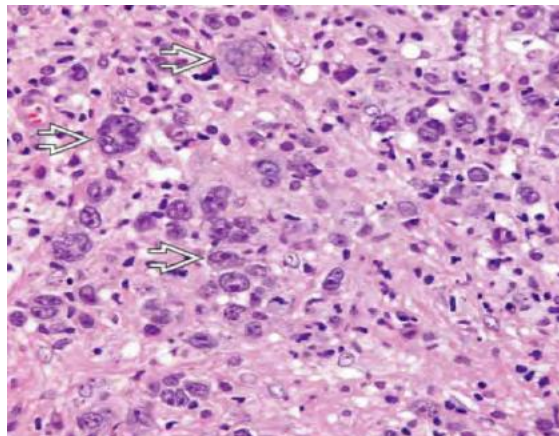


Figure N°22 : Aspect histologique du LHc à déplétion lymphocytaire riche en cellules tumorales [80]

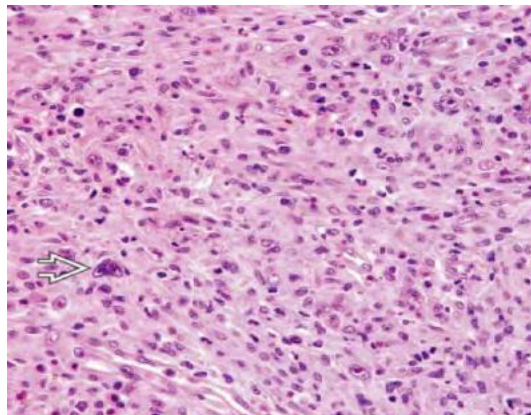


Figure N°23 : Aspect histologique du LHc à déplétion lymphocytaire riche en fibrose [80]

Concernant les sous types histologiques du LHc, nos résultats rejoignent ceux de la littérature.

Tableau N°5: Comparaison de la fréquence des différents sous types de lymphome de Hodgkin classique

Série Sous type histologique	Layoun (Marrakech) [82]	Daoudi (Algérie) [110]	Shafi (Arabi Saoudi) [111]	Notre série
LHc scléro- nodulaire	65%	62.86%	59%	69%
LHc à cellularité mixte	25%	25.71	23%	25%
LHc riche en lymphocytes	4%	8.57%	16%	5%
LHc à déplétion lymphocytaire	6%	2.86%	2%	1%

3 – Immunohistochimie :

Malgré la variabilité de l'aspect histo-pathologique des quatre sous-types du LHc, les cellules tumorales ont un phénotype commun. Les marqueurs les plus fréquemment utilisés sont le CD30 et le CD15. Le CD30 est exprimé dans tous les cas, tandis que le CD15 est présent dans 75 à 85% des cas de LHc [11]. Nos résultats sont comparables à ceux de la littérature.

Les cellules tumorales sont généralement négatives pour le CD45.

Dans 30 % des cas, le CD20 peut être détecté, mais il est généralement d'intensité faible et exprimé uniquement par une minorité des cellules néoplasiques. Le CD79a est moins souvent positif. L'origine B des cellules de HRS est démontrée dans environ 95% des cas par l'expression de la protéine activatrice spécifique des cellules B : PAX5. L'immunomarquage des cellules tumorales par PAX5 est généralement plus faible que celui des cellules B réactives, une caractéristique qui les rend facilement identifiables par le Pax5 [11].

Le facteur de transcription IRF4/MUM1 est constamment positif dans les cellules tumorales. Tandis que l'expression d'EMA est rare et généralement faible lorsqu'elle est présente [81]. Certains cas de LHc riches en cellules tumorales peuvent ressembler au lymphome anaplasique à grandes cellules, un néoplasme à cellules T. Leur identification en tant que LHc est facilitée par la détection de PAX5 et l'absence d'expression de l'EMA et de l'ALK. La détection de la LMP1 est un autre argument en faveur du LHc [11].

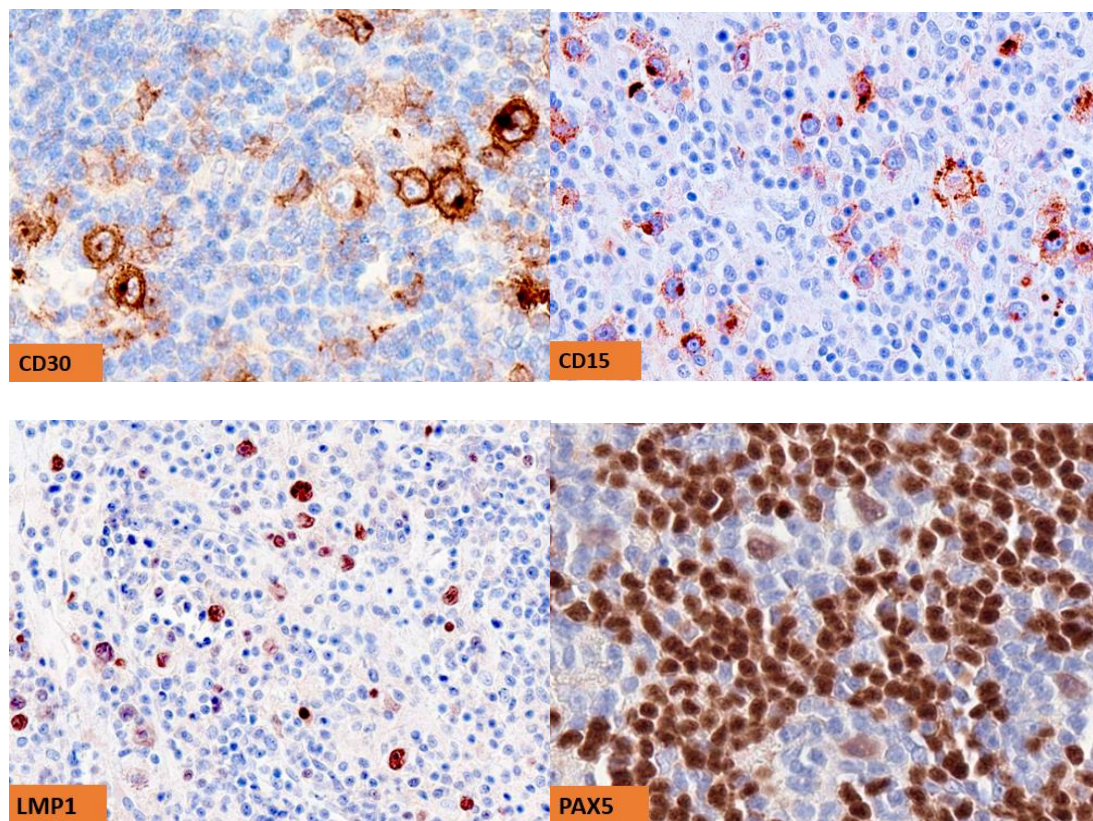


Figure N°24 : Immunomarquage des cellules tumorales par l'anticorps anti CD30, anti CD15, anti LMP1 et anti PAX5 [79].

Tableau N° 6 : Comparaison du profil immunohistochimique du LHc dans notre série avec les données de la littérature

Série	CD30	CD15	CD20	PAX5
Layoun (Marrakech) [82]	100%	88.4%	29%	94%
Montalban (Espagne)[83]	99.6%	76.4%	18.4%	90.5%
Eberle (Etas- Unis) [84]	100%	85%	25%	-
Genevieve [78]	100%	80%	40%	90%
Notre série	100%	93%	20%	100%

4 – Facteurs pronostiques :

L'âge :

L'âge avancé, au-delà de 50 ans, constitue un facteur pronostique péjoratif pour les patients atteints de LH [85]. Dans notre série, cette tranche d'âge constitue 17%.

Le sexe :

Le sexe masculin est associé à un pronostic plus grave [85]. Le sexe masculin était le plus fréquent dans notre série (53%).

La classification d'Ann Arbor modifiée selon Cotswolds :

La classification pronostique a été fondée longtemps sur la classification d'Ann Arbor.

Elle repose dorénavant sur la classification d'Ann Arbor modifiée selon Cotswolds qui prend en compte en outre le volume tumoral et en particulier la présence d'une atteinte médiastinale volumineuse.

Tableau 1 Classification en stades du lymphome de Hodgkin : modifications dites « de Cotswolds » de la classification d'Ann Arbor²⁴

Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1, cervical gauche = 1, rate = 1, anneau de Waldeyer = 1).
Stade II	Atteinte de 2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II _n).
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme.
III 1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions coeliaques ou du tronc porte.
III 2	Atteinte des ganglions latéroaortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1.
Stade IV	Atteinte extraganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse.
A	Absence de signes généraux.
B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement.
X	Importante masse tumorale : - masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral D5-D6 (sur un cliché thoracique de face) ; - masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum.
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint.

Figure N° 26 : Classification d'Ann Arbor modifiée selon Cotswolds [86]

On distingue les formes dites localisées (stades I et II de Ann Arbor) et les formes dites disséminées ou étendues (stades III et IV de Ann Arbor).

Les stades III et IV sont plus fréquents dans les pays en voie de développement ; leur fréquence peut dépasser les 70 % [87]. À l'inverse, dans les pays occidentaux, on trouve une prédominance des formes localisées (de stades I–II), dont la fréquence dépasse souvent les 60 % [88,89]. Cela pourrait être expliqué par les délais de consultation qui sont souvent longs dans les pays en voie de développement.

Tableau N°7: Comparaison des stades Ann Arbor du LHc dans notre série avec les données de la littérature

	Cramer [88]	ElBouhadi (Marrakech) [90]	Notre série
Formes localisées (stades I et II de Ann Arbor)	60%	26.3%	38%
Formes disséminées (stades I et II de Ann Arbor)	40%	73.7%	62%

La biopsie ostéo-médullaire doit être systématique en présence de signes généraux, d'une forme disséminée ou d'un déficit immunitaire.

L'incidence de l'infiltration médullaire au moment du diagnostic initial de LH est rapportée avec une grande variabilité dans la littérature. Dans la population adulte, l'incidence est estimée entre 2 et 32%, avec une moyenne de 10% [90]. Dans notre série, l'infiltration médullaire est retrouvée dans 7% des cas.

Les signes B d'évolutivité :

Les signes B d'évolutivité cliniques sont corrélés à l'extension de la maladie et leur présence est un facteur pronostique défavorable [91].

Forte masse tumorale (Bulky) :

L'étendue de la masse tumorale représente un facteur pronostique très important, ainsi l'atteinte médiastinale volumineuse, présente chez 15 à 20 % des patients de stade I-II, est un facteur défavorable pour la survie sans rechute après irradiation exclusive, et demeure un facteur défavorable pour la survie sans rechute après association chimioradiothérapie des stades localisés [91,40].

Tableau N°8: Comparaison du Bulky dans notre série avec les autres séries

Série	Bulky
ElBouhadi (Marrakech) [90]	27%
Quessar (Casablanca) [92]	21%
Raiss (Marrakech) [93]	33%
Notre série	24%

Biologie :

L'augmentation de la vitesse de sédimentation reste le paramètre biologique courant le plus prédictif pour les stades localisés.

Dans les stades disséminés, la valeur pronostique de l'anémie, d'une augmentation du taux des lactate déshydrogénases sériques LDH, de l'hyperleucocytose, de la lymphopénie, ainsi que d'une diminution du taux d'albumine sérique ont été démontrés [91].

Tableau N°9 : Comparaison des paramètres biologiques dans notre série avec les données de la littérature

Série Paramètres biologiques	Elbouhadi [90]	Raiss [93]	Notre série
Hémoglobine <10.5 g/dL	39.5%	46.2%	39%
GB>15000/mm3	24.5%	-	24%
Lymphocytes<600/mm3	-	15.4%	6%
VS accélérée	79.8%	84.6%	50%
Albumine<4/dL	27.6%	50%	50%
LDH>250	32.5%	57.2%	55%

L'analyse des facteurs pronostiques avant le traitement conduit à classer les patients selon différents groupes pronostiques thérapeutiques, pour permettre de définir la stratégie thérapeutique adaptée aux facteurs de risques [40].

Tableau N°10 : Critères pronostiques selon l'EORTC pour les stades I et II [85].

Groupe favorable si tous réunis	Groupe défavorable si un seul critère
Age<50 Nombre des territoires atteints<3 Rapport M/T<0,35 VS<30 mm si signes B VS<50 mm si pas de signes B	Age<50 Nombre des territoires atteints<3 Rapport M/T<0,35 VS<30 mm si signes B VS<50 mm si pas de signes B

Tableau N°11 : Les critères pronostiques selon l'index international pour les stades avancés [85].

-Stade IV -Sexe masculin -Age ≥ 45 ans -Hémoglobine<10,5 g/dl -Albumine sérique<4g/dl -Leucocytes ≥ 15 000/mm ³ -Lymphocytes< 600/mm ³ Ou<8% de la leucocytose	➤ Groupe favorable : si 0 à 2 facteurs ➤ Groupe défavorable : si plus de 2 facteurs
---	--

5 – Lymphome de Hodgkin classique et EBV :

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) a été incriminé comme facteur environnemental contribuant à la genèse du LH. L'expression du génome viral EBV dans les cellules tumorales sous la forme de LMP1 et LMPa2 (latent membrane protein), EBNA1 et EBER (EBV encoded RNA) est retrouvée dans environ 50% des cas [94].

Dans notre étude, l'EBV était présent dans 56% des cas ce qui est comparable à plusieurs autres études.

Tableau N°12: Fréquence de l'infection par l'EBV dans les différentes séries.

Série	Fréquence de l'EBV
Bendhiab [9]	47%
De Matteo [95]	59%
Layoun [82]	48%
El sayed [196]	44%
Notre série	56%

Plusieurs études ont montré une association de l'EBV aux tranches d'âge extrême (<15 et/ou > 45 ans) et le sexe masculin [9,95,97].

Tableau N°13: Corrélation de l'EBV avec l'âge.

Age	EBV+							
	Bendhiab [9]		De Matteo [61/95]		Jarrett [97]		Notre série	
≤15	60%	p=0.0001	68%	p=0.0003	70%	p=0.05	59%	p=0.06
16-45	32%		-		24%		44%	
>45	72%		-		56%		77%	

Tableau N°14 : Corrélation de l'EBV avec le sexe.

Sexe	EBV+							
	Bendhiab [9]		De Matteo [61/95]		Flavell [98]		Notre série	
Masculin	57%	p=0.008	98%	p=0.009	87%	p=0.001	67%	p=0.015
Féminin	33%		-		13%%		37%	

Concernant les sous types histologiques, certaines études ont trouvé une association de l'EBV avec le sous type cellularité mixte [9,95], et d'autres avec le sous type scléronodulaire [99,100]. Dans notre étude, aucune association n'a été observée entre un sous type de LHc et l'EBV [98].

Tableau N°15 : Corrélation de l'EBV avec le sous type histologique.

Sous type histologique	EBV+							
	Bendhiab [60/9]		De Matteo [95]		Flavell [98]		Notre série	
Scléronodulaire	42%	p=0.15	38%	p=0.0001	60%	p=0.0029	57%	p=0.35
Cellularité mixte	64%		77%		32%		52%	
Riche en lymphocytes	50%		50%		6%		57%	
Déplétion lymphocytaire	25%		60%		1%		-	

Pour l'instant, l'association entre le lymphome de Hodgkin et l'EBV n'a pas de signification pronostique clairement établie. Il existe en effet des résultats contradictoires.

Certaines études ont trouvé un impact négatif de l'infection EBV sur le pronostic [97,99-102] tandis que d'autres n'ont trouvé aucun effet significatif sur le pronostic [103,104]. D'autres études ont trouvé un impact favorable de l'EBV sur le pronostic [83,98,105].

Dans notre série, une association significative a été retrouvée entre le LHc EBV positif et inversement avec une leucocytose ($>15000\text{mm}^3$) ce qui rejoint l'étude de Bendhiab [9] et de Dinaud [106].

En revanche, nous n'avons trouvé aucune différence significative concernant les autres paramètres pronostiques.

L'étude de Bendhiab [9] a constaté que certains facteurs de mauvais pronostics (âge > 45 ans, stade avancé) ont été plus fréquemment observés chez les patients atteints du LHc EBV positif, tandis que d'autres facteurs pronostiques (hyperleucocytose et volumineuse masse médiastinale ou Bulky) ont été retrouvés plus fréquemment chez les patients EBV négatif.

Tableau N°16 : Corrélation de l'EBV avec les différents facteurs pronostiques

		Corrélation			
		Bendhiab [9]	Flavell [95]	Clarke [107]	Notre série
Signe B		Non	Non	Non	Non
Ann Arbor	I/II	Non	Non	Non	Non
	III/IV	Oui p=0.06	Non	Non	Non
Bulky		Oui p=0.0001	Non	Non	Non
Atteinte extra ganglionnaire		Non	Non	Non	Non
Nombre d'aire ganglionnaire	<3	Non	Non	Non	Non
	≥3	Non	Non	Non	Non
Anémie		Non	-	-	Non
Leucocytose		Oui (inversée) p=0.004	-	-	Oui (inversée) p=0.007
Albumine<4dl		Non	-	-	Non

Dans notre étude, la survie globale à 5 ans des patients atteints du LHc est légèrement diminuée dans le groupe EBV+ par rapport au groupe EBV- mais sans différence significative.

L'étude de Thérèse [108] a révélé que l'EBV est associé à une meilleure survie chez les patients jeunes et à une survie plus faible chez les patients âgés atteints de LHc type scléronodulaire, indépendamment d'autres facteurs.

Dans l'étude de Bendhiab [9], aucune différence significative entre le taux de survie n'a été trouvé entre le LH EBV positif et EBV négatif.

Montalban [109] et Morente [101] ont rapporté une meilleure survie globale et un taux plus élevé de rémission complète et de survie sans échec pour le lymphome de Hodgkin classique associé à l'EBV.

Ces données contradictoires ont généralement été attribuées à la nature hétérogène de la maladie, à la différence des méthodes de détection de l'EBV, aux protocoles thérapeutiques et également aux différences raciales ou ethniques étant donné que la présence de l'EBV varie considérablement d'une population à l'autre [9].

VI. CONCLUSION :

Le lymphome de Hodgkin est caractérisé par son aspect clinique, anatomopathologique et surtout par son excellent pronostic.

Cette étude nous a permis d'analyser les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques anatomopathologiques, pronostiques et évolutifs du lymphome de Hodgkin classique dans notre contexte au sein du Laboratoire d'Anatomie-Pathologique du CHU Hassan II de Fès et de comparer le lymphome de Hodgkin classique EBV positif au lymphome de Hodgkin classique EBV négatif .

Au terme de notre étude, les résultats obtenus sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature.

Les 2 groupes LH EBV positif et LH EBV négatif diffèrent en ce qui concerne plusieurs paramètres, y compris l'âge, le sexe, et certains paramètres biologiques alors qu'il n'y a aucune différence significative en terme de survie.

VII. RESUME

INTRODUCTION

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une hémopathie lymphoïde maligne caractérisée par la présence de grandes cellules tumorales mononucléées ou multinucléées dans un microenvironnement inflammatoire. Il est peu fréquent, et représente environ 30% des lymphomes et moins de 1 % de la totalité des cancers. Le virus d'Epstein-Barr (EBV) joue un rôle important dans la pathogenèse du lymphome de Hodgkin.

L'objectif de notre travail est d'analyser les aspects épidémiologiques, cliniques, biologiques anatomopathologiques, pronostiques et évolutifs de cette maladie dans notre contexte, et de comparer le lymphome de Hodgkin EBV positif au lymphome de Hodgkin EBV négatif avec corrélation de chaque groupe avec les paramètres clinicobiologiques, anatomopathologiques, et pronostiques.

MATERIELS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective incluant tous les cas de lymphome de Hodgkin classique colligés au Laboratoire d'Anatomie-Pathologique du CHU Hassan II de Fès, sur une période de 12 ans (2011-2023). Le diagnostic a été établi après étude morphologique complétée par immunohistochimie. La recherche de l'EBV a été réalisée par immunohistochimie en utilisant l'anticorps anti-LMP1 (Clones CS. 1-4).

RESULTATS

214 cas ont été enregistrés pendant la période d'étude. L'âge des patients varie entre 4 ans et 83 ans, avec une moyenne de 30 ans et un pic de fréquence situé entre 15 et 30 ans. Nous avons noté une légère prédominance masculine avec un sex ratio de 1,4.

L'adénopathie est le signe révélateur dans tous les cas. Les signes B (fièvre, sueurs nocturnes et amaigrissement) ont été retrouvés dans 57% des cas.

Pour les facteurs pronostiques biologiques, une Hb<10.5 était retrouvée dans 39% des cas, une leucocytose dans 24%, une lymphopénie dans 6% et une hypoalbuminémie dans 50% des cas.

Sur le plan anatomopathologique, le lymphome de Hodgkin classique scléronodulaire était le sous type le plus fréquent (69%).

Au terme du bilan d'extension, 62% avaient un stade diffus (Ann Arbor III et IV).

Tous les patients ont été traités par chimiothérapie, suivie d'une radiothérapie dans 11% des cas.

L'évolution était marquée par une rémission complète dans 50% des cas, partielle dans 25% des cas. La survie globale à 5 ans était de 85 %.

Parmi les 214 cas de LHc, le statut EBV était déterminé dans 73 cas. L'EBV était présent dans 41 cas (56%). Le lymphome de Hodgkin EBV positif était significativement associé au sexe masculin, et inversement avec la leucocytose avec également un léger biais d'association aux tranches d'âge extrêmes (<15 et > 45 ans).

DISCUSSION

Le lymphome de Hodgkin touche le plus souvent les adultes jeunes avec 2 pics de fréquence, entre 15 et 30 ans et un pic tardif après 50 ans. La prédominance masculine est bien individualisée dans la majorité des études.

Il est initialement localisé à un ganglion ou un groupe ganglionnaire, puis il s'étend par voie lymphatique et par voie sanguine aux ganglions contigus, et aux tissus non lymphoïdes voisins.

Les symptômes B sont présents dans 40 % des cas (57% dans notre série).

Environ 90% des LH sont de type classique, et seulement 10 % sont de type à prédominance lymphocytaire nodulaire.

EBV joue un rôle important dans la pathogenèse du lymphome de Hodgkin. Il est présent dans environ 45% des cas de lymphome de Hodgkin classique.

De nombreuses études ont montré une association du lymphome de Hodgkin EBV positif avec le sexe masculin, aux tranches d'âge extrêmes (<15 et > 45 ans), au sous type cellularité mixte et à déplétion lymphocytaire. Cependant, il n'y a aucune différence significative entre les taux de survie dans les LH EBV positif et négatif.

Le LH est désormais curable dans plus 85 % des cas avec des protocoles modernes de polychimiothérapie associée ou non à la radiothérapie.

Comme dans notre série, la survie (tous stades confondus) est d'environ 80% à 5 ans.

CONCLUSION

Le lymphome de Hodgkin est caractérisé par son aspect clinique, anatomopathologique et surtout par son excellent pronostic. Au terme de notre étude, les résultats obtenus sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature. Les 2 groupes LH EBV positif et LH EBV négatif diffèrent en ce qui concerne plusieurs paramètres, y compris l'âge, le sexe, et certains paramètres biologiques alors qu'il n'y a aucune différence significative en terme de survie.

VIII. BIBLIOGRAPHIE

1. Fermé, C., Reman, O. (2004). Lymphome de Hodgkin de l'adulte. EMC-Hématologie; 01(04):115-134.
2. Jean-Marie Andrieu., Pierre Colonna. (1991). Maladie de Hodgkin. Paris: ESTEM ; 1-31P.
3. Diebold, J., Jungman, P., Molina, T. (1995). Recent advance in Hodgkin's disease. Curr Diag Pathol ; 2: 153- 162.
4. Gaulard, P., Brousse, N. (2002). Lymphomes hodgkiniens et formes frontières. Hématologie; 8: 61-73.
5. William Townsend, David Linch, Hodgkin's lymphoma in adults, Lancet 2012; 380: 836–47
6. Anagnostopoulos, I., Hansmann, ML., Franssila, K., et al. (2000) European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. Blood; 96:1889-1899.
7. Laila Hamdi. (2013). Recherche de facteurs de risque immunologiques associés au lymphome hodgkinien de l'enfant. Université Paris Sud – Paris : HAL Id ; 10-36P.
8. Kapatai G, Murray P. Contribution of the Epstein-Barr virus to the molecular pathogenesis of Hodgkin lymphoma. J Clin Pathol 2007;60: 1342-9.
9. Bendhiab et al, Prognostic significance of EpsteineBarr virus (EBV) infection in Hodgkin lymphoma patients, 2016.
10. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al "The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms". Leukemia. Juillet 2022 ;36(7) :1720-48.
11. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Stefano A. Pileri, Harald Stein, Jürgen Thiele, James W. Vardiman "WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues". 4th Edition. Published by the International Agency for Research on Cancer (IARC),2008.
12. Genevieve M. Crane, MD,Phd et Dennis P.O'Malley,MD "Survival guide to lymph node pathology". Published by The Innovent Science Press, 2022.
13. Dongmei Ciu. Atlas of histology with fonctionel and clinical correlation 2011.
14. Küppers R, Rajewsky K, Zhao M, et al. Hodgkin disease: Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development. Proc Natl Acad Sci USA 994; 91:10962-6.
15. J. Landman-Parker, S. Gorde-Grosjean. Lymphome de Hodgkin : données physiopathologiques récentes. Archives de Pédiatrie 2009;16:667-668.
16. Küppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. Nat Rev Cancer 2009; 9:15-27.
17. Thomas RK, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V "Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma". Annals of Oncology. Octobre 2002 ;13 :147-52.
18. Nakatsuka S ichi, Aozasa K "Epidemiology and Pathologic Features of Hodgkin Lymphoma". International Journal of Hematology. 1 juin 2006;83(5):391-7.

19. Philippe Gaulard, Nicole Brousse Maladie de Hodgkin classique : biologie et formes frontières. *Ann Pathol* 2004 ; 24 : 330-48.
20. Thomas R, Re D, Zander T, Wolf J, Diehl V. Epidemiology and etiology of Hodgkin's lymphoma. *European Society for Medical Oncology* 2002:148-152.
21. Westhoff Smith D, Sugden B. Potential cellular functions of Epstein-Barr Nuclear Antigen 1 (EBNA1) of Epstein-Barr Virus. *Viruses*. 2013;5(1):226-40.
22. Frappier L. Contributions of Epstein-Barr nuclear antigen 1 (EBNA1) to cell immortalization and survival. *Viruses*. 2012;4(9):1537-47.
23. Frappier L. The Epstein-Barr Virus EBNA1 Protein. *Scientifica (Cairo)*. 2012;2012:438204.
24. Flavell JR, Baumforth KR, Wood VH, Davies GL, Wei W, Reynolds GM, et al. Down-regulation of the TGF-beta target gene, PTPRK, by the Epstein-Barr virus encoded EBNA1 contributes to the growth and survival of Hodgkin lymphoma cells. *Blood*. 2008;111(1):292-301.
25. Wood VH, O'Neil JD, Wei W, Stewart SE, Dawson CW, Young LS. Epstein-Barr virus-encoded EBNA1 regulates cellular gene transcription and modulates the STAT1 and TGFbeta signaling pathways. *Oncogene*. 2007;26(28):4135-47.
26. Lam N, Sugden B. CD40 and its viral mimic, LMP1: similar means to different ends. *Cell Signal*. 2003;15(1):9-16.
27. Henderson S, Rowe M, Gregory C, Croom-Carter D, Wang F, Longnecker R, et al. Induction of bcl-2 expression by Epstein-Barr virus latent membrane protein 1 protects infected B cells from programmed cell death. *Cell*. 1991;65(7):1107-15.
28. Cahir-McFarland ED, Carter K, Rosenwald A, Giltane JM, Henrickson SE, Staudt LM, et al. Role of NF-kappa B in cell survival and transcription of latent membrane protein 1 - Expressing or Epstein-Barr virus latency III-infected cells. *Journal of Virology*. 2004;78(8):4108-19.
29. Bargou RC, Emmerich F, Krappmann D, Bommert K, Mapara MY, Arnold W, et al. Constitutive nuclear factor-kappaB-relA activation is required for proliferation and survival of Hodgkin's disease tumor cells. *Journal of Clinical Investigation*. 1997;100(12):2961-9.
30. Holtick U, Vockerodt M, Pinkert D, Schoof N, Stürzenhofecker B, Kussebi N, et al. STAT3 is essential for Hodgkin lymphoma cell proliferation and is a target of tyrphostin AG17 which confers sensitization for apoptosis. *Leukemia*. 2005;19(6):936-44.
31. Murray P, Bell A. Contribution of the Epstein-Barr Virus to the Pathogenesis of Hodgkin Lymphoma. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2015;390(Pt 1):287-313.
32. Tiacchi E, Ladewig E, Schiavoni G, Penson A, Fortini E, Pettrossi V, et al. Pervasive mutations of JAK-STAT pathway genes in classical Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2018;131(22):2454-65.
33. Jungnickel B, Staratschek-Jox A, Brauninger A, Spieker T, Wolf J, Diehl V, et al. Clonal deleterious mutations in the IkappaBalpha gene in the malignant cells in Hodgkin's lymphoma. *J Exp Med*. 2000;191(2):395-402.

34. Schmitz R, Hansmann ML, Bohle V, Martin-Subero JI, Hartmann S, Mechttersheimer G, et al. TNFAIP3 (A20) is a tumor suppressor gene in Hodgkin lymphoma and primary mediastinal B cell lymphoma. *J Exp Med*. 2009;206(5):981-9.
35. Montgomery ND, Coward WB, Johnson S, Yuan J, Gulley ML, Mathews SP, et al. Karyotypic abnormalities associated with Epstein-Barr virus status in classical Hodgkin lymphoma. *Cancer Genetics*. 2016;209(9):408-16.
36. Flavell KJ, Billingham LJ, Biddulph JP, et al. The effect of epstein-barr virus status on outcome in age- and sex-defined subgroups of patients with advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003;14:282e90.
37. Clarke CA, Glaser SL, Dorfman RF, et al. Epstein-Barr virus and survival after Hodgkin disease in a population-based series of women. *Cancer* 2001;91:1579e87.
38. Katebi M, Sharifi N, Tarhini M, Otrock ZK, Bazarbachi A, Kchour G. Frequency of Epstein-Barr virus expression in various histological subtypes of Hodgkin's lymphoma. *Histopathology* 2008;52(6):775-7.
39. Huang X, Nolte I, Gao Z, Vos H, Hepkema B, Poppema S, et al. Epidemiology of classical hodgkin lymphoma and its association with epstein barr virus in Northern China. *PLoS One* 2011;6(6):e21152.
40. Eghbali H, Soubeyran P, Soubeyran I, Monnerau A, Cazorla S. Actualités des lymphomes. *Bulletin du Cancer* 2002 ; 89 :89-99.
41. Caldwell RG, Wilson JB, Anderson SJ, Longnecker R. Epstein-Barr virus LMP2A drives B cell development and survival in the absence of normal B cell receptor signals. *Immunity*. 1998;9(3):405
42. Merchant M, Swart R, Katzman RB, Ikeda M, Ikeda A, Longnecker R, et al. The effects of the Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A on B cell function. *Int Rev Immunol*. 2001;20(6):805- 35.
43. Chaganti S, Bell AI, Pastor NB, Milner AE, Drayson M, Gordon J, et al. Epstein-Barr virus infection in vitro can rescue germinal center B cells with inactivated immunoglobulin genes. *Blood*. 2005;106(13):4249-52.
44. Mancao C, Hammerschmidt W. Epstein-Barr virus latent membrane protein 2A is a B-cell receptor mimic and essential for B-cell survival. *Blood*. 2007;110(10):3715-21.
45. Brauninger A, Schmitz R, Bechtel D, Renne C, Hansmann ML, Kuppers R. Molecular biology of Hodgkin's and Reed/Sternberg cells in Hodgkin's lymphoma. *Int J Cancer*. 2006;118(8):1853-61.
46. Portis T, Dyck P, Longnecker R. Epstein-Barr Virus (EBV) LMP2A induces alterations in gene transcription similar to those observed in Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood*.
47. Lu Y, Qin Z, Wang J, Zheng X, Lu J, Zhang X, et al. Epstein-Barr Virus miR-BART6-3p Inhibits the RIG-I Pathway. *J Innate Immun*. 2017;9(6):574-86.
48. Tagawa T, Albanese M, Bouvet M, Moosmann A, Mautner J, Heissmeyer V, et al. Epstein- Barr viral miRNAs inhibit antiviral CD4+ T cell responses targeting IL-12 and peptide processing. *J Exp Med*. 2016;213(10):2065-80.

49. Ambrosio MR, Navari M, Di Lisio L, Leon EA, Onnis A, Gazaneo S, et al. The Epstein Barrencoded BART-6-3p microRNA affects regulation of cell growth and immuno response in Burkitt lymphoma. *Infect Agent Cancer*. 2014;9:12.
50. Amiel C. Cancer et VIH : comprendre et agir. *Médecine et maladies infectieuses* 2008 ; 38 : 625–641.
- 23.17. Pang D, Alston D, Eden TO, et al.
51. Int J Cancer risks among relatives of children with Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma *Cancer* 2008; 123 : 1407-10.
52. M. Setakhr, L. Monfort; Sarcoïdose et réaction pseudo-sarcoïdique associées aux affections malignes. *Louvain médical*; 124, janvier 2005 : 66-69
53. Neil E. Caporaso, MD, Lynn R. Goldin, PhD, William F. Anderson, MD et al. Current Insight on Trends, Causes, and Mechanisms of Hodgkin's Lymphoma. *Cancer Journal* 2009;15: 117–123
54. Philippe Gaulard, Nicole Brousse *Maladie de Hodgkin classique : biologie et formes frontières*. *Ann Pathol* 2004 ; 24 : 330-48.
55. 42. M. Tazi, A. Er-Raki, N. Benjaafar et al "Incidence des cancers à Rabat : 2006-2008". 2ème édition. Ministère de santé du Maroc.
56. Asabbane A , Kebdani T , Rami K , Kabbaj H, Mouhout A, Hassouni K et al. *Maladie de Hodgkin de stades I et II sus- et sous-diaphragmatiques à l'institut national d'oncologie de Rabat*. *Cancer/Radiothérapie* 2009 ;13:644–697.
57. BOISSEL N. *Lymphomes malins*. La conférence d'hippocrate 2005;1-10-164 :14-23.
58. MAKAR R, SAJI T, JUNAID T. Epstein-Barr Virus Expression in Hodgkin's Lymphoma in Kuwait. *PATHOLOGY ONCOLOGY RESEARCH* 2003;9:160-165.
59. Haddani J. Malignant lymphoma in Jordan: A retrospective analysis of 347 cases according to the world Health Organization classification. *Ann Saudi Med* 2005;25(5):398-403.
60. Kobris S, Trimeche M, Sriha B, Yacoubi M, Hmissa S, Mokni M et al. Virus d'Epstein-Barr et maladie de Hodgkin : l'exemple du centre Tunisien.
61. Patkar N, Mehta J, Kulkarni B, Pande R, Advani S, Borges A "Immunoprofile of Hodgkin's lymphoma in India". *Indian J Cancer*. 2008 ;45(2) :59.
62. Aoki R, Karube K, Sugita Y, Nomura Y, Shimizu K, Kimura Y, et al " Distribution of malignant lymphoma in Japan : Analysis of 2260 cases, 2001–2006". *Pathol Int*. Mars 2008 ;58(3) :174-82.
63. Bezzari Malhi Alae "La maladie de Hodgkin : à propos de 60 cas" (N° de thèse: 54). Université Sidi Mohammed Ben Abdellah. Faculté de médecine et pharmacie de Fès. Mars 2010.
64. R. Benlakhel. "Groupe d'étude du Lymphome Hodgkinien de l'adulte en Tunisie, protocole MDH 2002". Service d'hématologie clinique Hôpital Aziza Othmana, Tunisie. 2002.
65. BROCCIA G, COCCO P, CASULA P. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma and Hodgkin's disease in Sardinia, Italy: 1974 1993. *Haematologica* 2001; 86:58-63.
66. Ansell SM "Hodgkin lymphoma : A 2020 update on diagnosis, risk-stratification, and management". *Am J Hematol*. Août 2020 ;95(8) :978-89.

67. Turpin A, Michot JM, Kempf E, Mazon R, Dartigues P, Terroir M, et al " Le lymphome de Hodgkin : stratégies thérapeutiques actuelles et futures". Bulletin du Cancer. Janvier 2018 ;105(1) :81-98.
68. Salmeron G "Physiopathogénie du lymphome de Hodgkin". Hématologie. Mai 2010 ;16(3) :253-9.
69. Fermé C, Reman O. "Lymphome de Hodgkin de l'adulte". EMC - Hématologie. Novembre 2004 ;1(4) :115-34.
70. Pr. Berthou. Maladie de Hodgkin (Item 164). (2006). C40 ECN.
71. Phillippe Gaulard, Antoine de Mascarel, Pathologie lymphoïde 2014
72. A. Boukerche et al. La maladie de Hodgkin dans L'ouest algérien Service de radiothérapie, CHUO, Oran, Algérie
73. Shanbhag S, Ambinder RF " Hodgkin lymphoma : A review and update on recent progress : Current Progress in Hodgkin Lymphoma". CA: A Cancer Journal for Clinicians. Mars 2018 ;68(2) :116-32.
74. Nicole Brousse, Julie Bruneau, Philippe Gaulard, Antoinr de Mascarel, Olivier Hermine et Richard Delarue "Pathologie lymphoïde : les lymphomes et leurs diagnostics différentiels ".Published by SAURAMPS MEDICAL, 2014.
75. Hodgkin lymphoma. Pathology outlines.
76. Solal-Céligny H, Broussr N, Fermé Ch, Reyes F, Coiffier B, Gisselbrecht Ch. Lymphomes: Lymphomes non hodgkiniens Maladie de Hodgkin Paris : Frison-Roche, 1999, 442-497.
77. Jaffe E, Harris N, Stein H, Vardiman J. Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon : IARC Press,2001:238-258
78. Genevieve M. Crane, MD,Phd et Dennis P.O'Malley,MD "Survival guide to lymph node pathology". Published by The Innovent Science Press, 2022.
79. Hodgkin lymphoma. Pathology outlines.
80. L. Jeffrey Medeiros et Roberto N. Miranda. "Diagnostic pathology: lymph nodes and extranodal lymphomas". Second edition. Published by Elsevier, 2018. Pages 254-290.
81. Turpin A, Michot JM, Kempf E, Mazon R, Dartigues P, Terroir M, et al " Le lymphome de Hodgkin : stratégies thérapeutiques actuelles et futures". Bulletin du Cancer. Janvier 2018 ;105(1) :81-98.
82. Layoun ; Aspects clinico-pathologiques de lymphome de Hodgkin : expérience du service d'anatomie pathologique du CHU Mohammed VI de Marrakech entre 2011-2021.
83. Montalban C, Abaira V, Morente M et al. Epstein-Barr viruslatent membrane protein 1 expression has a favorable influence in the outcome of patients with Hodgkin's disease treated with chemotherapy. Leuk Lymphoma 2000; 39: 563–72.
84. Eberle FC, Mani H, Jaffe ES "Histopathology of Hodgkin's Lymphoma". The Cancer Journal. Mars 2009 ;15(2) :129-37.
85. Glass C, MD, John Peter Smith Hospital, Fort Worth, Texas. Role of the Primary Care Physician in Hodgkin Lymphoma. American Family Physician 2008;78:616.
86. Richard D,Brunning M, Robert W, Mckenna M. Atlas of tumor pathology:Tumors of the bone marrow. Washington:D.C,1994:369-381,ISBN 1-881041-09-3.

87. Alebouyeh M, Vossough P. Hodgkin disease in Iranian children. *Eur J Pediatr* 1993;152:21–23.
88. Cramer P, Schaison G, Andrieu JM, Boiron M, Bernard J. Maladie de Hodgkin de l'enfant. Résultats à long terme du traitement. *Arch Fr Pediatr* 1982;39:223–9.
89. Shankar AG., Ashley S, Radford M, Barrett A, Wright D, Pinkerton CR. Does histology influence outcome in childhood Hodgkin's disease? Results from the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1997;15:2622–30.
90. Elboughadi Khadija, Evaluation du protocole national du traitement de la maladie de Hodgkin, 2017 ;
91. Jabri L Lymphomes et VIH : actualités. *Annales de pathologie* 2008 ; 28S : S114—S117.
92. A. Quessar et al. Lymphomes Hodgkiniens de l'adulte : l'expérience Casablancaise Service d'Hématologie et d'Oncologie CHU Ibn Rochd Casablanca
93. Raiss Hanane, LYMPHOME HODGKINIEN : Aspects anatomocliniques et évolutifs, 2010.
94. Fermé. Lymphome de Hodgkin de l'adulte Hodgkin's lymphoma in adult , 2004.
95. Dematteo et al, Changes in EBV Association Pattern in Pediatric Classic Hodgkin Lymphoma 2019.
96. El sayed, Prognostic significance of CD20 expression and Epstein-Barr virus (EBV) association in classical Hodgkin lymphoma in Japan: A clinicopathologic study. 2014
97. Jarrett RF, Stark GL, White J et al. Impact of tumor Epstein-Barr virus status on presenting features and outcome in age-defined subgroups of patients with classic Hodgkin lymphoma: A population-based study. *Blood* 2005; 106: 2444–51.
98. Flavell KJ, Billingham LJ, Biddulph JP et al. The effect of Epstein-Barr virus status on outcome in age- and sex-defined subgroups of patients with advanced Hodgkin's disease. *Ann Oncol* 2003; 14: 282–90.
- Koh YW, Yoon DH, Suh C, Huh J. Impact of the Epstein-Barr virus positivity on Hodgkin's lymphoma in a large cohort from a single institute in Korea. *Ann Hematol* 2012; 91: 1403–12
99. Kwon JM, Park YH, Kang JH et al. The effect of Epstein-Barr virus status on clinical outcome in Hodgkin's lymphoma. *Ann Hematol* 2006; 85: 463–8.
100. Gandhi MK, Tellam JT, Khanna R. Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma. *Br J Haematol* 2004; 125: 267–81.
101. Diepstra A, van Imhoff GW, Schaapveld M et al. Latent Epstein- Barr virus infection of tumor cells in classical Hodgkin's lymphoma predicts adverse outcome in older adult patients. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3815–21.
102. Dinand V, Dawar R, Arya LS, Unni R, Mohanty B, Singh R. Hodgkin's lymphoma in Indian children: Prevalence and significance of Epstein-Barr virus detection in Hodgkin's and Reed- Sternberg cells. *Eur J Cancer* 2007; 43: 161–8.
103. Holzner B, Fischhofer M, Kemmler G et al. Is higher income and educational status associated with poorer outcome in patients with Hodgkin's disease? *Eur J Haematol* 2004; 73: 318–24.

104. Naresh KN, Johnson J, Srinivas V et al. Epstein-Barr virus association in classical Hodgkin's disease provides survival advantage to patients and correlates with higher expression of proliferation markers in Reed-Sternberg cells. *Ann Oncol* 2000; 11: 91–6.
105. Dinand V, Dawar R, Arya LS, Unni R, Mohanty B, Singh R. Hodgkin's lymphoma in Indian children: prevalence and significance of Epstein-Barr virus detection in Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. *Eur J Cancer* 2007;43:161.
106. Clark, Epstein-Barr Virus and Survival after Hodgkin Disease in a Population-Based Series of Women 2001.
107. thérèse et al Virus d'Epstein-Barr comme marqueur de survie après un lymphome de Hodgkin : une étude basée sur la population 2005.
108. Montalban C, Abaira V, Morente M, Acevedo A, Aguilera B, Bellas C, et al . L'expression de la protéine membranaire latente 1 du virus d'Epstein-Barr a une influence favorable sur le devenir des patients atteints de la maladie de Hodgkin traités par chimiothérapie. *Leuk Lymphome* 2000 ; 39 : 563–572.
109. Daoudi Meriem "Etude statistique et histologique des lymphomes de Hodgkin dans la région de Constantine". Université des Frères Mentouri Constantine. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Juillet 2018.
110. Shafi RG, Al-Mansour MM, Kanfar SS, Al Hashmi H, Alsaeed A, Al-Foheidi M, et al " Hodgkin Lymphoma Outcome : A Retrospective Study from 3 Tertiary Centers in Saudi Arabia". *Oncol Res Treat.* 2017 ;40(5) :288-92.