



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم : بيولوجيا الحيوان .
Département : Biologie animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Immunologie et oncologie*

Intitulé :

***Etude clinique, histopathologique et immunohistochimique
du lymphome hodgkinien.***

Présenté et soutenu par : *RAZI Sofia*

Le : 05/06/2016

AFOUTNI Rachida

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : *TEBIBEL Soraya* (Professeur - UFM Constantine).

Rapporteur : *HADDAD Souad* (Maitre assistante - UFM Constantine).

Examinatrice : *MECHATI Chahinez* (Maitre assistante- UFM Constantine).

*Année universitaire
2015 - 2016*

La maladie de Hodgkin est une affection néoplasique du tissu lymphoïde représentant 1% de l'ensemble des cancers, elle est caractérisée par la présence des cellules malignes de Reed-Sternberg.

Pour étudier les caractéristiques de cette maladie, nous avons réalisé une étude statistique rétrospective sur 30 dossiers au niveau du service d'hématologie de l'HMRUC à Ali MENDJLI de Constantine durant 1 mois. Cette étude nous a permis de cerner les caractéristiques cliniques, histopathologique et immunohistochimique de cette maladie.

Les résultats obtenus ont révélé une prédominance du sexe masculin (53%) avec un sexe ratio de 1.15, un pic de fréquence est remarqué chez la population âgée de 20 à 29 ans (63,33%). On a marqué l'apparition des ADP superficielles (cervicales chez 70% des cas) et profondes (médiastinales chez 60% des cas) accompagnés de signes cliniques et parfois des signes de compression (toux sèche et dyspnée chez 31% et 20% des cas successivement).

Le bilan biologique montre une hyperleucocytose chez 57% de la population, une lymphopénie chez 93% des cas et une hyperleucocytose à PNN chez 63% des cas.

Les résultats de la TDM thoraco-abdomino-pelvienne montrent que la TDM thoraco-abdominale est la plus utilisée sur 47% des cas pour la révélation de l'extension de la maladie ce qui va permettre par la suite à la stadification où on remarque la prédominance des stades II et IV (plus de 30% pour chacun).

Les résultats de l'étude anatomopathologique montrent la prédominance du type scléro nodulaire chez plus de 66% des cas. Les résultats de l'étude immunohistochimique montre la positivité du CD30 et CD15 chez tous les patients indiquant la présence des cellules tumorales de Reed Sternberg.

L'étude anatomopathologique et immunohistochimique sont indispensables pour la confirmation du diagnostic de cette maladie, ce qui dirige sa thérapie et augmente son taux de guérison.

Mots clés : Lymphome hodgkinien, adénopathies, cellule de Reed-Sternberg, CD30, CD15.

Hodgkin's disease is a malignant disease of the lymphoid tissue, it represents 1% of all cancers. It is characterized by the presence of malignant cells of Reed-Sternberg.

On our part, we will discuss the various criteria for this disease in this retrospective study conducted at the Military Hospital Ali MENDJLI Constantine / 5 ° RM (HMRUC / 5 ° RM) over a period of a month, which involved 30 cases of 30 patients with HL.

The results of the retrospective study showed a male predominance (53%) with a sex ratio of 1.15, taking into account that most cases originate in eastern Algeria noticed with a peak of frequency among the population aged [20; 29] years old (63.33%). It marked the appearance of superficial ADP (cervical in 70% of cases) and deep (mediastinal in 60% of cases) accompanied by clinical signs and sometimes signs of compression (Dry cough and dyspnea in 31% and 20% of cases in succession).

A biological assessment is necessary, it showed leukocytosis in 57% of the population, lymphopenia in 93% of cases and leukocytosis PNN in 63% of cases. For the revelation of the extent of the disease a thoraco-abdominal pelvic CT is necessary, which will eventually lead to the staging where we note the predominance of stage II and IV (over 30% for each).

Confirmation of the diagnosis requires histological study from lymph node biopsies in most cases, through this study classified as histologic type is made where we see the predominance of nodular sclerosis in more than 66% of cases. Immunohistochemistry has an important role in the confirmation of the diagnosis, positivity of CD30 and CD15 was found in almost all cases indicating the presence of tumor cells.

The results obtained agree with the literature, the clinical, pathological and immunohistochemical study of this disease confirmed his diagnosis, facilitating his therapy and increases cure rates.

Keywords: Hodgkin lymphoma (HL) cell Reed-Sternberg (RS), CD30, CD15.

مرض هودجكن هو مرض خبيث في الأنسجة اللمفاوية يمثل 1% من بين جميع أنواع السرطانات، ويتميز مرض هودجكن بوجود خلايا خبيثة هي خلايا ريد-ستيرنبرغ

لدراسة خصائص هذا المرض، أجرينا دراسة إحصائية في المستشفى العسكري علي منجلي-بقسنطينة مدة شهر لثلاثين ملف على مستوى قسم أمراض الدم و قسم التشريح المرضي.

أظهرت نتائج الدراسة ان اغلبية المرضى كانوا ذكورا (53%) و نسبة الجنس كانت 1.15، مع الأخذ بعين الاعتبار أن معظم الحالات هي من الشرق الجزائري. لاحظنا ذروة عددية للسكان الذين تتراوح أعمارهم بين [20؛ 29] سنة (63.33%). يعتبر ارتفاع حجم الغدد اللمفاوية عامل اساسي مساهم في اكتشاف الاصابة و تكون في الغالب سطحية (في العنق 70% من الحالات) وعميقة (في الصدر 60% من الحالات) مرفقة بعلامات سريرية.

من الضروري اجراء تقييم بيولوجي و الذي اظهر زيادة في عدد الكريات البيضاء (57%) و نقص في الخلايا اللمفاوية لدى 93% من الحالات. اجراء فحص طبقي للصدر و البطن ضروري لمعرفة مدى انتشار المرض ، الأمر الذي سيؤدي إلى معرفة مرحلة تطوره ، حيث لاحظنا غلبة المرحلة الثانية والرابعة (أكثر من 30% لكل منهما)

تأكيد التشخيص يتطلب دراسة نسيجية للعقد اللمفاوية في معظم الحالات، من خلال هذه الدراسة اثبتنا غلبة التصلب العقدي في أكثر من 66% من الحالات. كما تم اثبات ايجابية وجود العلامات السطحية المميزة للخلايا السرطانية لهذا المرض وذلك عن طريق دراسة المظهر الهيستولوجي المناعي الكيميائي.

النتائج التي تم الحصول عليها تتفق مع تلك المدونة في النصوص. الدراسة السريرية، المرضية النسيجية و المناعية لهذا المرض تؤكد تشخيصه، وتسهل العلاج وبالتالي زيادة معدلات الشفاء.

الكلمات المفتاحية: سرطان الغدد اللمفاوية، تضخم العقد اللمفاوية، خلايا ريد-ستيرنبرغ، CD15، CD30.

REMERCIEMENT.

Nous tenons à exprimer notre plus profonde reconnaissance à :

Dieu, le tout puissant, pour nous avoir donné la force dans les moments difficiles d'éditer ce mémoire.

Professeur : HADDAD. S

Nous vous exprimons notre profonde gratitude pour nous avoir fait l'honneur de diriger ce thème. Vous nous avez guidés et faits confiance pour la réalisation de ce travail. Nous vous remercions également pour vos conseils, votre aide et votre disponibilité. Nous vous remercions de votre participation et de votre intérêt pour ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre sincère reconnaissance. Nous souhaitons que ce travail soit à la hauteur de vos espérances.

À notre professeur et présidente de thèse Mme le professeur « TEBIBEL. S »

Vous nous avez accordé un grand honneur en acceptant de présider le jury de notre thèse. Veuillez trouver ici, cher professeur, le témoignage de notre haute admiration et de notre sincère gratitude.

À notre maître et juge de thèse Mlle le professeur « MECHATI. C »

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse. Veuillez trouver dans ce travail, cher maître, l'expression de notre grande estime.

À Monsieur D. MADOUÏ (Dr. au HMRCUC/5°, service d'anatomopathologie), en témoignage de votre disponibilité et modestie, et de votre rigueur scientifique.

À Monsieur Y. ATTIRI (Dr. au HMRCUC/5°, service d'hématologie), auprès de vous nous avons pu apprécier vos hautes qualités humaines et scientifiques.

À Monsieur H. OTSMAN (Dr. au HMRCUC/5°, service d'hématologie), nous avons apprécié votre disponibilité et modestie, et admiré votre rigueur scientifique.

Nous remercions, le secrétariat et le personnel du service d'hématologie et du laboratoire central d'Anatomie Pathologique du (HMRCUC/5°).

À notre cher collègue : MOKHTARI, pour tous ce qu'il a fait pour nous.



DEDICACE

Tout d'abord louange à **Allah** qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études et m'a inspiré les bons pas. Je dédie ce mémoire :

À celle qui m'a toujours comblé par son amour et ces sacrifices, qui m'a consenti et m'a soutenue aux moments les plus difficiles de ma vie, à ma très chère maman « **NEDJMA** » que je porte dans la prunelle de mes yeux et que je chérisse du plus profond de mon cœur. Grâce à toi j'ai appris à être ambitieuse et courageuse. Tous les mots de la terre ne suffiront pas à exprimer ma gratitude et mon amour.

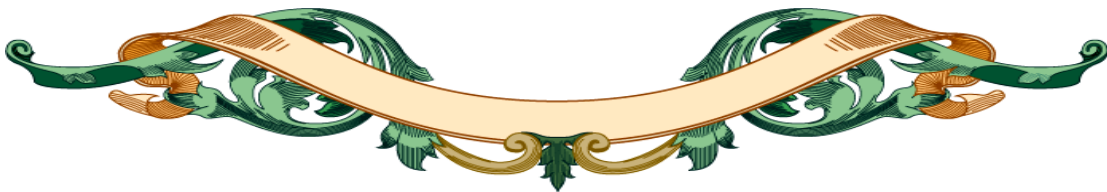
À celui qui m'a servi de conseiller, à un homme que j'admire de plus en plus en découvrant à travers l'âge et le savoir son ultime sacrifice physique et matériel, mon cher papa « **MOULOUD** ». Je te dédie ce travail qui couronne plusieurs années de dur labeur et qui est le fruit de ta confiance et de ton amour. Que dieu te garde pour nous.

À ma chère sœur « **CELINE** » et mon frère « **ALI** », je vous souhaite de réussir brillamment dans vos études.

À toute ma famille, spécialement ma chère grand-mère « **SAKINA** » et mon cher grand-père « **ALI** ». Que dieu me les garde.

Pour toutes les personnes qui ont été toujours près de moi, merci pour vos encouragements, soutient et amour.

SOFIA.





DEDICACE

Je dédie ce simple travail pour ceux qui m'a aimé et m'a soutenu et toujours été là pour moi. en premier lieu mon cher papa « HAMDANI », ma chère maman, « SALIHA »

Ainsi que mes sœurs « AMEL » et « SAIDA » et mes frères « MOUHAMED SADAK » et « MOUHAMED el KHALIL »

Je dédie ce travaille pour tous qui ma aidé dans mes études et je dis merci pour votre encouragement et votre soutien

RACHA

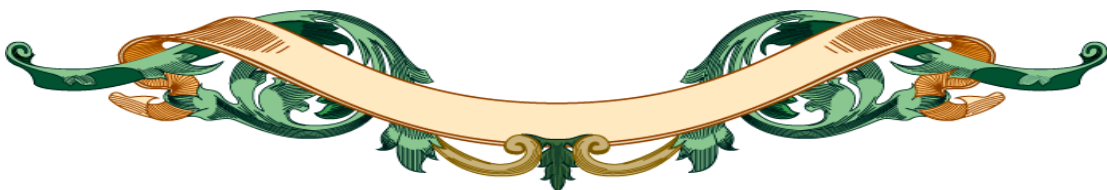


TABLE DES MATIERES

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

I.	INTRODUCTION.....	01
-----------	--------------------------	-----------

CHAPITRE. I ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I.	LES LYMPHOMES.....	05
1.	Définition.....	05
2.	Lymphomes non Hodgkiniens (LNH).....	06
1.	LNH indolents.....	06
2.	LNH agressifs.....	06
3.	Lymphome Hodgkinien (LH).....	07
1.	Définition.....	07
2.	Historique.....	08
3.	Epidémiologie.....	10
4.	Etiopathogénie.....	11
1.	Virus d'Epstein-Barr (EBV) et le LH.....	12
II.	DIAGNOSTIC CLINIQUE DE LA MALADIE.....	13
1.	Circonstances de découverte.....	13
1.	Les adénopathies (ADP).....	13
2.	Les symptômes généraux.....	15
3.	Autres symptômes.....	15
2.	Forme avec masse tumorale volumineuse.....	16
3.	Siège de propagation.....	16
III.	ANATOMOPATHOLOGIE.....	16
1.	Aspects morphologiques et phénotypiques du LH.....	16
2.	Anatomie des ganglions lymphatiques.....	17
3.	Les cellules tumorales.....	19
1.	Les cellules de Reed-Sternberg (RS).....	19
2.	Les cellules d'Hodgkin.....	19
3.	Les cellules lacunaires.....	20
4.	Classification histologique de la maladie de Hodgkin.....	20
1.	Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL).....	20
2.	Lymphome de Hodgkin classique (LHc).....	21
1.	LHc riche en lymphocytes (LHc-RL).....	21
2.	LHc scléro-nodulaire (LHc-SN).....	22

3. LHc à cellularité mixte (LHc-CM).....	22
4. LHc à déplétion lymphocytaire (LHc-DL).....	23
IV. BILAN D'EXTENSION.....	23
1. Evaluation clinique.....	23
2. Evaluation biologique.....	23
3. Imagerie.....	24
1. Radiographie thoracique.....	24
2. Examen tomodensitométrique du thorax	25
3. Tomodensitométrie abdominopelvienne.....	25
4. Tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG)...	25
4. Biopsie ostéo-médullaire (BOM).....	26
V. STADIFICATION.....	26
1. Classification pronostique.....	30
2. Score pronostique IPS pour les LH de stade III-IV.....	31
VI. PHYSIOPATHOLOGIE.....	32
1. Origine des cellules de Reed-Sternberg (RS).....	32
2. Caractères immunophénotypiques.....	33
➤ Perte du phénotype B.....	33
3. Cytogénétique.....	34
4. Caractères génotypiques.....	34
5. Sécrétion des cytokines.....	35
6. Rôle des cytokines dans le développement du LH.....	36
7. Mécanismes du lymphomagenèse.....	38
➤ Dérégulation des voies de signalisation.....	38
VII. TRAITEMENT ET MOYENS THERAPEUTIQUES.....	40
1. La chimiothérapie.....	41
2. La radiothérapie.....	41
3. La greffe de cellules souches.....	42
4. Ciblage du CD30 chez les patients atteints du LH.....	42
5. Complications malignes	44
6. Surveillance après traitement.....	45

CHAPITRE. II *MATERIEL ET METHODE*

I. ETUDE STATISTIQUE.....	47
1. Méthode.....	47

II.	<i>ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE</i>	48
1.	Matériel.....	48
2.	Méthode.....	51
III.	<i>ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE (IHC)</i>	58
1.	Matériel.....	59
2.	Méthode.....	60

CHAPITRE. III *RESULTATS ET DISCUSSION*

	<i>RESULTATS</i>	65
I.	<i>ETUDE STATISTIQUE</i>	65
1.	Répartition de l'échantillon selon l'année.....	65
2.	Répartition de l'échantillon selon la wilaya.....	66
3.	Répartition de l'échantillon selon le sexe.....	67
4.	Répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge.....	68
5.	Répartition de l'échantillon selon la localisation d'ADP.....	69
6.	Répartition de l'échantillon selon les signes cliniques.....	70
1.	Les signes les plus abondants.....	70
a.	Les signes présents chez chaque cas.....	71
2.	Les signes de compression.....	72
7.	Répartition de l'échantillon selon le type de TDM.....	74
8.	Répartition de l'échantillon selon le stade (Classification d'Ann Arbor).....	75
9.	Répartition de l'échantillon selon les résultats de l'hémogramme.....	77
II.	<i>ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE</i>	78
1.	Répartition de l'échantillon selon le type de biopsie.....	78
2.	Répartition de l'échantillon selon le type histologique (Classification de Lukes Rey).....	79
3.	Observation microscopique de quelques lames.....	80
III.	<i>ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE</i>	81
1.	Répartition selon le résultat de l'immunomarquage (IHC).....	81
2.	Observation microscopique des lames à CD30+ et CD15+.....	82
	<i>DISCUSSION</i>	83
	<i>CONCLUSION</i>	89
	<i>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</i>	91

LISTE DES ABREVIATIONS

ABF1 : Activated B-cell factor 1.

ABVD : Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine.

AC: Anticorps.

ADC : Antibody-Drug Conjugates.

ADP: Adénopathie.

Ag: Antigen.

ALK: Anaplastic Lymphoma kinase.

AP1: Activator protein 1 (c-jun and c-fos).

Bcl-2: B-cell lymphoma 2.

Bcl-6: B-cell Lymphoma 6.

Bcl-xL: B-cell lymphoma-extra-large.

BCR: B-Cell Signaling Receptor.

BEACOPP : Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine et Prednisone.

Bob-1: B-cell specific Octamer binding protein-1.

BOM : Biopsie Ostéo-médullaire.

CAC : Anticorps chimérique.

CCL: C-C chemokine ligand.

CCL17 (or TARC): Thymus and activation-related chemokine.

CD: Cluster de Differentiation.

C-FLIP: cellular caspase-8 (FLICE) like inhibitory protein.

DAB: 3-3 Diamino Benzidine.

EBER: Epstein- Barr virus Encoded RNA.

EBF: Early B cell factor.

EBNA: Epstein- Barr virus Nuclear Antigen.

EBV: Epstein - Barr virus.

EBVP: Epirubicin, Bléomycine, Vinblastine, Prednisone.

EMA: Antigen Epithélial Membranaire.

EORTC: European Organization for Research and Treatment of Cancer.

ERK: Extracellular signal-Regulated Kinase.

FAS/CD95 : TNF superfamily receptor 6.

GB: Globules Blancs.

GM-CSF: Granulocyte-macrophage Colony-Stimulating Factor.

Hbts: habitants.

HE: Hématoxyline-éosine.

HLA-A: Human Leukocyte Antigen.

HMRUC/5°: Hôpital Militaire Régional Universitaire de Constantine/5^{ème} Région.

HRP: Horse Radish Peroxydase.

Id2 : Inhibitor of differentiation and DNA binding 2.

IFN- γ : Interferon gamma.

Ig: Immunoglobulines.

IHC: Immunohistochimie.

IL: Interleukine.

IL-R : Interleukine-Receptor.

IPSS: international Prognostic Scoring System.

IRM : Imagerie par résonance magnétique.

JAK/STAT: Janus Kinase/ Signal Transducer and Activator of Transcription.

LH : Lymphome hodgkinien (de Hodgkin).

LHc : lymphome de Hodgkin classique.

LHc-CM: Lymphome hodgkinien classique à cellularité mixte.

LHc-DL : Lymphome hodgkinien classique à déplétion lymphoïde.

LHc-RL : Lymphome hodgkinien classique riche en lymphocytes.

LHc-SN : Lymphome hodgkinien classique scléro-nodulaire.

LHNPL : Lymphome hodgkinien Nodulaire à Prédominance Lymphocytaire.

LMP : Latent Membrane Protein.

LNH : Lymphome non hodgkinien.

LP: Lymphocytic-Predominant-Cells.

LY: Lymphocytes.

MALT: Mucosa Associated Lymphatic Tissu.

MAP Kinase: Mitogen Activated Protein Kinase.

MMAE : Monométhylique Auristatine-E.

MNI : Mononucléose infectieuse.

MOPP : Mechlorethamine, Oncovin, Procarbazine et Prednisone.

Nb : Nombre.

NF-κB: Nuclear Factor-Kappa B.

NK : Natural Killer.

Oct-2: Octamer Transcription factor protein-2.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PAX5 : Paired-box transcription factor 5.

PI3K-Akt : Phosphatidylinositol 3 kinase-serine/threonine-specific protein kinase.

PNN: Polynucléaire Neutrophiles.

RANTES: Regulated upon activation in normal T cells, expressed, and secreted.

REAL: Revised European-American Lymphoma.

REL : Reticuloendotheliosis oncogene cellular homolog.

RS : Cellules de Reed-Sternberg.

SG: Signe Généraux (cliniques).

SSE : Statut socio-économique.

TARC: Thymus and Activation Regulated Chimiokines.

TBS: Tris-Buffered Saline.

TDM: Tomodensitométrie.

TEP-FDG : Tomographie par émission de Positons au fluorodésoxyglucose.

TGF- β : Transforming Growth Factor- β .

Th: Lymphocyte T helpers.

TNF-AIP3: Tumor Necrosis Factor-Alpha-Induced Protein 3.

TNF-R: Tumor Necrosis Factor Receptor.

TNF- α : Tumor Necrosis Factor- α (Facteur nécrosant des tumeur- α).

TRAF1: TNF receptor activating factor1.

Treg : T régulateur.

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine.

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]. La maladie de Hodgkin est une affection néoplasique du tissu lymphoïde. 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, les cellules de Reed-Sternberg (RS), 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. Son évolution spontanée aboutit à la mort [2].

La classification de l'*Organisation mondiale de la santé* (OMS) des tumeurs hématopoïétiques reconnaît deux entités clinicopathologiques de LH [3, 4]: Le *LH classique* (LHc) et le *LH nodulaire à prédominance lymphocytaire* (LHNPL) anciennement paraganulome de Poppema et Lennert. Cette entité est désormais considérée comme une forme rare et indolente de lymphome non Hodgkinien. Les LHc sont classés en quatre sous-types morphologiques [5] en fonction de la population cellulaire réactionnelle : type à *sclérose nodulaire* (ou scléronodulaire) (SN), à *cellularité mixte* (CM) (sont les deux sous-types les plus fréquents), à prédominance lymphocytaire ou *riche en lymphocytes* (RL) et à *déplétion lymphoïde* (DL).

Depuis sa première description, de nombreux progrès des connaissances des aspects cliniques, histologiques et biologiques du LH ont été réalisés. [6,7] Même si des facteurs étiologiques infectieux, environnementaux, génétiques et immunologiques ont pu être incriminés, l'étiologie exacte du LH reste encore inconnue. [8]

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 LHNPL [9]. Cette négativité de l'EBV représentait une clé pour le diagnostic différentiel entre le LHNPL et le LHc [10]. Il est

d'avantage détecté dans les formes de types à CM (40 à 90%) que dans les formes de types SN (10 à 30%). Il est aussi plus fréquent chez le jeune enfant et chez le sujet âgé [11].

Le LH représente moins de 1 % de la totalité des cancers. Son incidence est d'environ 2.4 cas/100 000 hbts/an. Cette maladie touche plus fréquemment les hommes avec un sexe ratio Hommes/Femmes de 1.5. Contrairement aux autres lymphomes, dont la fréquence augmente avec l'âge, le LH a une courbe d'incidence bimodale dans les pays industrialisés: leur incidence est plus élevée au sein de deux groupes d'âge, le premier étant entre 15 et 30 ans et le second au-delà de 60 ans [12, 11].

En Algérie l'incidence du LH est de 0.737/100 000 hbts avec un sexe ratio homme/femme de 1.3 deux pics de fréquence sont retrouvés : le premier entre 14 et 16 ans et le second entre 17 et 27 ans [13].

La maladie est rare chez l'enfant et concerne essentiellement des enfants de plus de 10 ans et des adolescents. L'incidence de la maladie est en moyenne de 12 cas par million d'enfants de moins de 18 ans et par an. Le nombre de cas estimé d'âge pédiatrique est d'une centaine par an en France. Il y a schématiquement deux entités de LH chez les enfants : une forme rare survenant avant l'âge de 10 ans, qui prédomine chez le garçon (sexe ratio de trois), associée à l'EBV dans 80% des cas, et l'autre plus fréquente, après 10 ans avec un sexe ratio équilibré et une association à l'EBV plus rare, 20% des cas [14].

La radiothérapie de haute énergie et les chimiothérapies antimétaboliques ont bouleversé ce pronostic et la maladie de Hodgkin est devenue entre les mains de spécialistes avertis un cancer très fréquemment curable [2].

Le traitement du LH associe une polychimiothérapie dont la durée dépend du stade à une radiothérapie pour les stades localisés seulement. Pour les formes localisées, la survie à long terme est excellente (>95% à 5 ans) et les protocoles actuels ont pour objet de permettre une décroissance du traitement. Chez l'enfant, les taux de survie à long terme sont supérieurs à 90% tous stades confondus dans la plupart des études pédiatriques [11].

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les causes, les symptômes, le diagnostic et les types histologiques de cette maladie.

Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude rétrospective sur 30 dossiers au service d'hématologie de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Abdel Ali BENBAATOUCHE à Ali MENDJLI- Constantine sur une période de un mois. Cette étude nous a permis de dégager les caractères cliniques du LH et les moyens de diagnostic.

Dans un second temps, nous avons réalisé une étude histologique au service d'anatomie pathologique qui nous a permis d'observer les différents types histologiques de la maladie et une étude immunohistochimique pour connaître l'apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic de cette maladie.

Notre travail comporte plusieurs chapitres :

- Le premier chapitre est consacré à l'analyse bibliographique où on présente des notions générales de la maladie et de son traitement.
- Le deuxième chapitre expose le matériel et les méthodes utilisés pour la réalisation de ce travail.
- Les résultats, sous forme de tableaux, histogrammes, diagrammes et coupes histologiques.
- La discussion des résultats suivie d'une conclusion.

CHAPITRE I.
ETUDE
BIBLIOGRAPHIQUE

BIBLIOGRAPHIQUE

I. LYMPHOMES

I.1. Définition

Les lymphomes malins – plus couramment appelés simplement lymphomes – forment un groupe hétérogène de pathologies malignes caractérisées par l’existence d’une prolifération de lymphocytes anormaux dans les organes lymphoïdes (ganglions, rate, thymus) ou plus rarement dans d’autres tissus. Les lymphomes regroupent l’ensemble des proliférations tumorales dérivées des lymphocytes B, T et NK à leurs différents stades de différenciation et d’activation, ils sont de localisation principalement ganglionnaire (**Figure. 1**).

Les lymphomes se développent quand une erreur survient au niveau de la fabrication des lymphocytes, conduisant à la production de cellules anormales. Celles-ci peuvent proliférer de deux manières : en se divisant plus vite que les lymphocytes normaux ou en vivant plus longtemps que ces derniers [15, 16, 17, 18].

Les lymphomes peuvent être ganglionnaires ou extra-ganglionnaires. Leur classification est complexe, reposant sur la détermination de la lignée lymphocytaire (B dans plus de 80 % des cas) (**Figure. 1**), le stade de maturation des lymphocytes, la taille des cellules et parfois sur la détection d’anomalies génotypiques spécifiques [19].

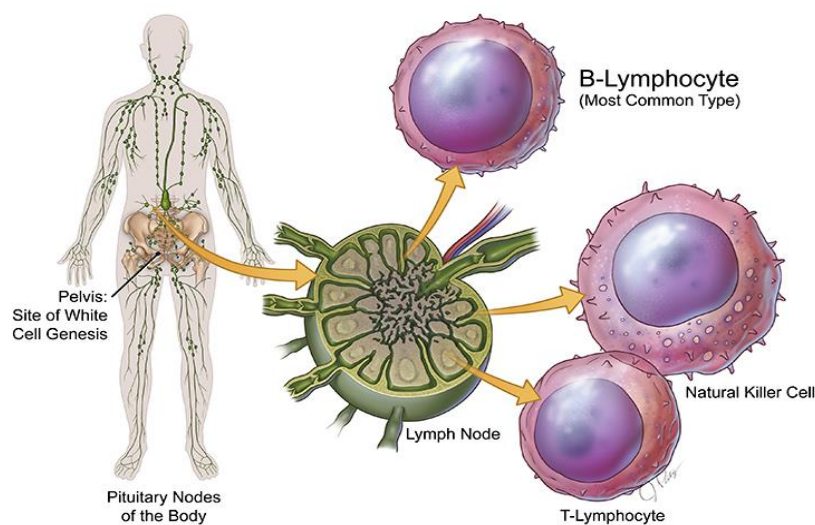


Figure. 1: Les cellules immunitaires et leur localisation ganglionnaire [20].

Il existe de nombreux types de lymphomes que l'on subdivise en deux groupes principaux: on distingue classiquement *le lymphome Hodgkinien* (LH), caractérisée histologiquement par la présence de *la cellule de Reed-Sternberg* (RS), et *les lymphomes malins non hodgkiniens* (LNH), qui ne présentent pas de cellules RS [16].

I.2. Lymphomes non hodgkiniens (LNH)

Pathologie maligne lymphoprolifératives provenant des lignées de cellules B (LNH-B) ou de cellules (LNH-T). Dépendant de l'évolution clinique, il est possible de distinguer les lymphomes de haute malignité (agressifs) ou de faible malignité [21].

Les LNH répartis en plus de 30 sous-groupes, peuvent se localiser pratiquement dans l'ensemble de l'organisme représentent environ 85% des lymphomes. La détermination des différents types repose essentiellement sur la lignée lymphocytaire d'origine (lymphocytes T ou B) et le degré de différenciation des cellules cancéreuses. Ils se répartissent en deux grands sous-groupes mais il existe aussi des formes mixtes [15].

I.2.1. Les LNH indolents

Représentent environ 40% des LNH. On retrouve dans cette catégorie: les lymphomes folliculaires, les lymphomes du MALT (*Mucosa Associated Lymphatic Tissu*), les lymphomes cutanés et d'autres lymphomes indolents. Ces lymphomes se développent lentement et passent longtemps inaperçus en raison de la discrétion de leurs manifestations et du peu d'importance des phénomènes douloureux qui les accompagnent (comme leur nom l'indique). Ils se soignent difficilement. Les récurrences après une première thérapie couronnée de succès sont fréquentes [15].

I.2.2. Les LNH agressifs

Représentent 60% des LNH. On retrouve dans cette catégorie: les lymphomes à grandes cellules de type B, les lymphomes du manteau, les lymphomes de Burkitt et d'autres lymphomes agressifs. Ces lymphomes se développent rapidement (comme leur dénomination le suggère) et se remarquent vite en raison de leurs manifestations générales plus marquées. Les taux de guérison sont relativement bons lorsqu'ils sont traités mais leur évolution naturelle peut être fatale en quelques mois [15].

I.3. Lymphomes hodgkiniens (LH) ou maladie de Hodgkin

I.3.1. Définition

Le LH est une hémopathie maligne (représente environ 15% des lymphomes [15]) décrite en 1832 par Thomas Hodgkin, elle est caractérisée par une infiltration ganglionnaire au sein d'un tissu réactionnel par de volumineuses cellules tumorales appelées cellules de Reed-Sternberg (RS) (**Figure. 2**) qui sont à la base du diagnostic de LH. Ces cellules tumorales proviennent d'un précurseur lymphoïde B du centre germinatif [22, 23, 24] (**Figure. 3**). Elles ont la particularité d'être fréquemment infectées par le *virus d'Epstein-Barr* (EBV) [11].

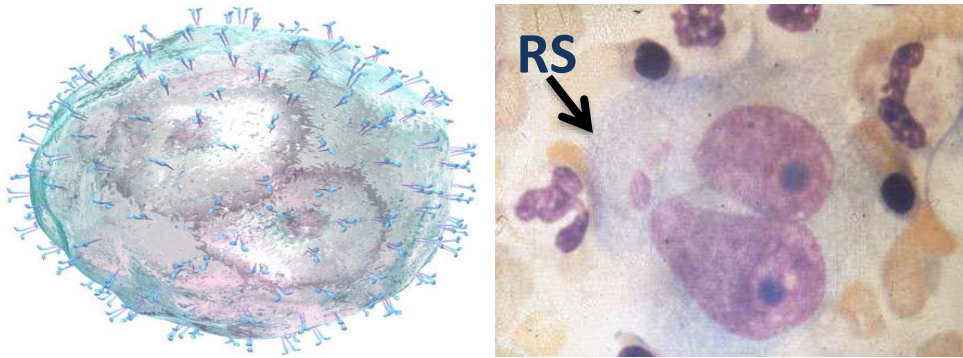


Figure. 2: Cellule de Reed-Sternberg (RS) [25, 26].

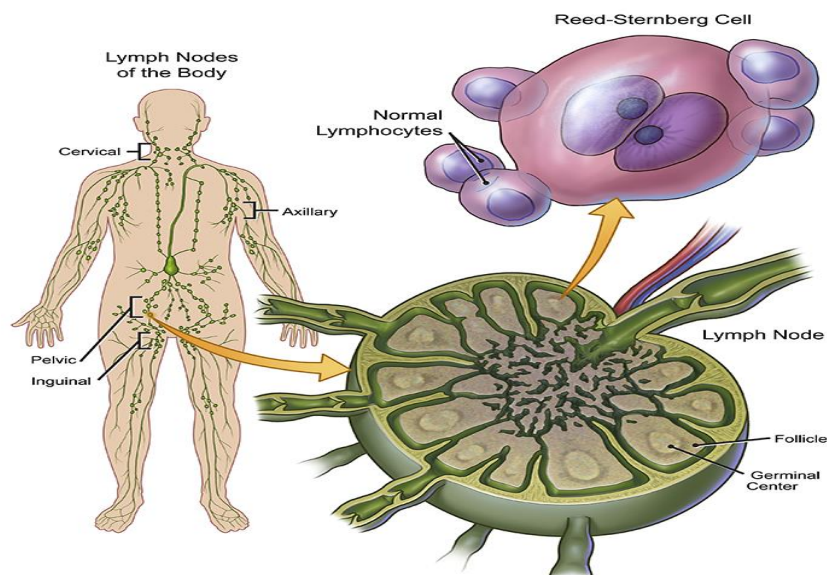


Figure. 3: Les cellules tumorales (RS) proviennent d'un précurseur lymphoïde B du centre germinatif [27].

I.3.2. Historique

Le Lymphome hodgkinien est baptisé du nom de « Thomas Hodgkin » (**Figure. 4**), le premier qui a décrit des anomalies dans le système lymphatique. Cependant, Hodgkin a noté que la description la plus précoce de la maladie a pu avoir été donnée par « Marcello Malpighi » en 1666 [28].

En **1832**, Thomas Hodgkin, un médecin quaker et ami-esclavagiste actif, décrivit au St.Guy's Hospital de Londres les observations autopsiques de sept patients atteints d'adénomégales, associées dans six cas à une splénomégalie. Etablissant un lien entre les deux faits, il pensait qu'il pouvait s'agir d'une entité morbide originale, bien qu'un patient fût atteint de syphilis et un autre de tuberculose.



Figure. 4: Thomas HODGKIN (1798-1866) [29, 30].

Près d'un quart de siècle plus tard, en 1856, dans le même hôpital, « Samuel Wilks » rapportait des cas similaires, retrouvait la communication de Thomas Hodgkin, définissait l'évolution de l'affection, la classait parmi les affections malignes, et y attachait le nom de son prédécesseur.

La maladie de Hodgkin a été établie dans son originalité après que les anatomopathologistes du XIXe siècle comme « Virchow » aient progressivement distingué les leucémies des lymphomes [31]. En 1872, Langhans a décrit les caractéristiques techniques du Lymphome hodgkinien au niveau microscopique [28], ce sont les viennois « Paltauf » et son élève « Sternberg » (1898) qui sont crédités de l'identification des cellules

caractéristiques, ainsi que « Dorothy Reed » (1902). En dépit de la précision de leurs descriptions, Sternberg et Reed considéraient l'affection comme étant de nature inflammatoire [31]. Aujourd'hui. Ces cellules sont appelées les cellules de Reed-Sternberg (RS) [28].

En 1944, « Jackson et Parker » proposent la première division histologique de la maladie en 3 formes : paraganulome, granulome et sarcome ; ces 3 variantes représentant des étapes dans l'évolution de la même entité nosologique". « Smetana et Cohen » (1956) individualisent un type tissulaire particulier de la maladie de Hodgkin désigné par le terme sclérosant nodulaire. « Lukes et al » (1963) distinguent 6 types histologiques qui semblent avoir une corrélation pronostique.

La classification de « Rye » (New-York, 1965) modifie la classification de Lukes en 4 groupes principaux: à prédominance lymphocytaire, scléronodulaire, à cellularité mixte et avec déplétion lymphocytaire. Cette classification est répandue et acceptée par les pathologistes de par le monde. Ce fait est consensuel, car aujourd'hui encore la maladie de Hodgkin reste très peu comprise surtout quant à l'origine de la ou des largement cellules qui prolifèrent, les réactions du tissu lymphoïde ou des cellules tumorales, et même l'agent étiologique causal [32].

La première tentative de chimiothérapie date de 1947, le dérivé du gaz moutarde utilisé s'avéra inefficace. Le pronostic de la maladie en était effroyable puisque la durée de vie ne dépassait pas deux ans après le diagnostic.

Des progrès très significatifs ont été atteints avec la polychimiothérapie de type MOPP en 1967 (*Mechlorethamine, Oncovin, Procarbazine et Prednisone*) puis de type ABVD (*Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine*) dans le milieu des années 1970 [33]. Un Autre régime de médicament introduit était en 1987 appelé EBVP (*Epirubicin, Bléomycine, Vinblastine, Prednisone*) [28].

Depuis les années 90, les recherches sur l'amélioration du traitement amènent aujourd'hui à un taux de guérison, tous stades confondus, supérieur à 80% [33].

En 1992, le Groupe de Travail du Hodgkin d'Allemand a conçu le régime de BEACOPP qui a comporté l'utilisation de sept substances chimiothérapeutiques, à savoir (*Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine et Prednisone*) [28].

I.3.3. Epidémiologie

La maladie de Hodgkin est une tumeur maligne relativement rare [5], elle représente 1 % de la totalité des tumeurs malignes, et 15 % de l'ensemble des lymphomes [18, 5], avec environ 1 500 nouveaux cas/an dont l'incidence est évaluée à 2-4 cas/100 000 hbts/an. Le rapport homme/femme est de 1.4/1 avec deux pics d'incidence : entre 20 et 30 ans (en particulier dans le type scléro-nodulaire) et au-delà de 60 ans [34, 21].

Les estimations de l'année 2012 dans le monde sont : 1.1 et 0.7/100 000 hommes et femmes respectivement, dont : 2.3 et 1.9/100 000 hommes et femmes dans les pays les plus développés, et 0.8 et 0.5/100 000 hommes et femmes dans les pays les moins développés [35]. Les pays à forte incidence étant l'Italie, la Suisse, la Russie, les Etats-Unis d'Amérique, le Canada [36].

Les estimations de la société américaine du cancer pour le LH en 2016 sont : l'apparition d'environ 8 500 nouveaux cas (3710 femmes et 4790 hommes) et environ 1120 décès (480 femmes et 640 hommes) [37].

Les taux d'incidence standard en Europe sont estimés à 2-5 cas/100 000 hbts chez l'homme et à 1-2 cas chez la femme. La prédominance masculine est notée dans toutes les études [36]. Le taux d'incidence en France est de 2.4 cas/100 000 hbts/an en 2000. 1 400 nouveaux cas et 200 décès ont été rapportés en 2000 [38]. Le LH est 1.5 à 2 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme. Son incidence augmente à partir de la puberté [12].

L'incidence du LH en Algérie est de 0.737/100 000 hbts (sexe ratio homme/femme de 1.3), deux pics de fréquence sont retrouvés : le premier entre 14 et 16 ans et le second entre 17 et 27 ans. Cette maladie est plus rare dans le pourtour méditerranéen (0.4 cas/100.000 hbts au Maroc et en Tunisie) [13].

I.3.4. Etiopathogénie

L'étiologie de la maladie de Hodgkin est inconnue mais le caractère 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, l'EBV est l'agent principalement incriminé, notamment du fait de sa mise en évidence dans les cellules tumorales de la moitié des malades [39].

L'intervention d'un agent infectieux, viral, à l'origine de la maladie de Hodgkin est évoqué à cause de différents facteurs d'ordre génétique, clinique, ou épidémiologique [2].

➤ **Le rôle de facteurs génétiques** repose sur diverses constatations : atteinte préférentielle du sexe masculin, survenue chez des jumeaux monozygotiques, chez des sujets appartenant à une famille avec hypogammaglobulinémie, enfin existence de cas familiaux [40, 41, 42]. Des études génétiques ont ainsi montré ces dernières années que les risques de LH-EBV+ étaient respectivement augmentés et diminués chez les sujets porteurs des allèles HLA-A*01 (*Human Leukocyte Antigen-A*01*) et HLA-A*02 (*Human Leukocyte Antigen-A*02*) [43]. Ces résultats ont été confirmés par une étude récente sur génome entier menée sur 1200 patients dont 28% ayant un LH-EBV+ [44].

➤ **Des modifications de l'immunité globale ou locale :** L'eczéma atopique accroît le risque relatif d'atteinte par la maladie de Hodgkin, de même que l'exposition chronique à des antigènes comme les poussières de bois ou des produits chimiques. L'analyse des sites ganglionnaires initiaux de la maladie, en montrant une association entre âge, sexe, type histologique et point de départ de la maladie, suggère une porte d'entrée avec des modifications chroniques de l'immunité locale ; ainsi une propension particulière de la maladie de Hodgkin à localisation axillaire initiale a été observée chez les travailleurs manuels [45, 46, 47, 48].

➤ Les études cherchant à mettre en évidence une **enologie virale** incriminent le virus EBV le plus souvent [49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56] ; plus rarement, on a recherché le rôle possible d'autres virus [57, 58].

Le virus EBV est un bon candidat pour jouer un rôle dans l'apparition d'une maladie de Hodgkin. La relation entre l'âge de la séroconversion anti-EBV d'une part et d'autre part l'âge et la fréquence de la maladie de Hodgkin, dans les pays sous-développés comparativement aux pays développés, conforte cette hypothèse.

Ainsi dans les pays sous-développés, où l'infection EBV est précoce (elle survient de façon générale avant l'âge de 5 ans) et la maladie de Hodgkin est plus fréquente chez l'enfant alors que dans les pays développés, l'infection EBV est plus tardive, et la maladie de Hodgkin est rare chez l'enfant.

L'association maladie de Hodgkin-infection par *le virus de l'immunodéficience humaine acquise* (VIH) suggère aussi un rôle pour l'EBV. Près de la moitié des cas de maladie de Hodgkin associée à l'infection VIH sont de type histologique 3 [59] et l'EBV a été trouvé dans le tissu hodgkinien de patients porteurs de maladie de Hodgkin-VIH [60].

I.3.4.1. Virus d'Epstein-Barr (EBV) et le LH

L'EBV est un virus oncogène associé à différentes pathologies tumorales que l'on distingue par l'expression de 3 différents profils de latence du virus [61, 62]. Il 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 (*Epstein Barr virus Nuclear Antigen1*) et EBER (*EBV Encoded RNA*) (profil de latence de **type 2**) est retrouvée dans environ la moitié des cas dans les pays développés.

EBV possède la faculté, probablement par la voie des LMP, d'activer NF- κ B (*Nuclear Factor -Kappa B*) [63] (**Tableau. I**).

Tableau. I: Les protéines de latence de l'EBV dans le LH et leurs rôles [64].

Protéines de latence de l'EBV dans le LH	EBNA-1	LMP-1	LMP-2
Type de latence (type 2)	+	+	+
Rôle de chaque protéine	-Indispensable pour la réplication virale et n'a pas d'activité oncogène démontrée in vitro.	-Induit les voies d'activation cellulaire NF-κB (mime le CD40), MAP Kinase (<i>Mitogen Activated Protein Kinase</i>) et JAK/STAT (<i>Janus Kinase / Signal Transducer and Activator of Transcription</i>) entraînant prolifération cellulaire et inhibition d'apoptose. -Activation de l'oncogène Bcl2 (<i>B-cell lymphoma2</i>).	LMP2a : -Fournit des signaux de survie mimant l'activation du BCR (<i>B-Cell Receptor</i>).

II. DIAGNOSTIQUE CLINIQUE DE LA MALADIE

II.1. Circonstances de découverte

Dans sa forme habituelle, la maladie de Hodgkin est une macropolyadénopathie accompagnée de symptômes généraux ; cette association est très évocatrice mais n'existe pas toujours au moment où le malade se présente ; au contraire, le début est généralement insidieux et progressif [2].

II.1.1. Les adénopathies (ADP)

Hypertrophies ganglionnaires (**Figure. 5**) indolores fermes, élastiques, régulières, non adhérentes. Avec le temps, elles peuvent devenir adhérentes, mal limitées, dures et peuvent provoquer une symptomatologie douloureuse par compression de structures adjacentes [2, 21].

Initialement elles sont localisées dans l'une des grandes aires ganglionnaires superficielles, cervicale (**Figure. 5**) ou sus-claviculaire dans 60 à 80 % des cas, plus rarement axillaire ou inguino-fémorale (**Figure. 6, 7**). Elles tendent à se généraliser, mais elles prédominent dans le territoire où elles ont commencé, ce qui leur confère un caractère asymétrique. Dans chaque territoire envahi, elles sont multiples, mais de volume très inégal, constituant des paquets ganglionnaires où chacune garde son individualité et sa mobilité [2].

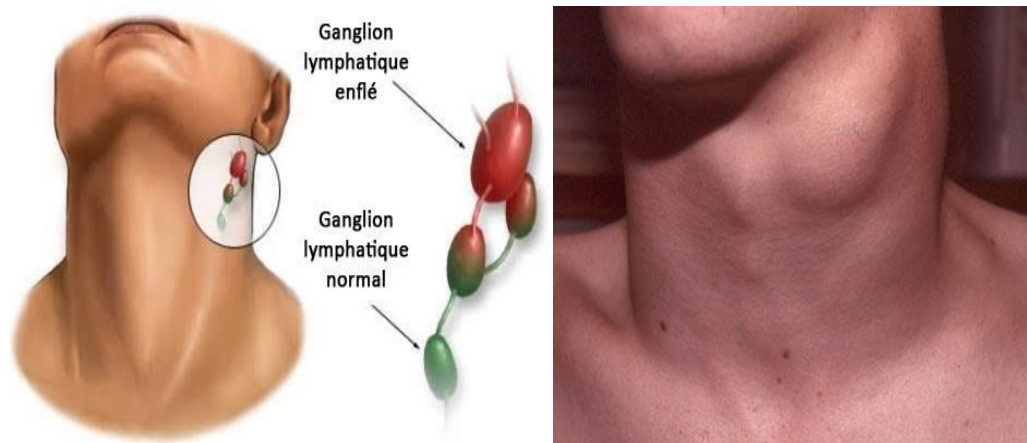


Figure. 5: Adénopathie cervicale (Ganglion lymphatique cervicale enflé) [65, 66].

Une ADP peut prendre plusieurs formes :

- ❖ Forme cutanéoganglionnaire (en particulier les ganglions de la région du cou, moins souvent les ganglions axillaires/inguinaux, 70 % des patients).
- ❖ Forme médiastinale (10 % des patients).
- ❖ Forme abdominale (5 % des patients) [21].

AIRES ET TERRITOIRES GANGLIONNAIRES SUS-DIAPHRAGMATIQUES	AIRES ET TERRITOIRES GANGLIONNAIRES SOUS-DIAPHRAGMATIQUES
1.Cervical droit (haut et/ou bas).	6.Lombo-aortique (haut et/ou bas).
2.Cervical gauche (haut et/ou bas).	7.Pelvien droit (iliaque et/ou rétrocrural).
3.Axillaire droit.	8.Pelvien gauche (iliaque et/ou rétrocrural).
4.Axillaire gauche.	9.Inguinal droit.
5.Médiastinal (paratrachéal et / ou hilare)	10.Inguinal gauche
12. AUTRES	11.Localisations spléniques
(cavum, Waldeyer, épithrochlée, poplité..)	(splénomégalie et/ou nodules au scanner)

Figure. 6: Les aires ganglionnaires sus et sous diaphragmatiques [67].

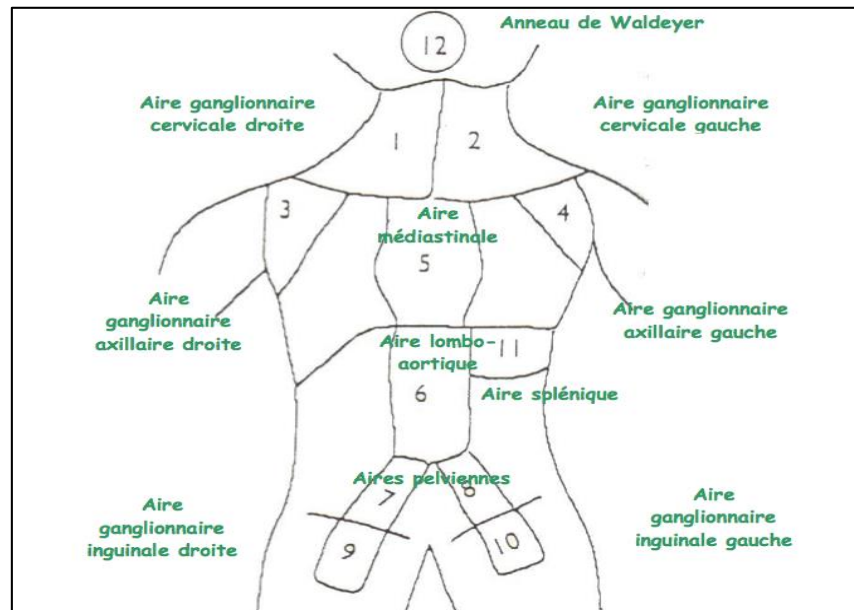


Figure. 7: Les différentes aires ganglionnaires [67].

II.1.2. Symptômes généraux

Le LH est révélé dans 80 % des cas par une adénopathie périphérique (cervicale, sus-claviculaire le plus souvent), dans 10 % des cas par des adénopathies médiastinales, découvertes sur une radiographie thoracique systématique ou à l'occasion de signes de compression (toux, dyspnée, douleur), enfin dans 10 % à 20 % des cas par des signes généraux, tels qu'une :

- ❖ Fièvre d'origine inconnue $> 38^{\circ}\text{C}$.
- ❖ Sueurs nocturnes (nécessitant un changement de vêtements de nuit).
- ❖ Perte inexplicée de poids (amaigrissement) de plus de 10 % en 6 mois.
- ❖ Et plus rarement prurit ou douleur à l'ingestion d'alcool [22, 21].

II.1.3. Autres symptômes

- ❖ Hépatomégalie et/ou splénomégalie (20 % des patients).
- ❖ Altération de l'état général, fatigue, anorexie.
- ❖ Dorsalgie causée par l'hypertrophie des ganglions rétro-péritoneaux.
- ❖ Symptômes de compression des organes atteints (troubles neurologiques, atteinte pulmonaire → Insuffisance respiratoire, atteinte urogénitale → troubles de la miction, etc.) [21].

II.2. Formes avec masse tumorale volumineuse

- ❖ Hypertrophie ganglionnaire massive ≥ 5 cm de diamètre ou présence d'une masse ganglionnaire mesurant ≥ 5 cm sur un axe.
- ❖ Tumeur médiastinale ≥ 5 cm de diamètre.
- ❖ Masse tumorale (Masse de Bulky) est définie par une taille tumorale ≥ 10 cm [21].

II.3. Siège et propagation

- ❖ Siège initial : cervical \rightarrow médiastinale \rightarrow sous-diaphragmatique.
- ❖ Propagation : au début, propagation dans les organes lymphatiques ou invasion locale (manifestation extraganglionnaire), par la suite, propagation hématogène (foie, moelle osseuse) [21].

III. ANATOMOPATHOLOGIE

III.1. Aspects morphologiques et phénotypiques du LH

Le diagnostic de LH repose sur l'étude anatomopathologique, d'un ganglion, le plus souvent [11]. La maladie de Hodgkin est caractérisée par la présence au sein d'une réaction inflammatoire et sclérosante, de 0,1 à 3 % de cellules malignes RS (**Figure, 8**), binucléées, avec des nucléoles proéminents, et une destruction de l'architecture normale du ganglion (**Figure.10, 11**). Il existe également une importante réaction cellulaire comportant lymphocytes T, histiocytes et éosinophiles. Il existe une fibrose (**Figure. 11**) plus ou moins intense, émanant de la capsule et des travées conjonctives, disséquant plus ou moins les lésions [68, 4].

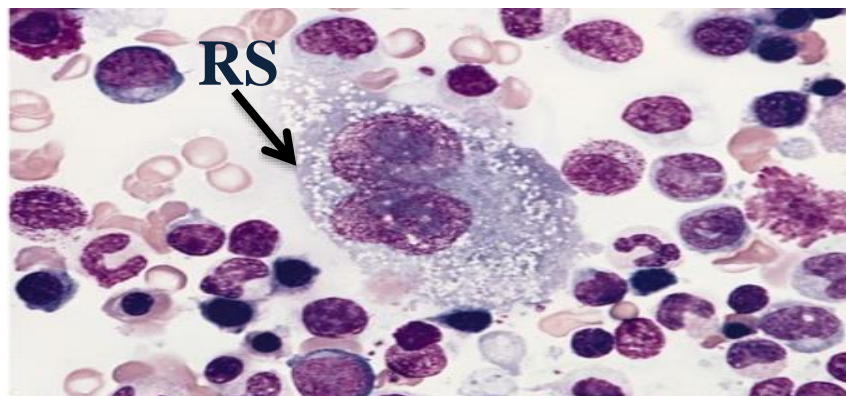


Figure. 8: Les cellules géantes de Reed-Sternberg (RS) (X600) [69].

À cette étude morphologique, est couplée une étude de l'immunophénotype des cellules tumorales. Elles sont typiquement CD15+ et CD30+, souvent CD25+, sans expression du CD20 et, dans près 20 à 30% des cas, elles expriment la protéine de latence membranaire de l'EBV, LMP-1 [11] (**Figure. 9**).

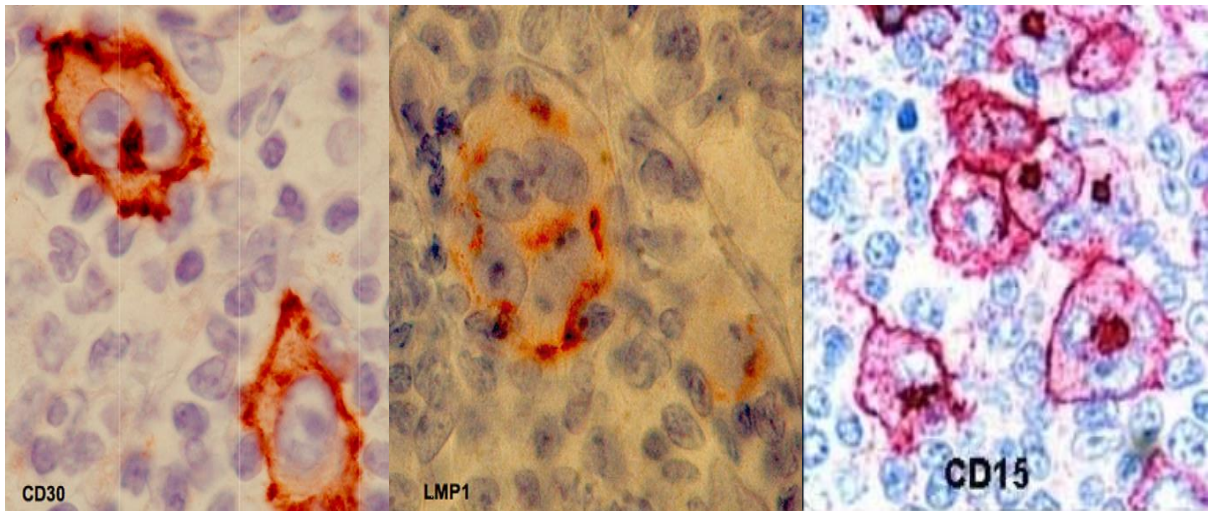


Figure. 9: Cellules RS avec expression du CD30+, LMP-1+ et CD15+ [70, 69].

III.2. Anatomie des ganglions lymphatiques

On appelle **nœuds lymphatiques** les quelques 600 petits organes en forme de haricot (**Figure. 10**) répartis le long des vaisseaux lymphatiques [71]. Ils sont disséminés dans l'ensemble de l'organisme : dans le cou, au niveau des aisselles, le long de la trachée, à proximité des poumons, près de l'intestin et à l'arrière de la cavité abdominale, dans la région du bassin et au niveau de l'aîne. Les nœuds (ganglions) lymphatiques sont les « stations d'épuration » du système lymphatique: ils rendent inoffensifs les agents pathogènes, notamment les bactéries et les virus. En outre, ils filtrent les déchets présents dans la lymphe [72].

Les nœuds lymphatiques mesurent de 1 à 25mm de long [71], chaque nœud est enveloppé d'une capsule fibreuse ; les travées incomplètes de tissu conjonctif que projette la capsule, appelées trabécules, divisant le nœud en lobules [73].

Le parenchyme constitue la partie fonctionnelle du nœud lymphatique. Il comprend deux régions spécialisées : Le cortex, en surface, et la médulla, au centre. Le cortex est lui-même divisé en régions externes et internes. Le cortex externe contient des follicules

lymphatiques composés de lymphocytes B agrégés. Un follicule lymphatique principalement composé de lymphocyte B est appelé follicule lymphatique primaire. Le cortex externe ne contient pas de follicules lymphatiques. Il renferme surtout des lymphocytes T et des cellules dendritiques. La médulla du nœud lymphatique contient des lymphocytes B, des plasmocytes, ainsi que des macrophages [71] (**Figure. 10**).

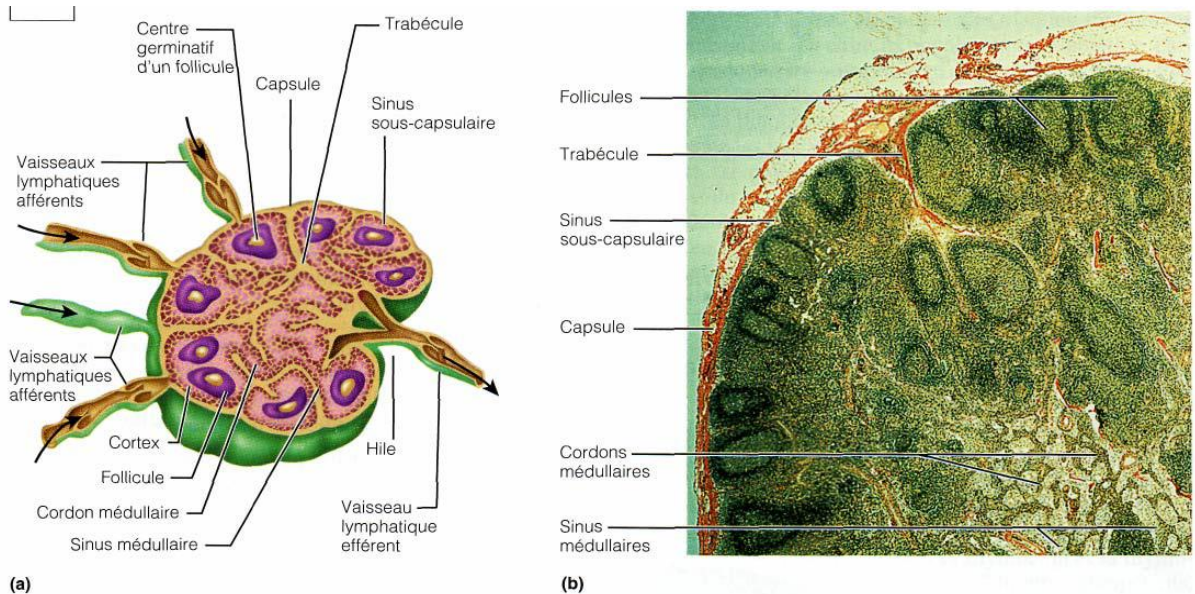


Figure. 10 : (a) Schéma d'un ganglion sain en coupe longitudinale, (b) coupe longitudinale au niveau du ganglion lymphatique (60 x) [74].

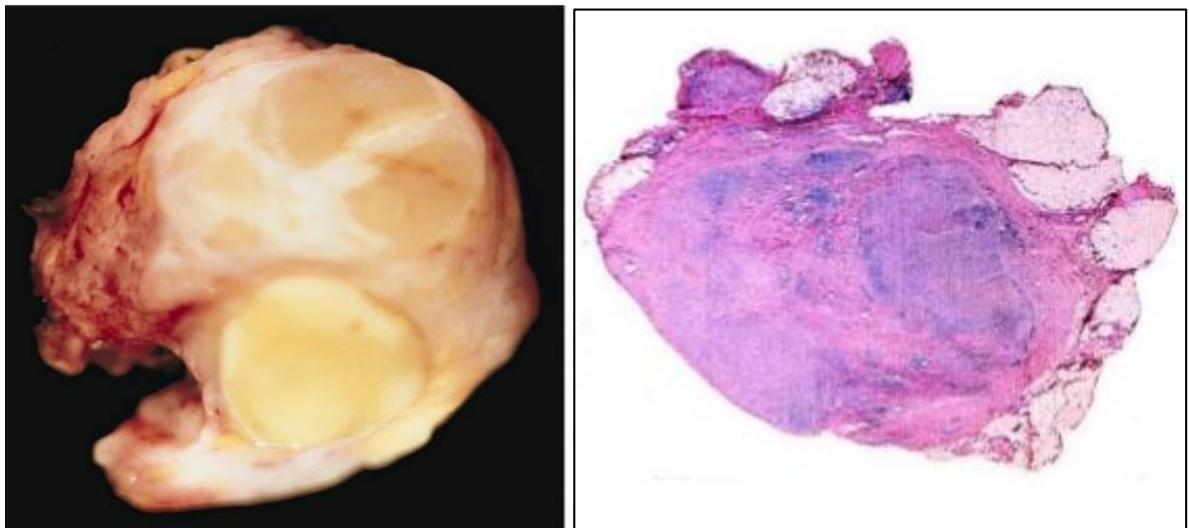


Figure. 11: Nœud lymphatique malade (cas du LH) : L'existence d'une fibrose ganglionnaire nodulaire sclérosante [69].

III.3. Les cellules tumorales

III.3.1. La cellule de Reed Sternberg (RS)

C'est une grande cellule de 25 à 50µm, comporte un cytoplasme abondant pâle discrètement basophile, et un seul noyau volumineux clair bi ou multilobé, le caractère multilobé du noyau a été confirmé par des études en microscopie électronique (**Figure. 8, 12**). La cellule RS la plus typique est binucléée avec une double image nucléaire dite en miroir.

Le noyau contient une chromatine claire et un ou plusieurs gros nucléoles, acidophile, entourés par un halo clair responsable d'un aspect en œil de hibou [61].

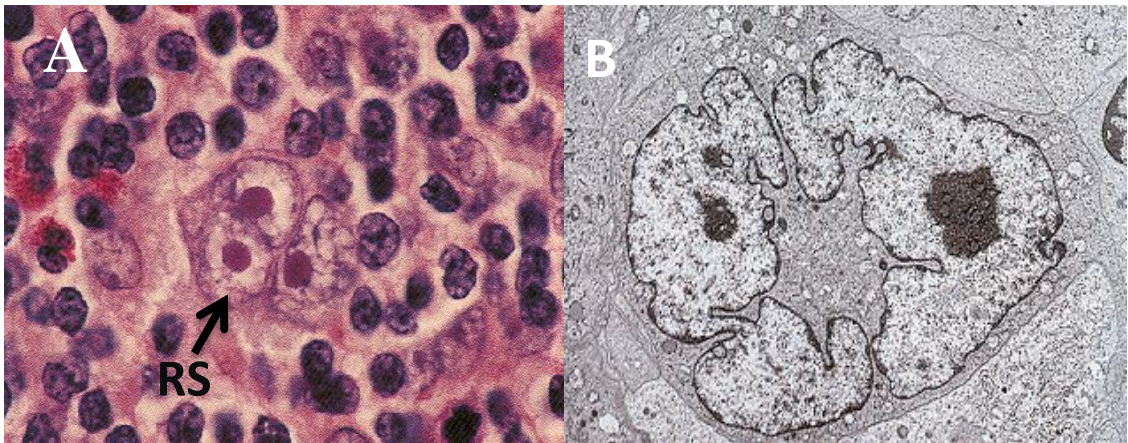


Figure. 12: (A) Cellule RS typique (coloration : *Hématoxyline-Eosine* (HE)) (×400) ; (B) Cellule RS en microscopie électronique [61].

Des variantes sont décrites : les cellules de Hodgkin sont les formes mononuclées. D'autres ont un noyau pycnotique, un cytoplasme condensé. Les cellules lacunaires sont plus fréquentes dans le sous-type scléronodulaire [22, 2, 61].

III.3.2. 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 des grands immunoblastes [61] (**Figure. 13**).

III.3.3. Les cellules lacunaires

Caractéristique du LH classique à forme scléro-nodulaire, se distingue des cellules RS par leur cytoplasme abondant et clair et souvent rétracté et leur noyau parfois polylobé mais moins nucléolé que celui des cellules RS, par ailleurs, les cellules lacunaires ont tendance à se grouper en amas. La cellule de Hodgkin et la cellule lacunaire représentent les principales variantes de la cellule RS [61] (**Figure. 13**).

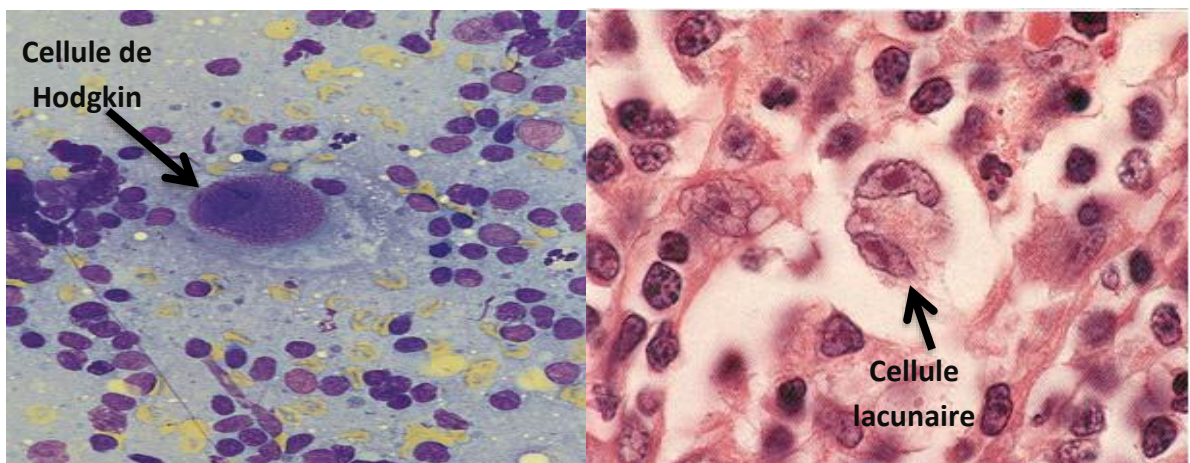


Figure. 13: Cellule de Hodgkin mononucléée et cellule lacunaire typique (HE, X400) [75, 61].

III.4. Classification histologique de la maladie de Hodgkin

La démonstration de la nature lymphoïde – le plus souvent B – a permis d’inclure le lymphome de Hodgkin dans les classifications *Revised European-American Lymphoma* (REAL) et de l’OMS [7, 76]. La classification actuelle de l’OMS 2008 définit deux entités clinicopathologiques distinctes :

III.4.1. Lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL) ou paraganulome nodulaire de Poppema et Lennert

Cette forme est rare (5 %) Il s’agit d’un lymphome malin indolent d’origine centrogerminale qui doit être distingué de la maladie de Hodgkin classique par le phénotype cellulaire B (CD20, CD79a, Bcl6 et CD45). Les cellules tumorales sont grandes avec un noyau volumineux, clair, polylobé (aspect en pop-corn) (**Figure. 14**) et de nombreux nucléoles. Les cellules tumorales, dites cellules « popcorn », sont maintenant dénommées cellules LP pour (*lymphocytic-predominant-cells*), selon la dernière terminologie de l’OMS.

L'architecture nodulaire sans fibrose est évocatrice. L'immunophénotype des cellules confirme le diagnostic par la positivité du CD20 et du CD79a et la négativité du CD15 [77, 78, 79].

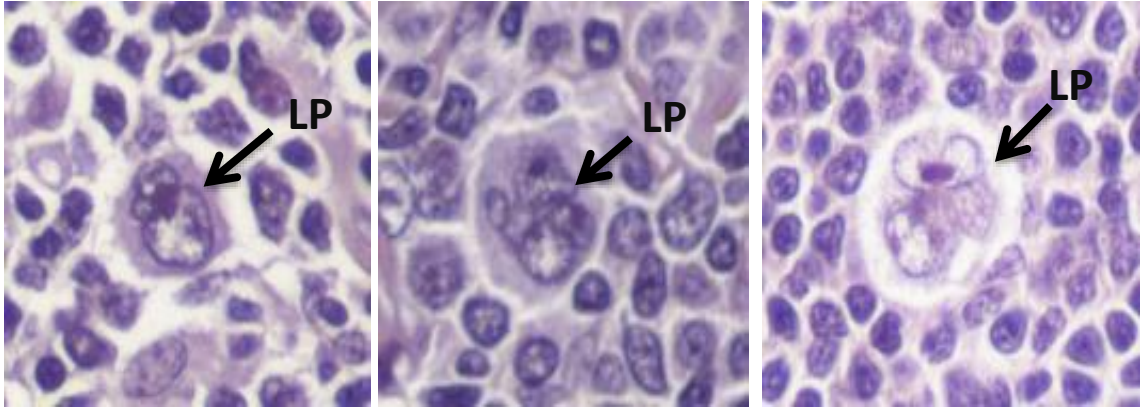


Figure. 14: Cellules « popcorn » ou LP cells (X400) [10].

III.4.2. Lymphome de Hodgkin classique (LHc) [22, 5]

On en décrit quatre variétés selon la classification de Lukes-Rey :

III.4.2.1. LHc riche en lymphocytes (LHc-RL) (représente 5%) : prolifération de petits lymphocytes qui peut être confondue avec le paraganulome de Poppema, mais avec des cellules RS typiques (**Figure. 15**).

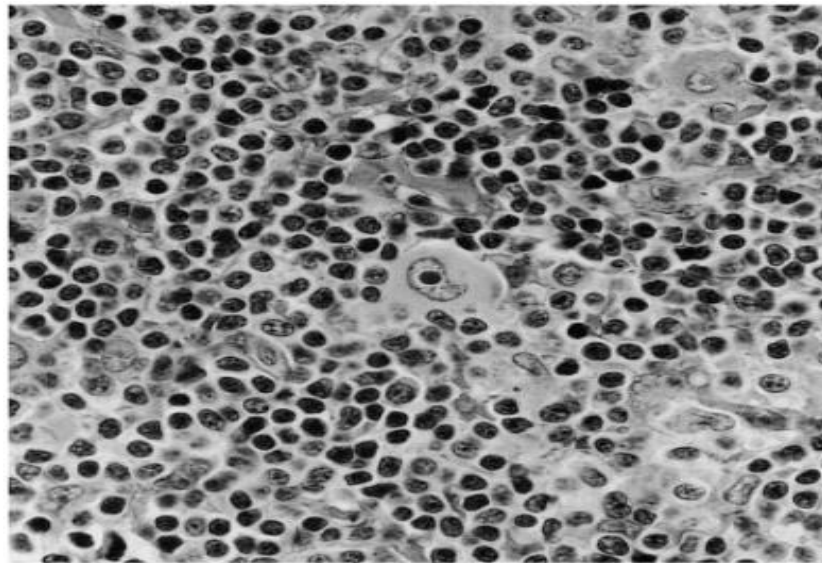


Figure. 15 : LHc-RL (X200) [69].

III.4.2.2. LHc scléronodulaire (LHc-SN) (représente 70%): Forme la plus fréquente, avec un épaissement fibreux de la capsule, un parenchyme nodulaire, une fibrose annulaire ou en bandes épaisses. Les cellules tumorales ont un cytoplasme abondant donnant un aspect lacunaire (**Figure. 16**).

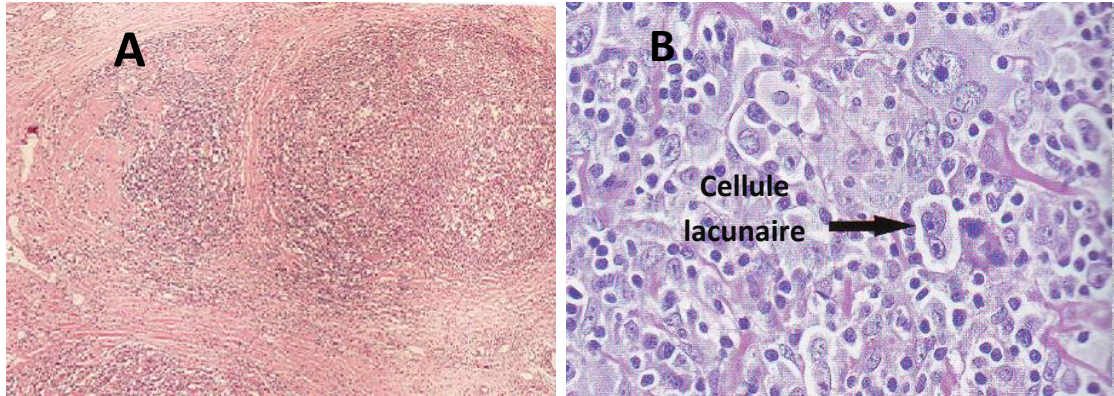


Figure. 16: (A) LHc-SN; bandes de fibrose de collagène découpant le parenchyme ganglionnaire en nodules (HE, X100), (B) LHc-SN ; la flèche indique une cellule lacunaire (X200) [61].

III.4.2.3. LHc à cellularité mixte (LHc-CM) (représente 20-25%) : La population cellulaire est abondante, formée de cellules lymphoïdes, de plasmocytes, d'histiocytes, de polynucléaires avec des amas de cellules épithélioïdes, dont l'ensemble constitue un granulome (**Figure. 17**).

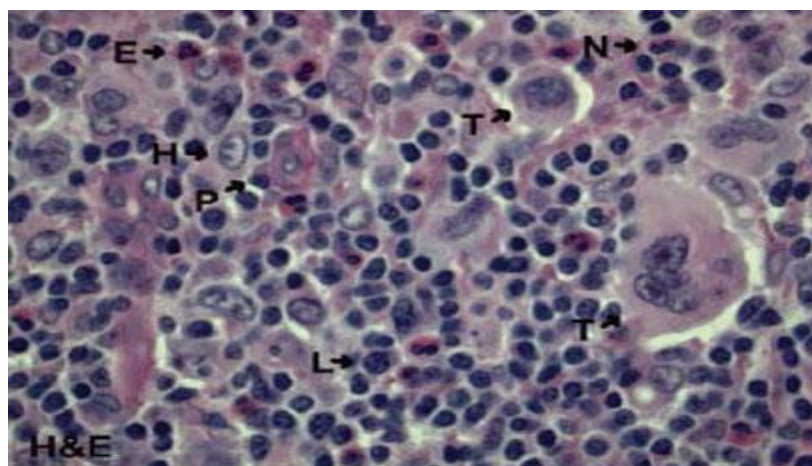


Figure. 17: (HE, X400) Le microenvironnement dans le LHc-CM dont : (T : cellule tumorale), (L : lymphocyte T), (H : histiocyte), (E : éosinophile), (N : neutrophile), (P : plasmocyte) [80].

III.4.2.4. LHc à déplétion lymphocytaire (LHc-DL) (moins de 5%) : Forme la plus rare, longtemps confondue avec les lymphomes malins anaplasiques, composées d'une variante riche en cellules RS et d'une forme avec fibrose collagène diffuse et une déplétion des lymphocytes non tumoraux (**Figure. 18**).

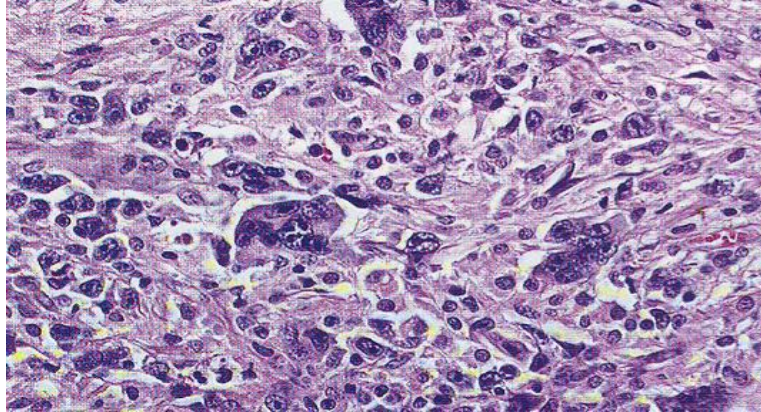


Figure. 18: LHc-DL (X200) [61].

IV. BILAN D'EXTENSION

Le bilan d'extension permettant le classement en stades et l'analyse des facteurs pronostiques est essentiel pour définir la stratégie thérapeutique, fondée sur les groupes pronostiques. La qualité du bilan initial est une condition pour obtenir la guérison et réduire le risque de rechute. Ce bilan précise les territoires ganglionnaires et/ou viscéraux envahis, le volume tumoral, le retentissement général de la maladie [22].

IV.1. Évaluation clinique

L'examen clinique précise les territoires ganglionnaires atteints, la taille du foie et de la rate. La présence de signes généraux, tels que fièvre, sueurs profuses nocturnes, amaigrissement (supérieur à 10 % du poids du corps et récent) témoigne de l'évolutivité de la maladie, influence le pronostic et la stratégie thérapeutique [22].

IV.2. Évaluation biologique

Le bilan biologique recherche des facteurs pronostiques : augmentation de la vitesse de sédimentation, anémie, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, lymphopénie, hypoalbuminémie [22].

IV.3. Imagerie

Elle a un intérêt majeur pour le bilan d'extension. Elle fait appel à :

- ❖ La *tomodensitométrie* (TDM ou scanner) du cou/du thorax/de l'abdomen (si nécessaire à l'IRM (*Imagerie par Résonance Magnétique*)).
- ❖ Radiographie thoracique, échographie abdominale.
- ❖ Scintigraphie du squelette et/ou de la moelle osseuse et/ou TEP.
- ❖ TEP (*tomographie par émission de positons*) : distinction entre tissus métaboliquement actifs et inactifs dans les lymphomes résiduels après un traitement.
- ❖ Imagerie additionnelle afin de vérifier les résultats douteux [21].

IV.3.1. Radiographie thoracique

La radiographie thoracique de face et de profil reste indispensable. L'importance de la masse ganglionnaire médiastinale est évaluée sur le cliché standard (**Figure. 19**), par la mesure de la plus grande largeur du médiastin au niveau de la masse (M) tumorale rapportée à la largeur du thorax (T) mesurée dans l'espace T5-T6 (rapport M/T). La masse médiastinale est définie comme volumineuse lorsque ce rapport atteint 0,35 et très volumineuse pour un rapport supérieur ou égal à 0,45 (**Figure. 19**) [22].

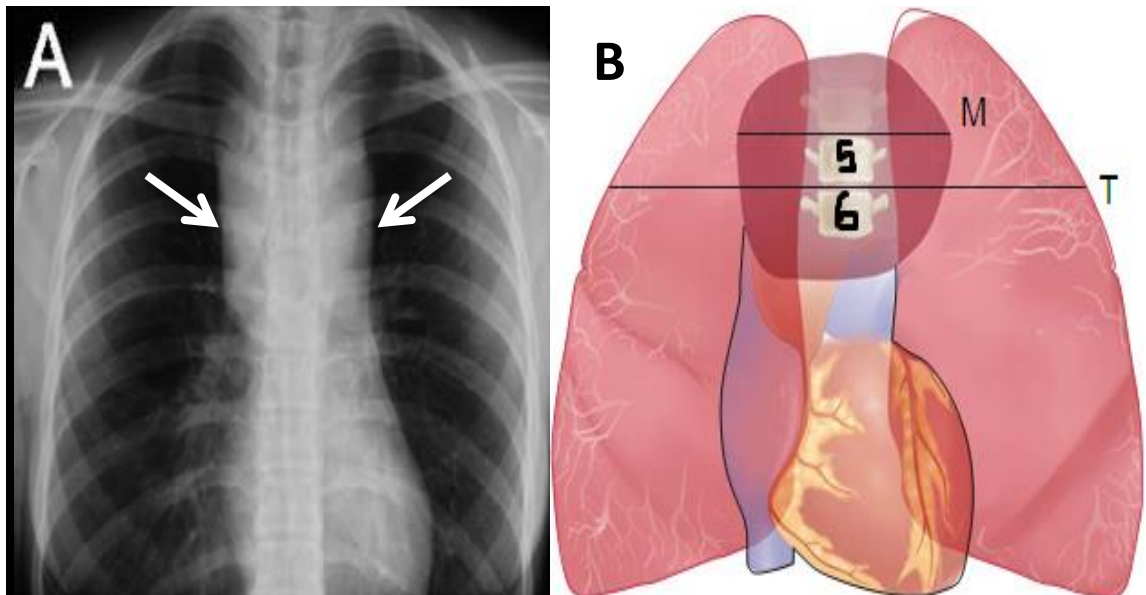


Figure. 19: (A) Radiographie de thorax de face : syndrome médiastinale en « cheminée », (B) Atteinte médiastinale volumineuse [81, 22].

IV.3.2. Examen tomodensitométrique du thorax

L'examen tomodensitométrique du thorax (**Figure. 20**) permet la recherche : des ADP du médiastin antérosupérieur, hilaires, sous-carinaires, des atteintes pulmonaires, pleurales, péricardiques et de la paroi thoracique [22].

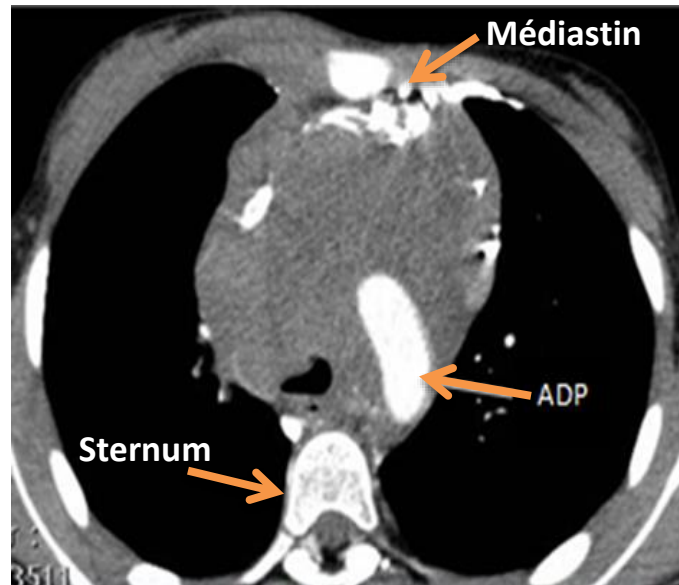


Figure. 20: TDM thoracique, LH: Masse du médiastin antérieur et moyen refoulant la veine cave inférieure en avant et entraînant une compression de la face antérieure de la trachée [82].

IV.3.3. Tomodensitométrie abdominopelvienne

La TDM abdominopelvienne permet d'identifier une atteinte ganglionnaire portale, mésentérique, rétropéritonéale haute et iliaque, précise la taille du foie, de la rate et évalue l'homogénéité de ces parenchymes après injection de contraste [22].

IV.3.4. Tomographie par émission de positons au fluorodésoxyglucose (TEP-FDG)

Le TEP donne des renseignements très spécifiques et sensibles. La TEP-FDG a remplacé la scintigraphie au gallium 67. Elle est couplée, dans la plupart des cas, à une TDM, ce qui permet, après fusion des images TEP et TDM, une meilleure localisation anatomique des foyers hypermétaboliques. Le LH figure parmi les lymphomes avides pour le 18-FDG. Les performances diagnostiques de la TEP sont supérieures à celles de la TDM, avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 % [22].

IV.4. Biopsie ostéo-médullaire (BOM)

La biopsie ostéo-médullaire (**Figure.21**) doit être systématique en présence de signes généraux, d'une forme disséminée ou d'un déficit immunitaire. La moelle osseuse étant quasiment toujours normale chez les patients jeunes ayant une forme localisée sans signes généraux, la biopsie médullaire est devenue optionnelle dans les stades cliniques IA et IIA. Le myélogramme, insuffisant pour déceler une atteinte médullaire, est inutile dans le bilan initial [22].

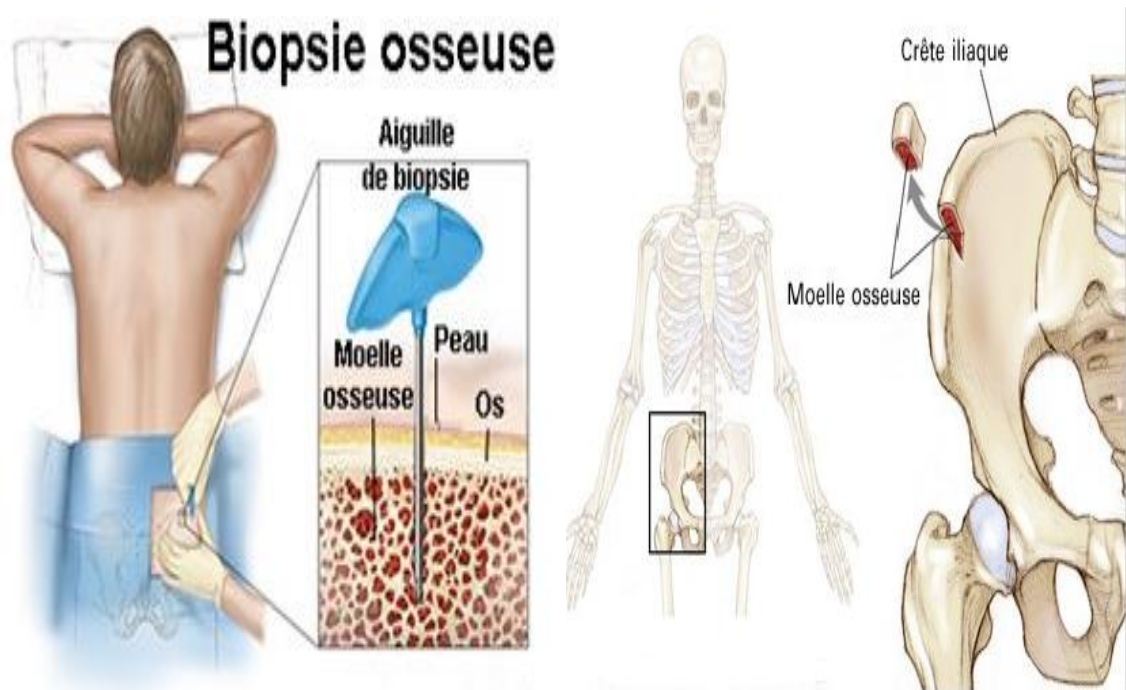


Figure. 21: Biopsie osseuse médullaire [83].

V. STADIFICATION

La classification d'Ann Arbor (1971), fondée sur une évaluation chirurgicale de l'abdomen (stades anatomiques), définit les stades I à IV en fonction de l'extension de la maladie. Cette classification a été, durant plus de 20 ans, le principal élément de décision pour la stratégie thérapeutique. Le recours au seul classement clinique a conduit à proposer une modification du système d'Ann Arbor, dite « classification de Cotswolds » (1988) [84] (**Tableau. II**).

Tableau. II: Les différents stades du LH : classification d'Ann Arbor et Cotswolds [21, 84].

Stade	Définition
Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I N) ou d'un seul territoire extraganglionnaire localisé (I E) (Figure. 22).
Stade II	Atteinte ganglionnaire (II N) et/ou des sites extraganglionnaires (II E) localisés dans deux ou plusieurs aires d'un seul côté du diaphragme (Figure. 23).
Stade III	Atteinte ganglionnaire (III N) et/ou des sites extraganglionnaires (III E) des deux côtés du diaphragme (Figure. 24). III 1 : Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaques ou du tronc porte. III 2 : Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III 1.
Stade IV	Atteinte extraganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse avec ou sans atteinte ganglionnaire (Figure. 25).
A	Absence de signes généraux (SG).
B	Présence de symptômes généraux : -fièvre > 38 °C, -sueurs nocturnes abondantes (changement de vêtements de nuit), -perte de poids de plus de 10 % au cours des derniers 6 mois.
X	Importante masse tumorale : -masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au tiers du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébral T5-T6 (sur un cliché thoracique de face) -masse ganglionnaire égale ou supérieure à 10 cm dans son diamètre maximum (masse bulky).
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint :

Symbole	Caractérisation
D	Peau.
E	Atteinte extraganglionnaire.
H	Foie.
L	Poumons.
M	Moelle osseuse.
N	Ganglions.
O	Os.
P	Plèvre.
S	Rate.

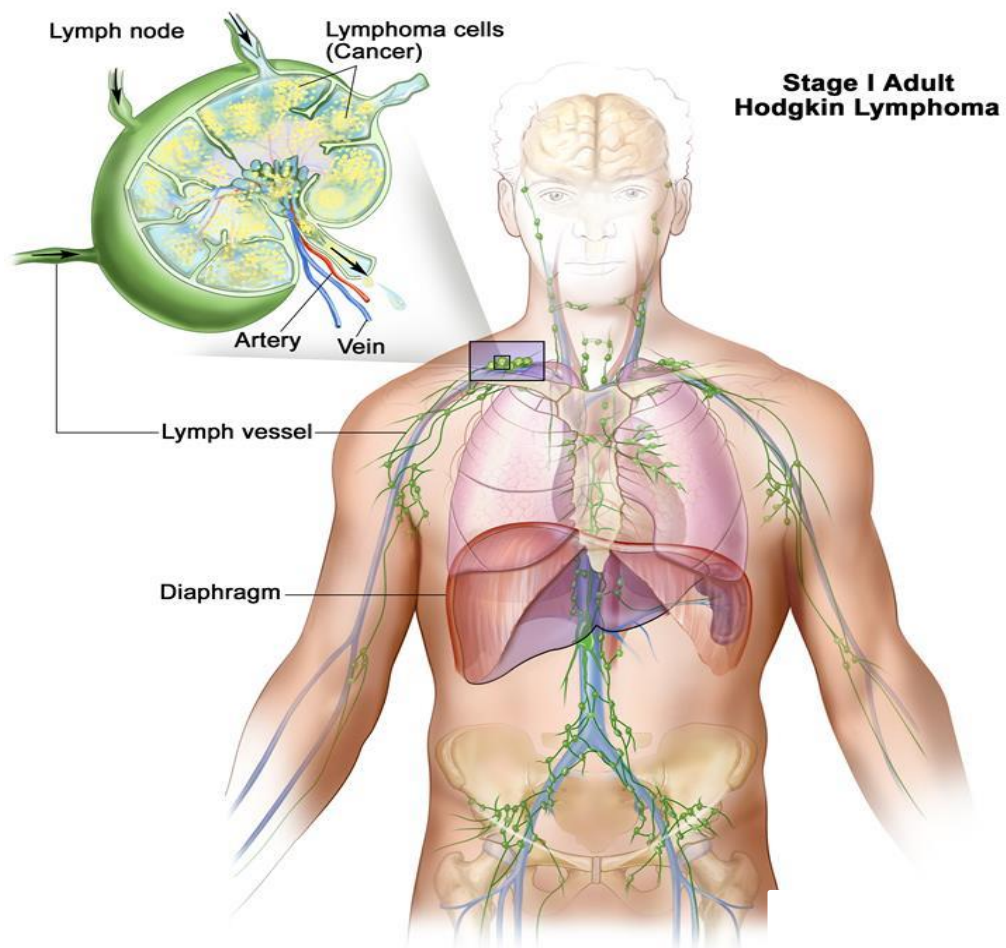


Figure. 22: Stade I du LH. Le cancer est localisé dans un ou plusieurs ganglions dans la même aire ganglionnaire [39].

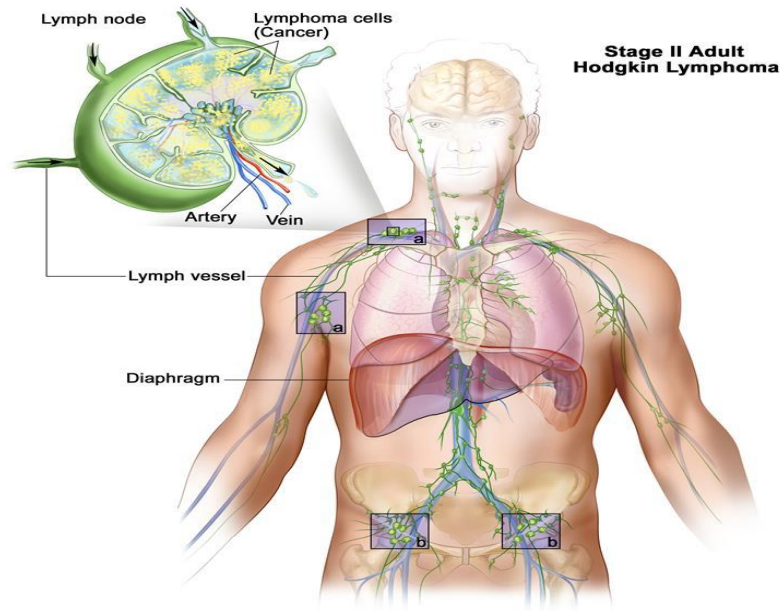


Figure. 23: Stade II. Les aires ganglionnaires sont : (a) au-dessus ou (b) au-dessous du diaphragme [39].

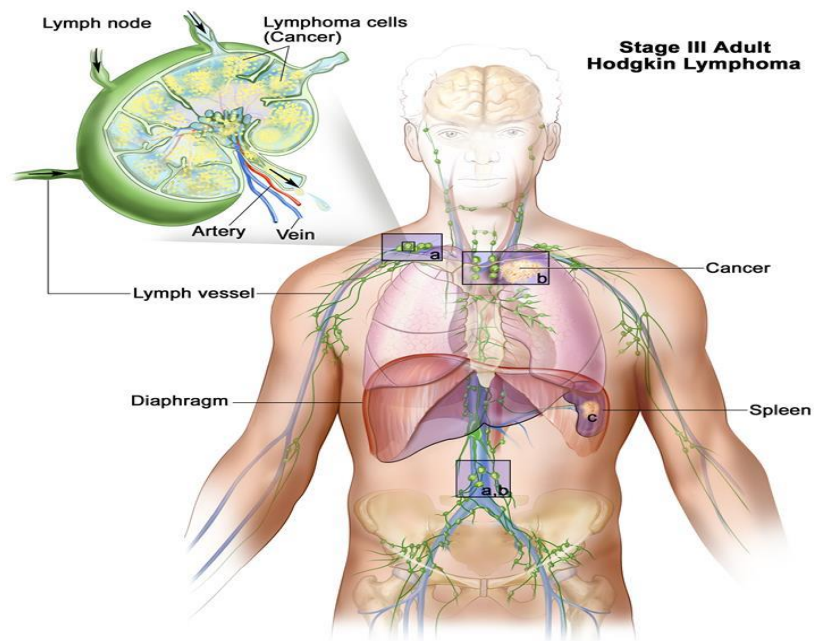


Figure. 24: Stade III du LH. La localisation du cancer est : dans le stade IIIIE, au-dessus/au-dessous du diaphragme (a) et à l'extérieur des ganglions lymphatiques dans un organe contiguë (b). Dans le stade IIIS, le cancer se trouve dans (a) + dans la rate (c). Dans le stade IIIS + E, le cancer se trouve dans (a) +(b) +(c) [39].

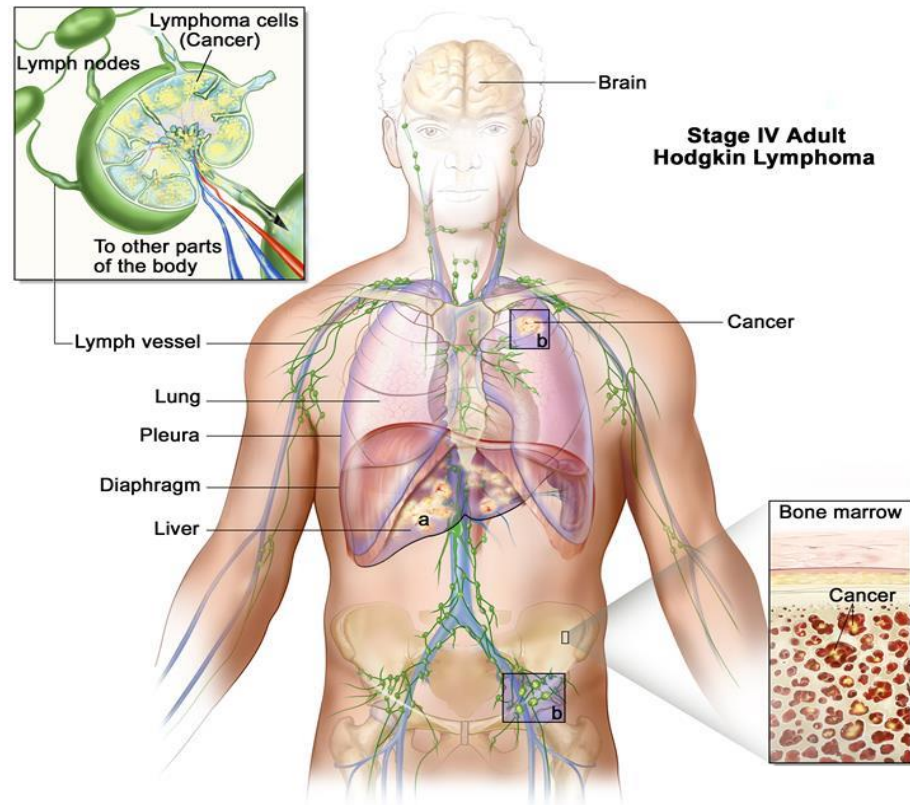


Figure. 25: Stade IV du LH. Le cancer est localisé à l'extérieur des ganglions lymphatiques à travers un ou plusieurs organes (a); ou en dehors des ganglions lymphatiques dans un organe et est propagé aux ganglions lymphatiques loin de cet organe (b); ou dans le poumon, le foie ou la moelle osseuse [39].

V.1. Classifications pronostiques

On distingue en premier lieu 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). Ensuite, au sein de chacune de ces deux grandes formes distinctes, il a été défini différents sous-groupes de patients afin d'affiner encore le pronostic. En effet, au sein des formes localisées, le score de l'EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*) permet, à partir de cinq items, de définir deux sous-groupes pronostiques (favorable contre défavorable). Parallèlement, au sein des formes étendues, l'IPSS (*International Prognostic Scoring System*) permet, à partir de sept items, de définir également deux sous-groupes pronostiques (favorable contre défavorable) (**Tableau. III**) [85].

Tableau. III: Groupes pronostiques de l'EORTC pour les LH de stade I-II [85].

Groupe favorable	Groupe défavorable
<p>Si tous les critères suivants sont réunis :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Age < 50 ans ➤ Nombre de territoires ganglionnaires atteints ≤ 3 ➤ Index médiastino-thoracique < 35 % et absence de masse Bulky ➤ Présence d'un syndrome inflammatoire mais vitesse de sédimentation < 30 mm ➤ Présence de signe clinique d'évolutivité mais vitesse de sédimentation < 50 mm 	<p>Si au moins des critères suivants est présent :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Age > 50 ans ➤ Nombre de territoires ganglionnaires atteints > 3 ➤ Index médiastino-thoracique >35 % et/ou présence d'une masse Bulky ➤ Présence d'un syndrome inflammatoire avec vitesse de sédimentation > 30 mm ➤ Présence de signe clinique d'évolutivité avec vitesse de sédimentation > 50 mm

V.2. Score pronostique IPS pour les LH de stade III-IV [85]**Facteurs pronostiques défavorables :**

- Sexe masculin
- Age ≥ 45 ans
- Stade IV
- Albuminémie < 40 g/l
- Concentration d'hémoglobine < 10,5 g/dl
- Leucocytose $\geq 15000/mm^3$
- Lymphopénie < 600/mm³ (ou Taux de lymphocytes < 8% des leucocytes)

Si au moins 3 critères (sur les 7) sont présents, alors la maladie appartient au groupe pronostique défavorable.

VI.2. Caractères immunophénotypiques

Les cellules de RS expriment rarement et faiblement des marqueurs lymphoïdes B ou T. L'expression du CD30, marqueur d'activation est beaucoup plus fréquente mais la négativité d'EMA (*Antigène Epithélial Membranaire*) et de la protéine ALK (*Anaplastic Lymphoma Kinase*) écarte facilement le lymphome anaplasique à grandes cellules quoique des formes frontières existent. L'expression du CD15 (80 %) et/ou celle du CD20 (souvent faible quand elle est présente) sont utiles au diagnostic [93].

Perte du phénotype B

- Le PAX5 (*Paired-box transcription factor 5*) et l'EBF (*Early B cell factor*) sont des facteurs de transcription essentiels dans l'acquisition et la maintenance du phénotype B.
- Expression aberrante dans les cellules RS de ABF1 (*Activated B-cell factor 1*) et Id2 (*Inhibitor of differentiation and DNA binding 2*) qui sont des inhibiteurs des facteurs de transcription, ils agissent en formant des hétérodimères avec E2A et inhibent la fixation sur le promoteur et donc la transcription des gènes spécifiques de la lignée B.
- Notch1 facteur de différenciation T interagit également négativement avec EBF et E2A [64] (**figure. 27**).

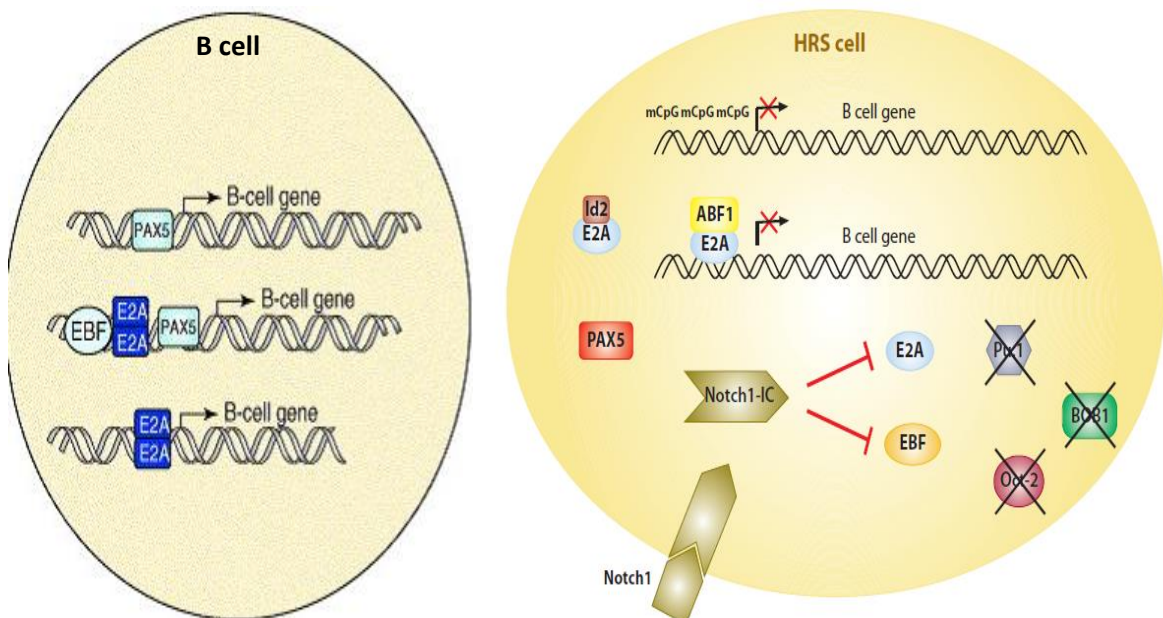


Figure. 27: Facteurs de transcription régulant la différenciation B et leurs inhibiteurs dans les RS [64, 94].

VI.3. Cytogénétique

A ce jour, il n'existe pas d'anomalie cytogénétique récurrente associée à la maladie de Hodgkin. Une des raisons en est la difficulté d'obtenir des cellules RS en mitose. Les anomalies cytogénétiques varient d'un cas à l'autre avec une fréquente variation intraclonale, suggérant une instabilité chromosomique. Il s'agit surtout d'anomalies de nombre (hyperdiploïdie) et de certaines anomalies de structure incluant des anomalies en 14q et des délétions en 6q25 [95, 96].

Des gains chromosomiques dans les régions 2p et 9p sont retrouvés dans respectivement 50 % et 25 % des lymphomes hodgkiniens classiques. Ils sont associés à des amplifications des gènes REL (*Reticuloendotheliosis oncogene cellular homolog*) (en 2p) et JAK2 (en 9p) qui joueraient un rôle important dans la pathogénie de la maladie [97, 98]. En revanche, il n'existe pas de translocation chromosomique. En particulier, l'absence de translocation t (14;18), anomalie caractéristique du lymphome folliculaire, est la règle [95]. De même, l'absence de translocation t (2;5) distingue la maladie de Hodgkin du lymphome anaplasique T/nul [99]. Malgré la fréquente hyper expression de la protéine p53, le gène p53 ne semble pas muté dans les cellules RS.

VI.4. Caractères génotypiques

La micromanipulation des cellules RS a permis de démontrer le caractère monoclonal B par l'étude du réarrangement des gènes des immunoglobulines. Très rarement, une origine T a pu être prouvée par l'étude du réarrangement du récepteur T. De plus, la détection de mutations somatiques au sein des réarrangements des gènes des immunoglobulines a prouvé l'origine des cellules RS dans le centre germinatif. Cependant, la production d'immunoglobulines de surface semble être bloquée par l'inactivation du promoteur par absence d'un facteur de transcription et/ou de son coactivateur.

L'absence d'apoptose de ces cellules et donc de sélection négative suggère une résistance à l'apoptose médiée par l'absence d'activation du FAS/CD95 (*TNF superfamily receptor 6*) (**Figure. 28**), une forte concentration de c-FLIP (*cellular caspase-8 (FLICE) like inhibitory protein*) inhibant l'apoptose médiée par FAS, une hyperactivation du facteur de

transcription nucléaire NF- κ B ou du STAT. D'autres gènes ont un rôle pathogène qui n'est pas encore bien élucidé (p53, Bcl-6) [100, 101].

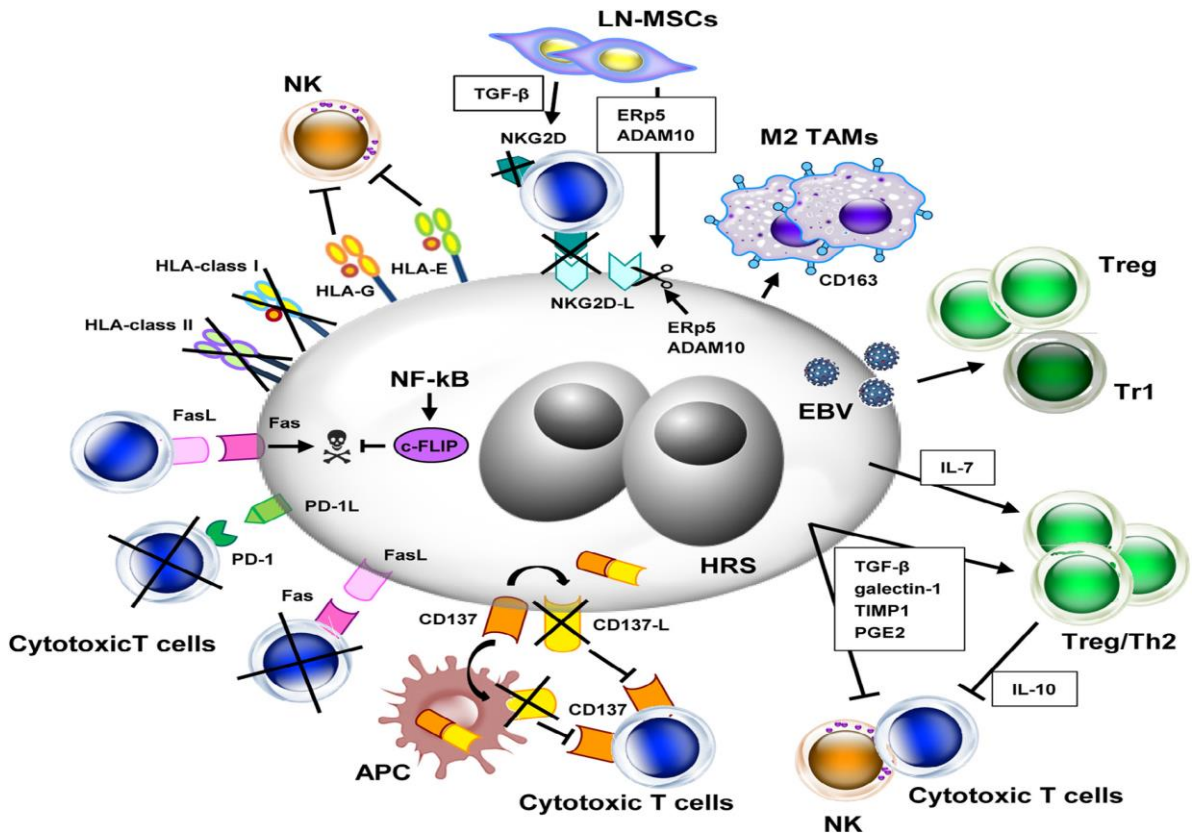


Figure. 28: Les mécanismes d'échappement des cellules RS de l'apoptose et la réponse anti tumorale [102].

VI.5. Sécrétion de cytokines

Une sécrétion de diverses cytokines a été rapportée dans les LH, incluant l'*interleukine* 2 (IL2), IL5, IL6, IL7, IL9, IL10, IL13, le *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), la lymphotoxine alpha et le *transforming growth factor-β* (TGFβ). Certaines hyper expressions de cytokines sont corrélées à un aspect spécifique tel que l'hyperéosinophilie et la sécrétion d'IL5, IL10, et la présence de protéines de latence d'EBV et TGFβ avec une sclérose ganglionnaire [103].

L'IL13, contrairement aux autres cytokines, semble être exprimée dans tous les cas de maladie de Hodgkin et aurait un rôle autocrine dans la croissance des cellules tumorales [104] (Figure. 29).

Des symptômes comme la fièvre, sueur, amaigrissement, sont liés à la **production systémique anormale de diverses cytokines** telles d'IL-6, et possiblement l'interféron-gamma, l'IL-1 et le *facteur nécrosant des tumeurs* (TNF- α). Les symptômes hématologiques éosinophilie et thrombocytose sanguine apparaissent liées à d'autres cytokines (IL-3, IL-5, IL-6 et IL-11). Il existe une dépression de l'immunité cellulaire T liée à l'expression de cytokines inhibitrices telle l'IL-10 [67].

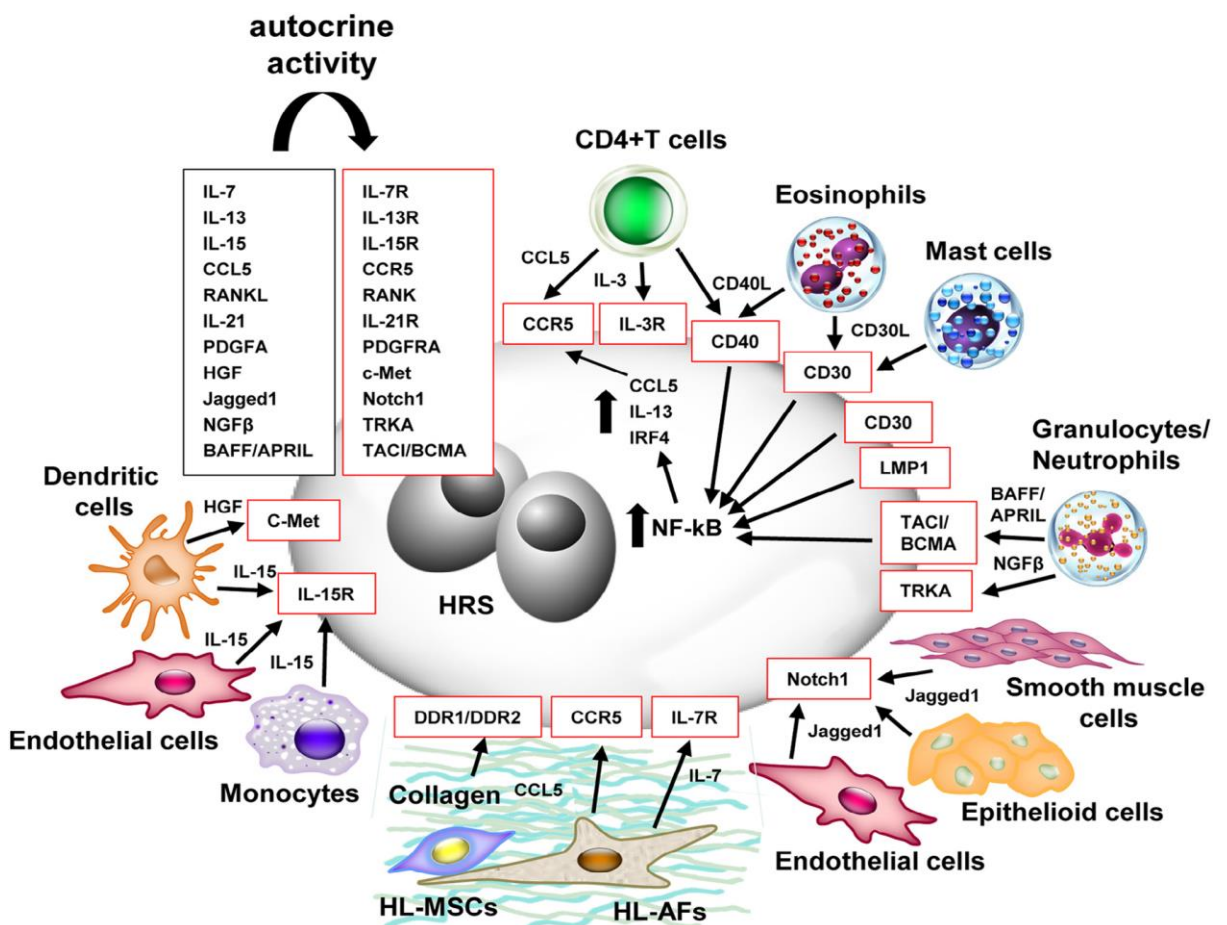


Figure. 29: Mécanisme autocrine et paracrine impliqués dans la prolifération des RS [102].

VI.6. Rôle des cytokines dans le développement du LH

Les cellules RS sécrètent de nombreuses cytokines afin d'influencer leur environnement et de participer au processus du développement tumoral (survie, prolifération, angiogenèse, métastase, évation immune) (Figure. 30). Le mécanisme de régulation principal de la sécrétion des cytokines est la voie NF- κ B [105].

Toutes les cellules du microenvironnement tumoral sont activement attirées par les cellules RS. Ces dernières sécrètent des chémokines RANTES/CCL5 (*Regulated upon activation in normal T cells, expressed, and secreted/ C-C chemokine ligand 5*), CCL17 (ou TARC (*Thymus and activation-related chemokine*)) et CCL22 afin d'attirer les lymphocytes *T helpers* (Th) et *T régulateurs* (Treg).

La sécrétion d'IL-5, CCL-5 et CCL28 attire les éosinophiles dans le microenvironnement tumoral tandis que les mastocytes sont attirés uniquement par RANTES/CCL5 et les neutrophiles par l'IL-8. RANTES/CCL5 a également un effet direct sur la survie et la prolifération des cellules RS. L'IL-6 et IL-7 permettent la prolifération des lymphocytes B et T respectivement [106].

Avec la présence de récepteurs de l'IL-6 sur les cellules RS, IL-6 peut également servir de facteur de croissance autocrine (**Figure. 30**). Les cellules RS expriment également l'IL-13 et son récepteur. IL-13 agit probablement comme un facteur de croissance autocrine, cela est confirmé par le fait que des anticorps neutralisants l'IL-13 inhibent la prolifération cellulaire des cellules RS [41].

L'IL-10 est exprimée dans 16% des cas de LH, et en bien plus forte proportion dans le cas des LH associés à l'EBV (66%) [107]. IL-10 inhibe certaines cytokines de la différenciation en TH1, notamment IL-2. L'*interferon- γ* (IFN- γ) est détecté par l'*immunohistochimie* (IHC) dans environ 50% des cas de LH, aussi bien dans les cellules RS que dans les cellules environnantes. Il stimule les monocytes et macrophages pour qu'ils phagocytent les micro-organismes étrangers. L'IFN- γ promeut également la production de certains facteurs de croissance comme le TGF- β (*Transforming growth factor- β*). Le TGF- β est produit par les lymphocytes T, les cellules RS et les éosinophiles. C'est une cytokine anti-inflammatoire bloquant la régulation de l'IL-2R et inhibant la prolifération des lymphocytes T. Il inhibe également l'activité des NK (*Natural Killer*), et lymphocytes B pour augmenter l'immunosuppression. TGF- β induit la prolifération des fibroblastes et la synthèse de collagène, expliquant la présence de fibrose observée régulièrement dans le sous-type scléronodulaire des LH [11].

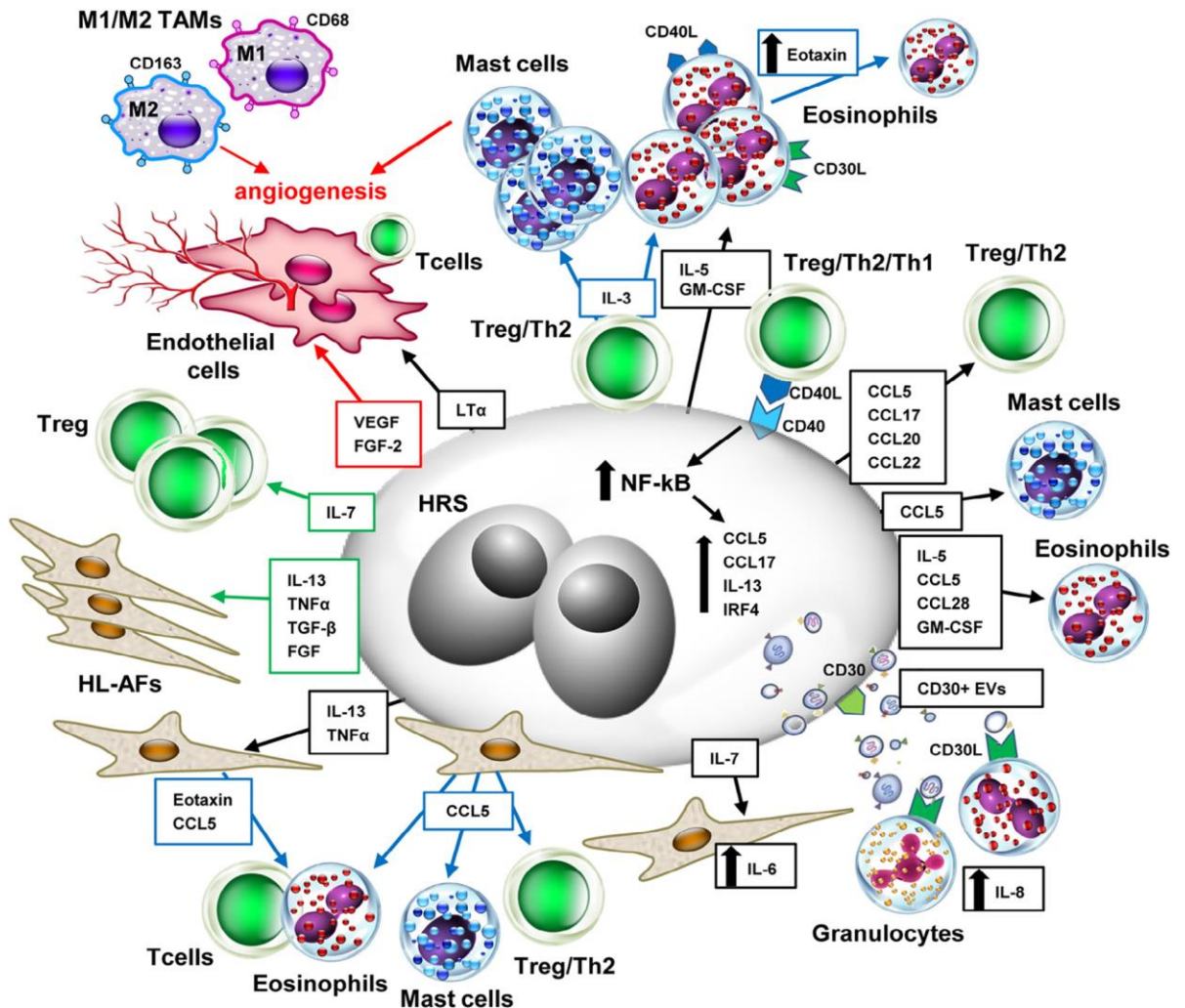


Figure. 30: La formation du microenvironnement: recrutement et prolifération des cellules normales [102].

VI.7. Mécanismes de lymphomagenèse (Voies de signalisation impliquées dans la survie des cellules tumorales)

➤ Dérégulation des voies de signalisation (Activation constitutive de NF-κB)

Plusieurs voies de signalisation cellulaires sont dérégulées dans les cellules RS [90]. Un des mécanismes majeurs dans la pathogénicité de ces cellules est l'activation de la voie NF-κB à la fois par la voie classique, dite canonique, et par la voie alternative, dite non-canonique.

NF- κ B (**Figure. 31**), est un facteur de transcription impliqué notamment dans la synthèse de cytokines prolifératives (IL-6, IL-13) et de facteurs antiapoptotiques : Bcl-xL (*B-cell lymphoma-extra large*).

La voie NF- κ B est activée habituellement par des cytokines ou la présence d'organismes pathogènes. Ces facteurs pro-inflammatoires en stimulant la voie NF- κ B, entraînent la prolifération et la survie des cellules RS en augmentant l'expression des protéines régulatrices du cycle cellulaire cycline D2, et les protéines antiapoptotiques comme A1, TRAF1 (*TNF receptor activating factor1*), bcl-xL [101].

Les facteurs de transcription NF- κ B interviennent dans de nombreux processus physiologiques tels que la réponse immune adaptative ou innée, la prolifération cellulaire, la mort cellulaire et l'inflammation.

➤ **D'autres voies et facteurs de transcription sont dérégulés dans les cellules RS** PI3K-Akt (*phosphatidylinositol 3 kinase-serine/threonine-specific protein kinase*), ERK (*Extracellular signal-regulated kinase*), AP1 (*Activator protein 1 (c-jun and c-fos)*), et d'autres récepteurs tyrosines kinases. Toutes ces voies de signalisation interagissent et coopèrent dans la pathogenèse du LH [92] et sont susceptibles d'être perturbées par l'EBV.

Enfin, des mutations ou des amplifications des gènes contrôlant l'apoptose et régulant la croissance et la prolifération cellulaire sont fréquemment retrouvées. Elles impliquent principalement les deux voies de signalisation JAK-STAT et NF- κ B. Ainsi, ont été mis en évidence des mutations faux sens du gène I κ B α , inhibiteur de NF- κ B, ou des amplifications de REL. Plus récemment de fréquentes mutations ou délétions de TNF-AIP3 codant pour A20, inhibiteur de NF- κ B, ont été identifiées parmi les cas non associés à l'EBV [92].

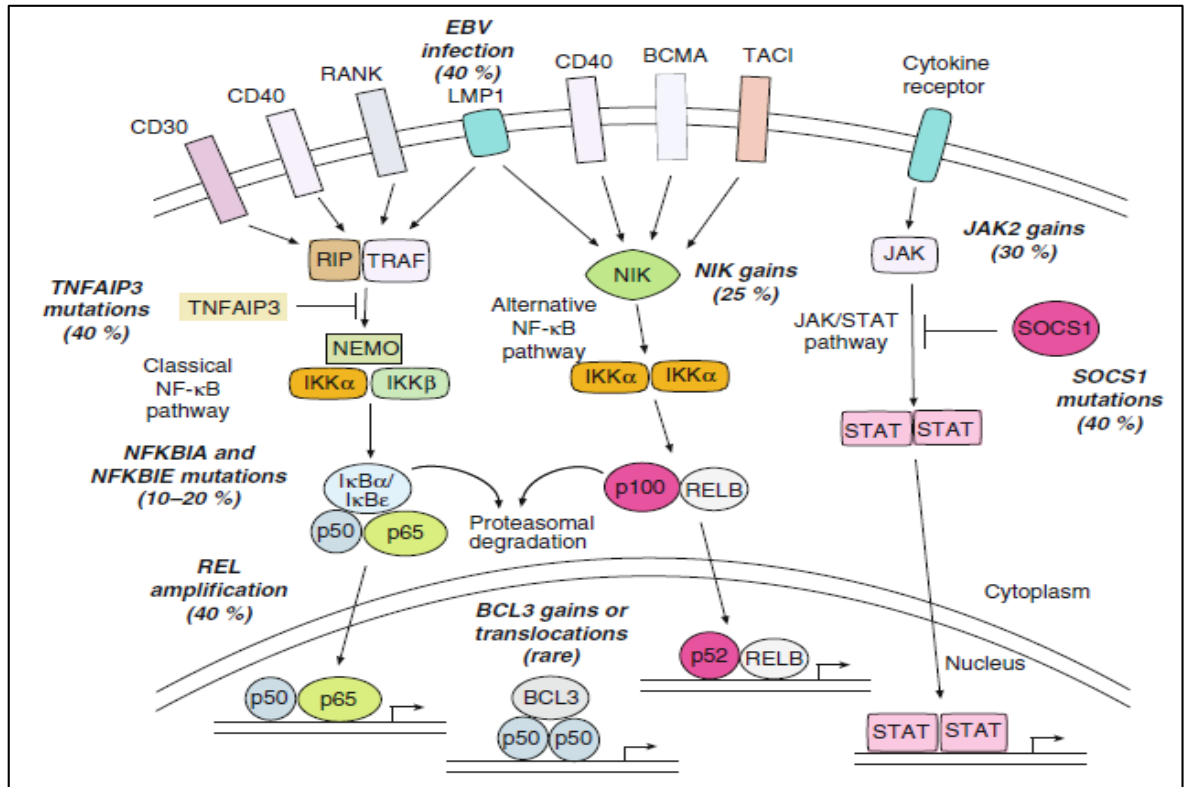


Figure. 31: L'activation constitutive de la voie de signalisation NF-κB dans les RS [92].

VII. TRAITEMENT ET MOYENS THERAPEUTIQUES

Le LH est sensible à la chimiothérapie et à la radiothérapie. Avec les stratégies de traitement actuelles, le taux de guérison est de 60–80 % dans les stades avancés et atteint 90 % dans les stades localisés. L'amélioration des principes de traitement ne peut être réalisée que dans le cadre d'études randomisées. En conséquence, les patients présentant un lymphome de Hodgkin doivent toujours être traités dans le cadre d'essais cliniques [21].

Le traitement standard consiste en une radiochimiothérapie combinée, adaptée au stade de la maladie, aux facteurs de risque et aux caractéristiques du patient. Même dans les stades précoces, la radiothérapie seule ne doit être utilisée que dans des cas bien précis. Les stades avancés sont essentiellement traités de façon systémique (chimiothérapie), éventuellement suivie de radiothérapie [21].

❖ Après une radio chimiothérapie combinée agressive, des pathologies malignes secondaires et une toxicité tardive peuvent survenir. Les nouvelles approches thérapeutiques visent une efficacité améliorée (particulièrement dans les stades avancés) associée à une diminution de la toxicité aiguë et tardive.

❖ Avant une radiothérapie et/ou une chimiothérapie : la conservation du sperme et des ovocytes doit être évoquée avec le patient et effectuée selon leur demande [21].

✓ **Survie a cinq ans**

- Stades I et II (50 % des patients) : guérison dans > 90 % des cas.
- Stades III et IV: taux de guérison > 80 %.
- Un traitement de sauvetage adéquat pourrait guérir 20–50 % des patients en rechute [21].

VII.1. Chimiothérapie

Les drogues efficaces comprennent : les corticoïdes, le cyclophosphamide, les anthracyclines (doxorubicine), la bléomycine, les vinca alcaloïdes (vincristine, vinblastine), l'etoposide et la procarbazine.

➤ Dans les protocoles de chimiothérapie à haute dose et dans le traitement des rechutes, le busulfan, les nitroso-urées (BCNU, CCNU), la cytosine, l'arabinoside et le melphalan sont aussi utilisés.

➤ En principe, le traitement du lymphome de Hodgkin consiste en une polychimiothérapie à visée curative. Protocoles thérapeutiques utilisés actuellement : ABVD, BEACOPP dose Standard, BEACOPP intensifié, et Stanford V. De plus, une administration rapprochée (traitement à intervalle de 14 jours) basée sur le protocole BEACOPP est actuellement testée dans des essais cliniques [21].

VII.2. Radiothérapie

Les progrès des techniques modernes d'irradiation sont les changements récents qui expliquent le développement des nouveaux concepts de la radiothérapie, premier traitement curatif du LH. Le traitement est basé sur des techniques de champs larges, générés par des accélérateurs linéaires ou des rayons gamma au ^{60}Co (megavolts) [1].

Approche :

- ❖ « champ localisé, involved-field » : irradiation des aires ganglionnaires atteintes ;
- ❖ « champ étendu, extended-field » : irradiation des aires ganglionnaires atteintes ainsi que des aires anatomiques et fonctionnelles proches mais cliniquement non atteintes [21].

VII.3. Greffe de cellules souches

Le rôle des greffes autologues ou allogéniques de cellules souches n'est toujours pas bien établi. Certains essais ont démontré que l'effet de la greffe autologue de cellules souches peut être efficace quel que soit le délai de rechute (également dans les rechutes tardives). Plusieurs études d'allogreffe ont montré une diminution significative des rechutes, indiquant un possible effet « greffe versus lymphome de Hodgkin ».

De nouveaux principes de traitement (par ex., double greffe, utilisation d'anticorps spécifiques, administration de lymphocyte T cytotoxiques spécifiques de l'EBV) pourraient améliorer le résultat d'une greffe [21].

VII.4. Ciblage du CD30 chez les patients atteints du LH

En 1982, Stein et ses collègues ont identifié un nouvel anticorps monoclonal, Ki-1, qui était spécifique des cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg de LH et une petite population de cellules lymphoïde. L'antigène reconnu par Ki-1, désigné comme CD30, a été trouvé pour être exprimé dans LH [80].

CD30 est une protéine de surface cellulaire appartenant à la famille des TNF-Receptor et qui est très exprimé sur les cellules RS. CD30 est rarement exprimé par le tissu normal, le rendant idéal pour cible thérapie. En effet, peu après l'identification et la caractérisation du CD30, des anticorps monoclonaux contre cette protéine ont été évalués en tant que potentiel thérapeutique. Bien que plusieurs expériences précliniques ont établi la preuve de principe pour cette stratégie de traitement, les premiers essais cliniques avec soit anticorps monoclonaux nus ou une variété d'immunoconjugués, y compris des immunotoxines et radioimmunoconjugués, contre CD30 soit fait pas démontrer suffisant l'activité clinique ou étaient trop toxiques [80].

Le manque de l'efficacité clinique des anticorps anti-CD30 nus chez les patients atteints d'un LH reste mal compris, mais plusieurs hypothèses ont été proposées: CD30 est internalisé et, par conséquent, ne permet pas de temps suffisant pour contact avec des cellules effectrices. En outre, CD30 est versé dans le sérum sous une forme soluble, qui peut neutraliser l'efficacité des anticorps; les premières versions de l'AC anti-CD30 ne sont pas idéales pour la liaison des cellules CD30 ou effectrices.

Plus récemment, les progrès de la technologie de liaison ont permis le développement de nouveaux et puissants conjugués anticorps-médicament (ADC), tels que brentuximab vedotin. Cette vue d'ensemble mettra en évidence la physiopathologie et l'expérience clinique actuelle en ciblant le CD30 chez les patients atteints de LH [80].

Quelques années après la description initiale du premier anticorps monoclonal dirigé contre CD30, Ki-1, des anticorps monoclonaux tels que Ki-4 et Ber-H2 ont été générés qui avait une plus grande affinité pour l'antigène CD30 [80].

❖ SGN-35 ou Brentuximab vedotin : AC anti-CD30 conjugué à un médicament

Brentuximab vedotin est un anticorps conjugué à un médicament (ADC) constitué par l'anticorps monoclonal (*chimère anticorps 10*), cAC10, qui a été conjugué à *monométhylrique auristatine-E* (MMAE) [80].

MMAE est un analogue synthétique du produit naturel dolastatine 10 et fonctionne comme un tubuline inhibiteur. MMAE est lié de manière covalente à cAC10 par l'intermédiaire d'un maleimidecaproyl-valyl-p citrullinyl- -aminobenzylcarbamate linker [103]. En moyenne, quatre molécules de MMAE sont conjuguées à une cAC10. Le mécanisme d'action de brentuximab vedotin implique les étapes suivantes (**Figure. 32**):

La liaison de l'anti- ADC CD30 par le fragment d'anticorps à CD30 exprimé sur les cellules tumorales en haute densité → endocytose médiée par un récepteur de brentuximab vedotin et intériorisation intracellulaire survenant par absorption de la clathrine → l'absorption du médicament dans les vésicules lysosomales → MMAE libéré de l'anticorps par la réduction ou l'acide l'hydrolyse dans les lysosomes → MMAE est libéré dans le

cytoplasme et inhibe microtubules polymérisation conduisant à l'arrestation du Phase G2 / M du cycle cellulaire, induisant ainsi apoptose cellulaire [80].

En outre, une petite quantité de MMAE libérée dans le microenvironnement de la tumeur qui peut modifier la survie signalisation à la cellule RS.

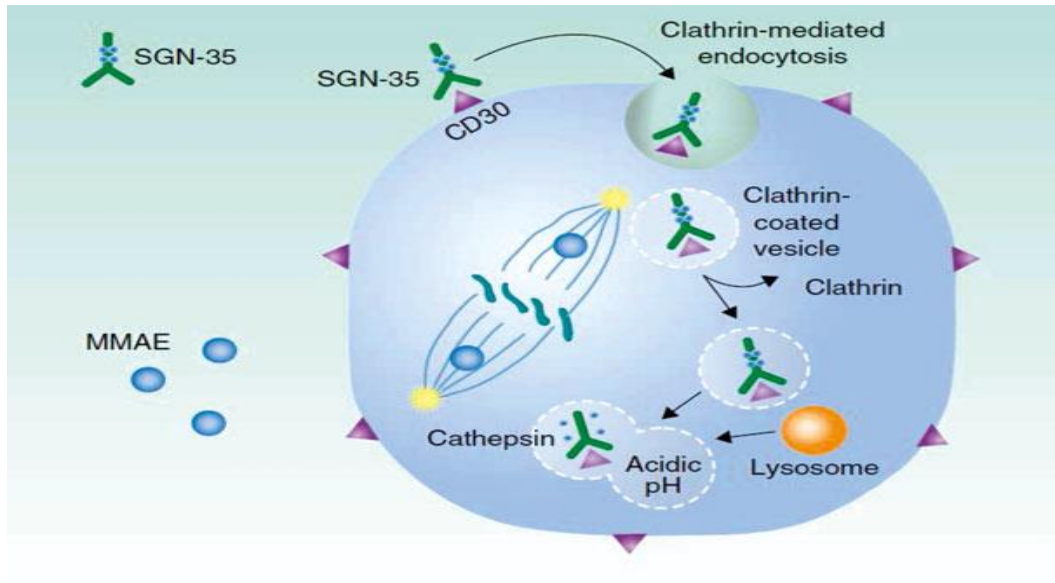


Figure. 32: Mécanisme d'action de brentuximab vedotin (SGN- 35) [80].

VII.5. Complications malignes

- ❖ Les leucémies aiguës et les myélodysplasies.
- ❖ Les lymphomes non hodgkiniens.
- ❖ Les tumeurs solides secondaires : Localisées plus fréquemment dans :
 - ✓ le poumon,
 - ✓ le sein chez la femme,
 - ✓ l'estomac, la thyroïde,
 - ✓ l'os,
 - ✓ le mélanome,
 - ✓ les glandes salivaires,
 - ✓ l'intestin et le côlon chez l'homme,
 - ✓ la plèvre [22].

Tableau. IV: Principales complications à long terme du traitement du LH [108].

Nature	Cause
Tumorales :	
-Tumeurs solides	-Radiothérapie
-Leucémies aiguës myéloïdes et myélodysplasies	-Traitement, âge>40 ans
- Lymphomes non Hodgkiniens	-Traitement
Autre :	
- Stérilité masculine	-Traitement
- Hypothyroïdie	-Radiothérapie
- Cardiomyopathie	-Radiothérapie, anthracycline
- Insuffisance respiratoire	-Radiothérapie, bléomycine

VII.6. Surveillance après traitement

Une surveillance rapprochée est obligatoire. Intervalles : 1^e année : visite de suivi à 3, 6, 12 mois après la fin du traitement ; 2^e à 4^e années : tous les 6 mois ; après 5 ans : une fois par an (examen clinique examens de laboratoire, radiographie thoracique, échographie abdominale). Les objectifs du suivi sont de diagnostiquer une rechute et d'évaluer la toxicité liée au traitement [21].

CHAPITRE II.
MATERIEL ET METHODE

I. ETUDE STATISTIQUE

Il s'agit d'une étude rétrospective menée au service d'hématologie au niveau de l'Hôpital Militaire Régional Universitaire Abdel Ali Benbaatouche à Ali MENDJLI-Constantine/ 5°RM (HMRUC/5°RM) sur une période d'un mois (du 01/02/2016 au 01/03/2016) et qui a concerné 30 dossiers de 30 patients atteints d'un LH et qui ont été hospitalisé entre 2009 et 2015 (**Tableau. 1**).

❖ **Population étudiée :** Il s'agit de sujets des deux sexes, allant de 18 à 68 ans, provenant de 13 wilayas. La présence de la maladie a été prouvée par différents examens de certitude : examens cliniques, biologiques, et anatomopathologiques (Histologie et IHC).

I.1. Méthode: La consultation des dossiers, et la collection des données a permis l'obtention des informations suivantes :

- ❖ L'année,
- ❖ La wilaya,
- ❖ Le sexe,
- ❖ L'âge,
- ❖ La localisation des ADP,
- ❖ Les signes cliniques :
 - Les signes les plus fréquents.
 - Les signes de compression.
- ❖ L'extension de la maladie :
 - Le type de la tomodensitométrie (TDM),
 - Le stade (selon la classification d'ANN Arbor).
- ❖ et les résultats de l'hémogramme (GB, PNN et LY).

II. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

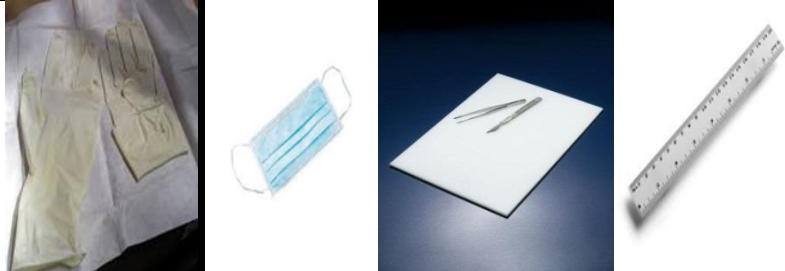

L'étude anatomopathologique est menée au service d'anatomopathologie de l'HMRUC/5°RM.





Le diagnostic de LH repose sur l'examen histologique, le plus souvent d'une adénopathie, montrant la présence de cellules de RS ou de leurs variantes, et permettant de préciser le type histologique. L'examen anatomopathologique consiste à analyser au microscope les cellules ou le tissu prélevé sur l'ADP; on parle aussi d'examen histopathologique. Cet examen anatomopathologique est souvent abrégé par les professionnels de santé en « examen anapath ». C'est l'examen anatomopathologique qui permet d'établir de façon définitive le diagnostic du LH. On parle de preuve histologique.

A l'issue de l'examen anatomopathologique, le pathologiste rédige un compte-rendu qui donne les résultats et précise les caractéristiques du LH. Ce compte-rendu est transmis au médecin qui a réalisé le prélèvement ou à celui qui a prescrit l'examen.



II.1. Matériel

Le matériel utilisé pour réaliser une étude histologique se compose de :

Matériel de la macro	Image
-Gants. -Masque. -Planche, Pince, Scalpel, Bistouri, Règle en acier inoxydable.	
-Flacon ou pots de formol. -Formol 10%.	

<p>-Cassettes tissulaires. -Crayon.</p>	 <p>The image contains three separate photographs. The first shows two white tissue cassettes standing upright. The second shows two orange cassettes and one white cassette lying flat on a grey surface. The third shows a red and black pencil lying diagonally on a white background.</p>
<p>-La hotte.</p>	 <p>A photograph of a laboratory fume hood. The hood is white with a stainless steel sink in the foreground. Various laboratory supplies, including bottles and containers, are visible on the work surface inside the hood.</p>
<p>Matériel de la micro</p>	<p>Image</p>
<p>-L'histokinette Leica TP1020: automate de fixation et d'imprégnation.</p>	 <p>A photograph of a Leica TP1020 histokinette. It is a white, rounded rectangular machine with a control panel on the front featuring a digital display and several buttons. The top of the machine has four cylindrical chambers containing liquids of different colors: yellow, green, grey, and white.</p>
<p>-Distributeur de paraffine Leica.</p>	 <p>A photograph of a Leica paraffin distributor. It is a white machine with a control panel on the right side featuring a digital display and buttons. The front of the machine has a large white tray and a glass container. A microscope is positioned on top of the machine.</p>

<p>-Microtome Leica RM2235. -Bain marie.</p>	
<p>-Automate de coloration Leica Auto Stainer XL.</p>	
<p>-Congélateur. -Etuve.</p>	
<p>- Lames. -Lamelles. -Moules d'inclusion en acier inoxydable.</p>	

Produits et réactifs.	Image
-Paraffine liquide. -Eau distillée. -Ethanol.	
-Xylène. -Hématoxyline. -Eosine.	

II.2. Méthode

II.2.1. Étude macroscopique

L'examen macroscopique détaillé est une partie essentielle de l'étude anatomopathologique histologique :

Etape.1 : Une pièce qui provient d'une biopsie exérèse d'une ADP et mise dans un pot de formol à 10% pour permettre sa fixation dans un bon état (**Figure. 1**).

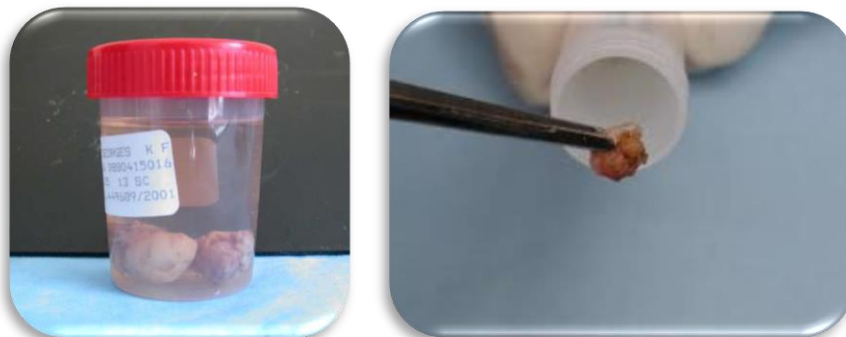


Figure. 1: Une biopsie exérèse d'une ADP mise dans un pot de formol à 10%.

Etape. 2 : La pièce (ADP) est ensuite examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée (**Figure. 2**) en utilisant : une règle en acier inoxydable, bistouri, scalpel, et une pince → Ce qui permet de sélectionner les territoires à prélever pour l'étude microscopique : zones lésées, zones d'aspect macroscopique sain et limites d'exérèse. Toutes ces étapes se déroulent sous une hotte pour garantir les conditions sanitaires appropriées.



Figure. 2: Etude macroscopique de la pièce, et sa dissection en petits fragments.

Etape. 3 : La technicienne va ensuite prendre les fragments choisis de la pièce pour les mettre dans les cassettes et les numéroter à l'aide d'un crayon (**Figure. 3**) → l'échantillon va être ensuite destiné à l'étude microscopique.

Les restes de la pièce opératoire sont conservés pendant quelques jours ou semaines afin de pouvoir effectuer des prélèvements complémentaires en cas de nécessité.



Figure. 3: La mise en place des fragments dans une cassette et la numération avec un crayon.

II.2.2. Etude microscopique

L'étude microscopique est divisée en plusieurs étapes :

Etape. 1 : Fixation

La fixation est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire, elle doit être immédiate ou au moins très rapidement débutée après l'obtention du prélèvement, elle a pour but de s'opposer à la déshydratation prématurée des cellules et surtout à la putréfaction des tissus et garantir la conservation des structures et le durcissement des pièces pour garder le prélèvement dans un état proche de l'état vivant.

Toute fixation défectueuse rend l'étude anatomopathologique difficile voire impossible (dessiccation et/ou autolyse du tissu).

- ✓ Le volume du fixateur doit représenter environ 10 fois le volume de la pièce.
- ✓ Le fixateur utilisé : est une solution de formol à 10 % tamponné.
- ✓ La cassette est mise dans 02 bains de formol (30 min pour chacun).

Etape. 2 : Circulation des tissus

Elle comporte 03 étapes essentielles :

A. Déshydratation

L'échantillon est progressivement déshydraté par passages successifs dans des solutions alcooliques de plus en plus concentrées : 05 bains de degrés croissants : (75%, 80%, 90%, 95%, et 100% pour 01h, 01h, 01h, 01h30, et 02h successivement) jusqu'à ce que toute l'eau (des tissus et du milieu de fixation) ait été soustraite et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool absolu.

B. Eclaircissement

L'alcool est ensuite remplacé par un solvant organique de la paraffine dans lequel peuvent se dissoudre à la fois l'alcool et la paraffine (la paraffine n'est pas soluble dans l'alcool). Donc l'alcool est chassé par 03 bains successives de xylène (pour : 01h, 01h30 puis 02h). Ce dernier va rendre le tissu transparent.

C. Imprégnation

L'échantillon va être imprégné ou enrober dans la paraffine liquide (02 passages pendant 02h puis 03h successivement) → Obtention d'une pièce qui ne contient ni eau, ni alcool, ni solvant intermédiaire (**Figure. 4**).



Figure. 4: Les cassettes sont mises dans l'automate de circulation (histokinette) et la forme de la pièce après déshydratation.

Etape. 3 : Inclusion en paraffine chauffée

L'échantillon est ensuite immergé dans de la paraffine chauffée à une température dépassant juste son point de fusion, puisque celle-ci est solide à température ambiante.

Cette étape ne peut être réalisée sauf si la pièce est déshydratée complètement et elle est réalisée grâce à un automate d'inclusion qui se charge de la mise à disposition d'un bloc de paraffine prêt à être coupé.

➤ La pièce est mise dans un moule en acier inoxydable déposé sous un robinet qui sert à verser de la paraffine chaude (70°C). Le moule est mis au même temps sur une chambre froide (-0°C) pour que la paraffine se solidifie rapidement et la pièce sera incluse parfaitement là-dedans (**Figure. 5 (A)**).

- Il faut bien appuyer sur la pièce pour la fixer dans le fond du moule et pour qu'elle soit couverte complètement par la paraffine (**Figure. 5 (B)**).
- Puis, on va remettre le couvercle de la cassette sur le moule, avant que la paraffine ne soit complètement refroidie (**Figure. 5 (C)**).

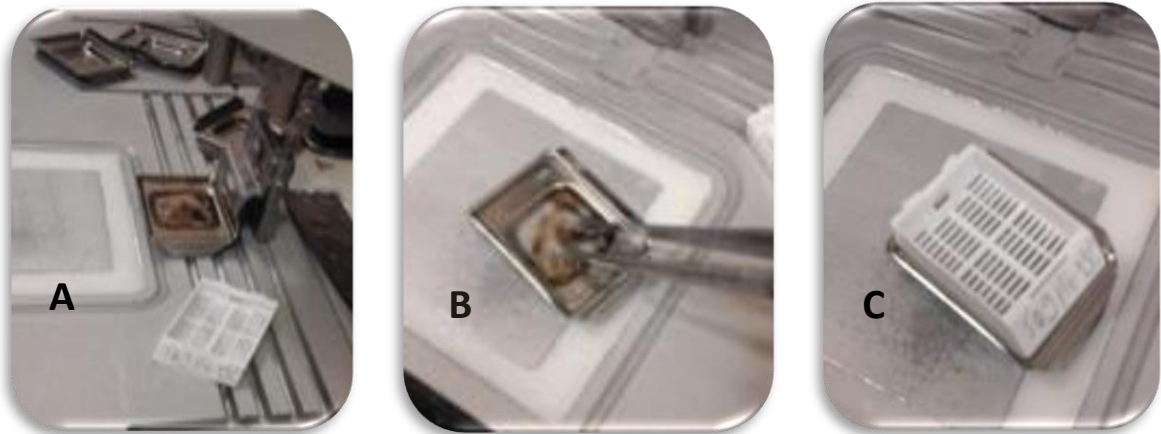


Figure. 5: Inclusion de la pièce dans les moules par la paraffine chaude.

➤ **Refroidissement**

Une fois l'échantillon bien imprégné, on le laisse refroidir dans un congélateur pour quelques minutes (-60°C) (**Figure. 6**).



Figure. 6: Refroidissement des pièces et obtention des blocs solides de paraffine (Flèches noires).

Etape. 4 : Réalisation de coupes

En se refroidissant, le fragment, imbibé de paraffine, se trouve inclus dans un bloc solide à partir duquel, grâce à un microtome comportant un rasoir, des coupes de 03 microns d'épaisseur sont obtenues en formant un ruban (**Figure. 7**).



Figure. 7: Obtention des coupes sous forme d'un ruban.

Les coupes sont recueillies sur lames de verre après les avoir mis dans un bain mari qui va faciliter leur dépôt (étalement) sur les lames (**Figure. 8**). Ces dernières sont numérotées et mises dans l'étuve (1h30/ 48-57°C) pour confirmer la fixation des coupes sur la lame et les déparaffiner.



Figure. 8: Etalement des coupes (cercle rouge) sur la lame.

Etape. 5 : La coloration des coupes par Hématoxyline-Eosine (HE)

Les tissus de l'organisme ne sont pas spontanément colorés, ce qui rend les observations difficiles. Les colorants utilisés en histologie sont plus ou moins sélectifs ; la plupart sont des composants acides ou basiques en milieu aqueux qui forment des sels avec les radicaux ionisés des tissus. Des composants acides sont utilisés pour les zones tissulaires basophiles et des composants basiques sont utilisés pour les zones tissulaires acidophiles.

La coloration la plus utilisée est HE: hématoxyline/éosine. L'hématoxyline est une substance basique, qui colore les noyaux en violet. L'éosine est une substance acide, qui colore les cytoplasmes en rose.

✓ Réhydratation

Pour que l'on puisse utiliser une coloration, la paraffine doit être éliminée. On procède donc au déparaffinage, qui consiste à passer les lames dans des bains de xylène afin de dissoudre la paraffine. On effectue ensuite une réhydratation : l'alcool se mélange avec l'eau et le xylène, on passe les lames dans des bains d'alcool de degré décroissant (de 100°, 95°, 90°, 80°, 75°C).

Les étapes de réhydratation et coloration vont être réalisés par un automate de coloration (**Figure. 9**), et les étapes sont les suivantes :

➤ On met les lames dans un bain de xylène pur (18 min) pour éliminer la paraffine → puis dans l'éthanol à degré décroissant (18 min) pour la réhydratation → puis un lavage avec de l'eau distillée → puis dans l'hématoxyline (06 min) pour colorer le noyau → lavage avec l'eau distillée → puis dans l'éosine (02 min) pour colorer le cytoplasme → lavage avec l'eau distillée → puis dans l'éthanol (06min) puis dans le xylène (15 min) pour l'éclaircissement.



Figure. 9: Automate de coloration.

Etape. 6 : Montage

Après séchage des lames, ces dernières sont montées entre lame et lamelle avec résine synthétique dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre. Ces lames sont numérotées et prêtes à être observées à l'aide du microscope optique (**Figure. 10**).



Figure. 10: étapes de montage des lames.

III. IMMUNOHISTOCHEMIE (IHC)

Une étude immunohistochimique indirecte simple est réalisée pour la confirmation du diagnostic du LH. Les anticorps utilisés sont : l'AC anti-CD15, l'AC anti-CD30 (pour confirmer le diagnostic de LHc) et l'AC anti-CD20 (pour la confirmation du diagnostic de LHNPL).

III.1. Matériel

Matériel et réactifs	Image
<p>-AC anti CD30 : monoclonal mouse anti-human CD30 Clone Ber-H2.</p> <p>-AC anti CD15 : monoclonal mouse anti-human CD15, granulocyte-Associated Ag clone C3D-1.</p> <p>-AC anti CD20 : AC monoclonal mouse anti human CD20 cy clone L26.</p> <p>-Dako Pen.</p>	
<p>-Chambre humide.</p> <p>-Bec à alcool, xylène, et à eau distillée.</p> <p>-portoir.</p>	
<p>-HRP rabbit/ mouse.</p> <p>-Substrat Buffer.</p> <p>-Dako faramount aqueous mounting.</p> <p>- Lames silanisées.</p> <p>-Concentré DAB Chromogène.</p>	

III.2. Méthode

Pour réaliser la technique d'immunohistochimie, on doit passer par les mêmes étapes d'histologie jusqu'à l'obtention d'une coupe étalée sur une lame, sauf que les coupes cette fois-ci sont de 1,5 μ m d'épaisseur. Les étapes d'IHC commencent juste après que les lames sont déparaffinées et réhydratées, ces lames sont des lames silanisées.

- ✓ Les lames sont mises dans le xylène pur (15 min) → éliminer la paraffine d'excès.
- ✓ Les lames sont mises ensuite dans l'alcool pur (15 min) → pour la réhydratation.
- ✓ Puis, elles sont mises dans l'eau distillée (10 min) → pour le rinçage (**Figure. 11**).



Figure. 11: Les lames sont mises dans les 03 becs de : xylène, alcool et eau distillée successivement.

- ✓ Le bain marie est préchauffer à 93°C.
- ✓ Ensuite, la solution de démasquage est préparée (elle va être diluée à 1/10 dans l'eau distillée), pour démasquer les sites d'Ag sur la surface cellulaire (Ag membranaires).
- ✓ Les becs qui contiennent la solution de démasquage sont mis dans le bain marie (10 min).
- ✓ Les lames sont mises ensuite dans les becs à solution de démasquage et remises dans le bain marie (40 min) (**Figure. 12**).



Figure. 12: Les becs à solution de démasquage avec les lames sont dans le bain marie.

- ✓ Les becs sont retirés ensuite, et laissés pour refroidir (10 min).
- ✓ La mise en place des lames dans un portoir puis dans un bec à eau distillée (05 min) → rinçage.
- ✓ Après séchage des lames, un cercle est dessiné autour de la zone fixée sur la lame avec le crayon hydrophobe (Dako Pen) pour faciliter le dépôt de l'AC primaire (**Figure. 13**).

Pour réduire la coloration de fond indésirable dans l'IHC causée par l'activité de la peroxydase endogène, la solution de blocage (Peroxide Block) est appliquée sur la coupe tissulaire. Ce pas est fait avant l'incubation avec l'anticorps primaire :

- ✓ L'ajout de la solution de blocage "Peroxide Block" : (peroxydase+ eau oxygénée (H₂O₂)) sur la zone limitée par le Dako Pen (10-15min) où le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) contenu dans la solution inactive ou empêche l'activité de la peroxydase endogène.
- ✓ Rinçage des lames avec l'eau distillée (05 min).
- ✓ L'ajout de l'AC primaire (anti CD30, CD15 ou CD20) ((50 µl- 30 min) (**Figure. 13**).



Figure. 13: Traçage avec le Dako Pen et le dépôt de l'AC primaire (Flèches et cercle rouge).

- ✓ Rinçage par l'eau distillée puis par le TBS (05min).
- ✓ Dépôt de l'AC secondaire couplé à la peroxydase (01 goutte de l'HRP rabbit/ mouse (peroxydase de raifort)) et on fait un autre rinçage avec l'eau distillée puis le TBS (05min) (**Figure. 14**).



Figure. 14: Le dépôt de l'AC secondaire couplé à la peroxydase (HRP rabbit/mouse).

- ✓ Préparer de la solution DAB : en mettant (01 ml du diluant « Substrat Buffer ») avec (20µl du concentré « Chromogène DAB») (**Figure. 15**).
- ✓ Révélation : ajout d'une goutte du chromogène de la peroxydase (DAB) sur chaque lame (05-08min) puis rinçage à l'eau distillée (**Figure. 15**).

L'activation enzymatique du chromogène génère un produit de réaction visible au niveau du site antigénique → taches marrons (**Figure. 15**).

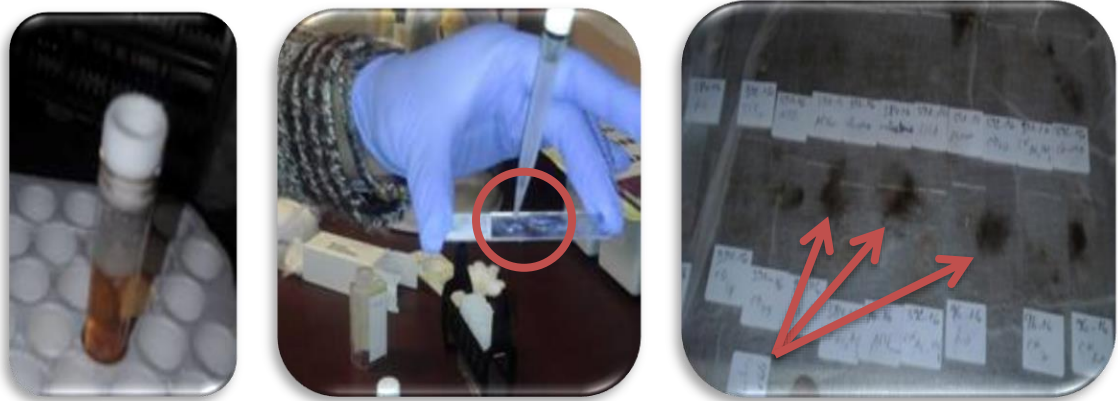


Figure. 15: Préparation puis application du DAB sur les lames et apparition des taches marron résultants de la réaction enzymatique entre la peroxydase et le chromogène DAB.

- ✓ Contre coloration : avec l'hématoxyline qui va colorer le cytoplasme (02-05min). Puis rinçage avec de l'eau distillée.
- ✓ Pour le montage, le : Dako faramount aqueous mounting medium (01 goutte) est utilisé sur la lame, cette dernière est couverte ensuite avec une lamelle → Observation microscopique.

***CHAPITRE III.
RESULTATS
ET DISCUSSION***

RESULTATS

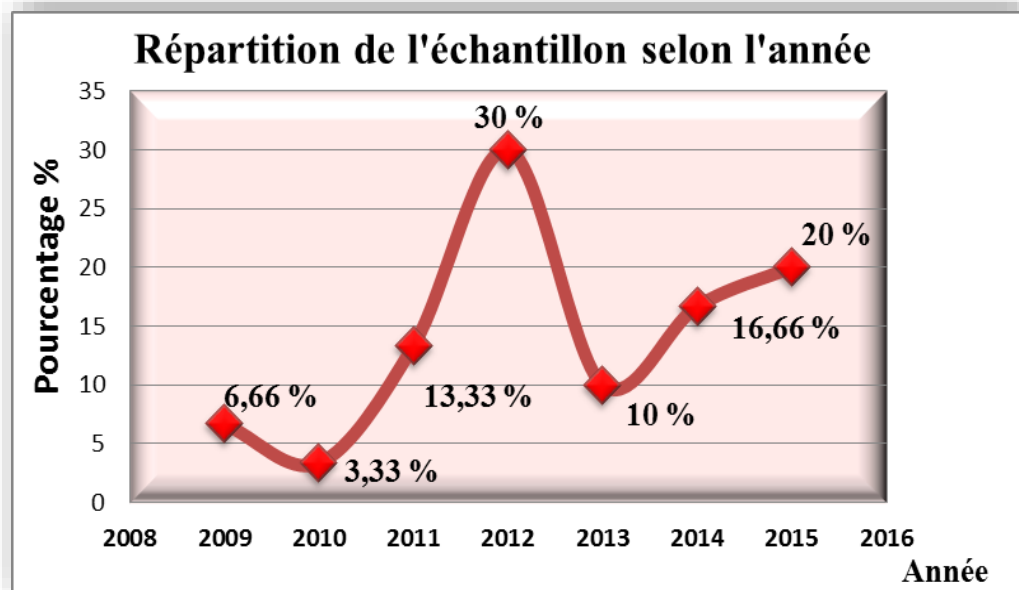
I. ETUDE STATISTIQUE

I.1. Répartition de l'échantillon selon l'année

L'étude a concerné tous les cas de la maladie de Hodgkin diagnostiqués chez l'adulte entre 2009 et 2015 (**Tableau. 1**) et (**Graphique. 1**).

Tableau. 1 : Répartition de l'échantillon selon l'année.

L'année	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	Total
Nb de cas	02	01	04	09	03	05	06	30



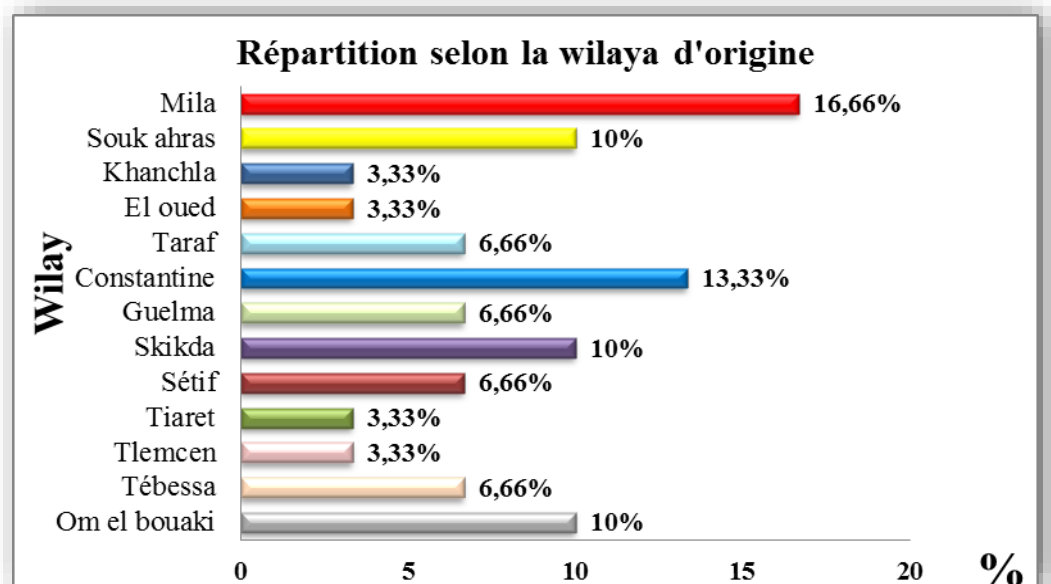
Graphique. 1 : Courbe montrant la répartition de l'échantillon selon l'année.

La répartition de l'échantillon selon l'année représentée par le graphique en courbe nous montre que : l'année 2012 vient en premier avec 09 cas (30%), suivie par l'année 2015 avec 06 cas (20%), 2014 avec 05 cas (16,66%), 2011 avec 04 cas (13,33%) et 2013 avec 03 cas (10%). 2009 et 2010 viennent en dernier avec seulement 02 (6,66%) et 01 cas (3,33%) successivement.

I.2. Répartition de l'échantillon selon la wilaya d'origine

Tableau. 2 : Répartition de l'échantillon selon la wilaya d'origine.

Wilaya	Nb de cas
Om el bouaki	03
Tébessa	02
Tlemcen	01
Tiaret	01
Sétif	02
Skikda	03
Guelma	02
Constantine	04
Taref	02
El oued	01
Khenchla	01
Souk ahras	03
Mila	05

**Graphique. 2** : Graphique à barres montrant la répartition de l'échantillon selon la wilaya.

En ce qui concerne la répartition de l'échantillon selon la wilaya d'origine et qui est montrée par le graphique à barre, on remarque que la plus part des cas sont originaires de l'est Algérien.

✓ La wilaya de Mila vient en premier avec 05 cas (16,66%) suivie par la wilaya de Constantine avec 04 cas (13,33%) et Skikda, Om el bouaki et Souk ahras avec 03 cas pour chacune (10%).

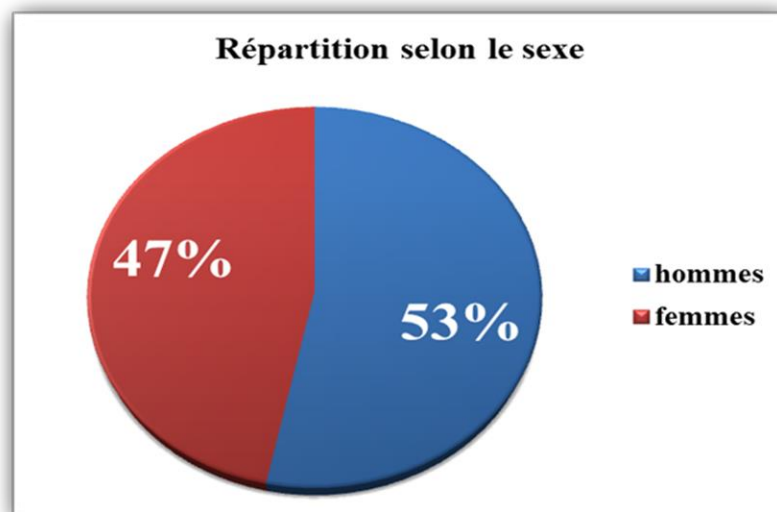
✓ On remarque 02 cas seulement (6,66%) pour chacune des wilayas suivantes : Tébessa, Sétif, Guelma, et Taraf. La faible proportion est remarquée dans les wilayas suivantes : Tlemcen, Tiaret, El oued et Khenchla avec 01 seul cas (3,33%) pour chacune.

I.3. Répartition de l'échantillon selon le sexe

On a : sexe ratio Masculin/Féminin : $16/14=1,15$

Tableau. 3 : Répartition de l'échantillon selon le sexe.

Sexe	Femmes	Hommes
Nb de cas	14	16



Graphique. 3 : Graphique en secteurs montrant la répartition de l'échantillon selon le sexe.

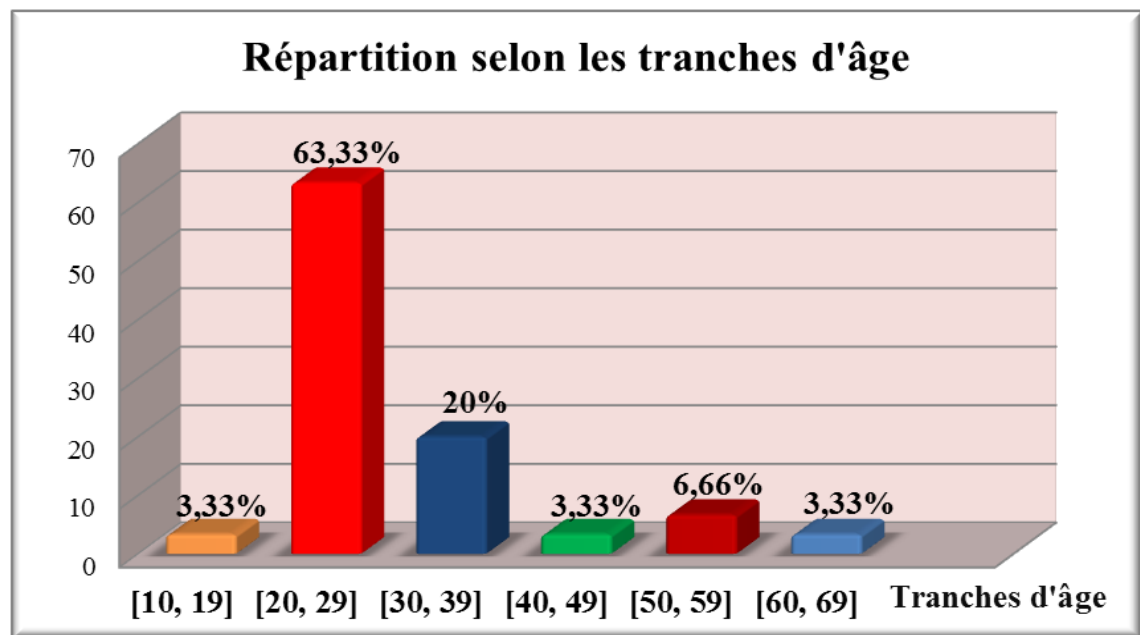
La répartition selon le sexe montrée sur le graphique en secteurs montre une prédominance masculine avec 16 hommes, soit 53 % de la population étudiée. Le sexe ratio Masculin/Féminin est de 1,15.

I.4. Répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge

- ✓ La moyenne d'âge de la population d'étude est : **31 ans**.

Tableau. 4 : Répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge.

Age	[10 ; 19]	[20 ; 29]	[30 ; 39]	[40 ; 49]	[50 ; 59]	[60 ; 69]
Nb de cas	01	19	06	01	02	01



Histogramme. 1 : Répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge.

La répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge montrée sur l'histogramme montre les résultats suivants :

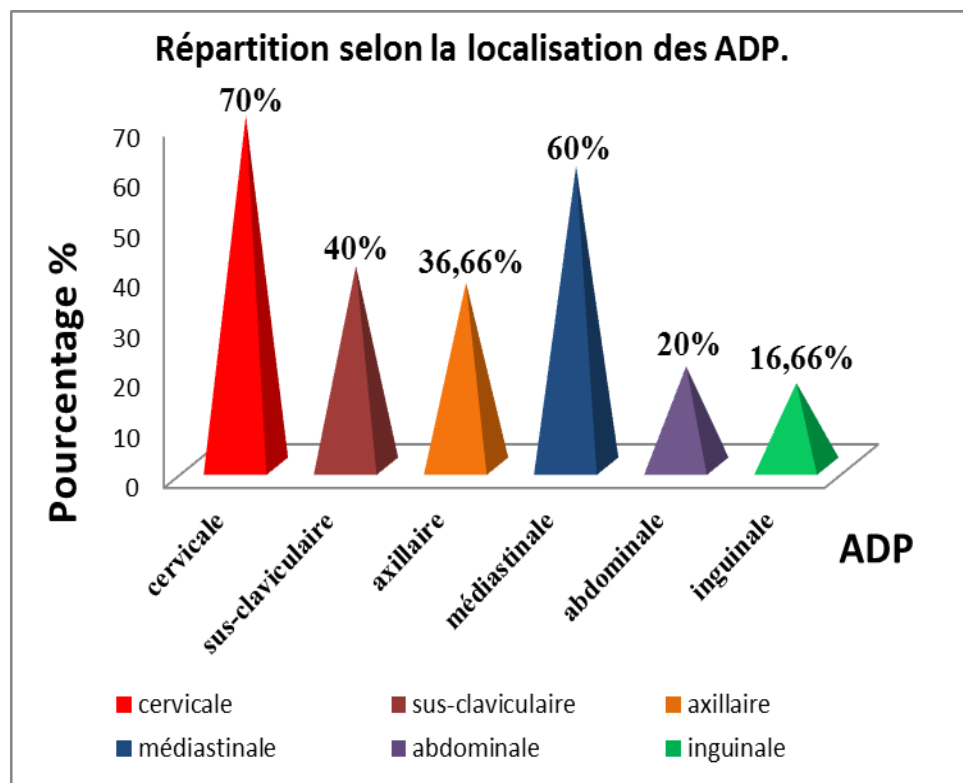
- ✓ On remarque un pic de fréquence chez la population âgée de [20 ; 29] ans (63,33%) soit 19 cas, ce qui nous montre que la maladie de Hodgkin est fréquente chez cette tranche d'âge.

- ✓ La population âgée de [30 ; 39] ans représente (20%) soit 06 cas.
- ✓ La population âgée de [50 ; 59] ans représente (6,66%) soit 02 cas.
- ✓ Les populations âgées de [10 ; 19], [40 ; 49] et de [60 ; 69] ans ne représentent que (3,33%) pour chacune, soit 01 cas seulement.

I.5. Répartition de l'échantillon selon la localisation des ADP

Tableau. 5 : Répartition de l'échantillon selon la localisation des ADP.

ADP	ADP superficielles				ADP profondes	
	Cervicales	Sus claviculaires	Axillaires	Inguinales	Médiastinales	Abdominales
Nb de cas	21	12	11	05	18	06



Graphique. 4 : Graphique pyramidal montrant une répartition de l'échantillon selon la localisation des ADP.

L'observation de la répartition de l'échantillon selon la localisation des ADP montrée par le graphique pyramidal montre que les ADP cervicales (70%) et médiastinales (60%) sont les plus abondantes.

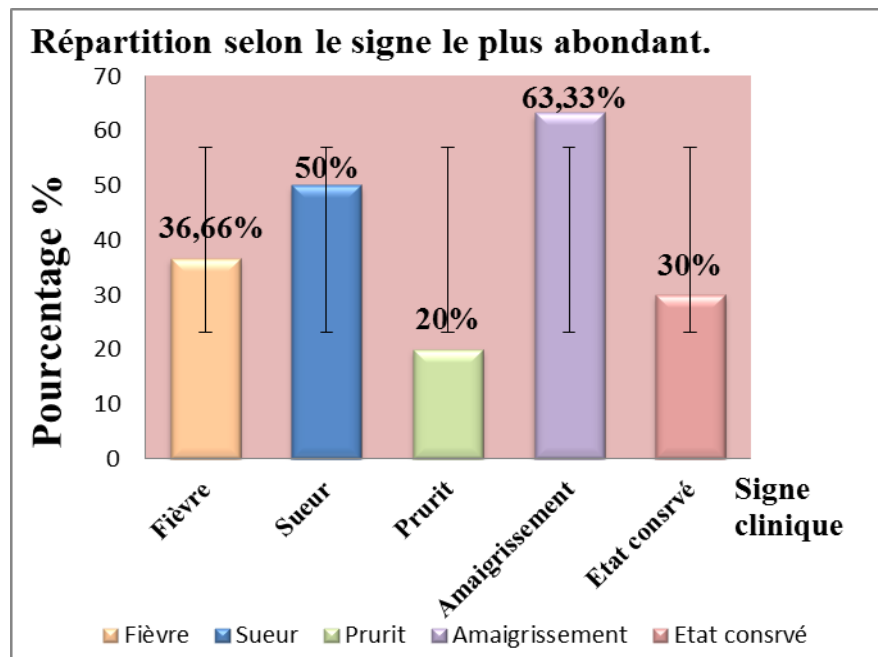
- ✓ Les ADP sus-claviculaires représentent (40%).
- ✓ On observe aussi : la présence des ADP axillaires et abdominales chez (36,66% et 20%) des patients successivement.
- ✓ Les ADP inguinales sont les moins fréquentes, sont présentes chez (16,66%) des patients.

I.6. Répartition de l'échantillon selon les signes cliniques

I.6.1. Répartition selon les signes généraux (SG) les plus fréquents

Tableau. 6 : Répartition de l'échantillon selon le signe le plus fréquent.

Signe	Fièvre	Sueur	Prurit	Amaigrissement	Etat conservé
Nb de cas	11	15	06	19	09



Histogramme. 2: Répartition de l'échantillon selon le signe le plus fréquent.

La répartition de l'échantillon selon le signe clinique le plus fréquent et qui est montrée par l'histogramme, montre l'abondance de l'amaigrissement chez (63,33%) des patients soit 19 cas. Les patients qui développent des sueurs nocturnes représentent (50%) soit 15 patients.

✓ Les patients qui ont développés une fièvre représentent (36,66%) soit 11 patients, et ceux qui développent des prurits représentent (20%) soit 06 patients seulement.

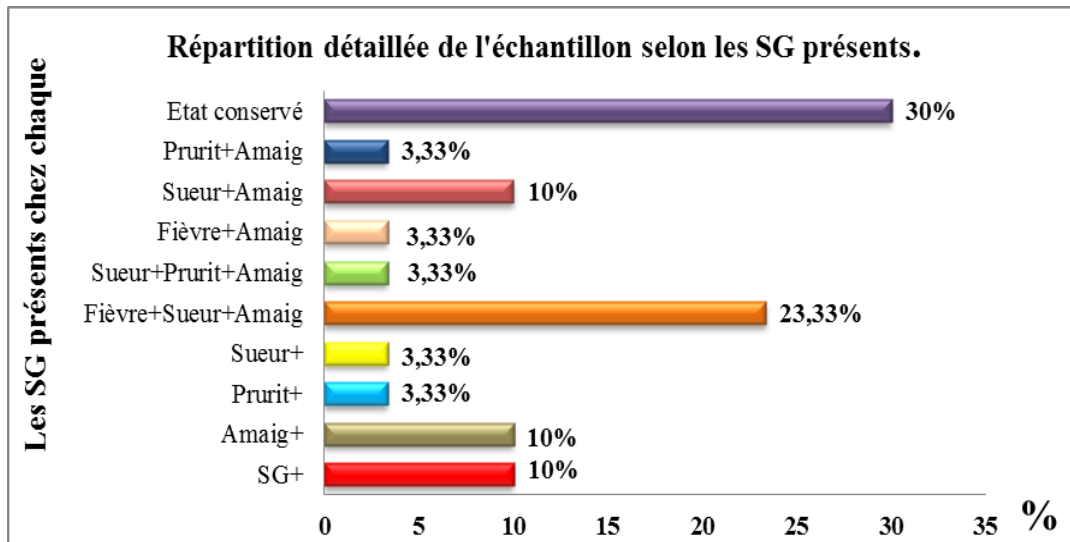
✓ On remarque la présence de 09 patients qui représentent (30%) de la totalité des cas qui ont un état conservé.

✓ Il existe une faible corrélation entre les signes, ce qui peut confirmer leur apparition ensemble chez le même patient.

I.6.1.a. Répartition détaillée de l'échantillon selon les SG présents chez chaque cas

Tableau. 7 : Répartition détaillée de l'échantillon selon les SG présents chez chaque cas.

Signes	Nb de cas
Amaigrissement+ sueur+ Fièvre+ Prurit	03
Amaigrissement	03
Sueur	01
Prurit	01
Fièvre+ Sueur+ Amaigrissement	07
Sueur+ Prurit+ Amaigrissement	01
Fièvre+ Amaigrissement	01
Sueur+ Amaigrissement	03
Amaigrissement+ Prurit	01
Etat conservé	09



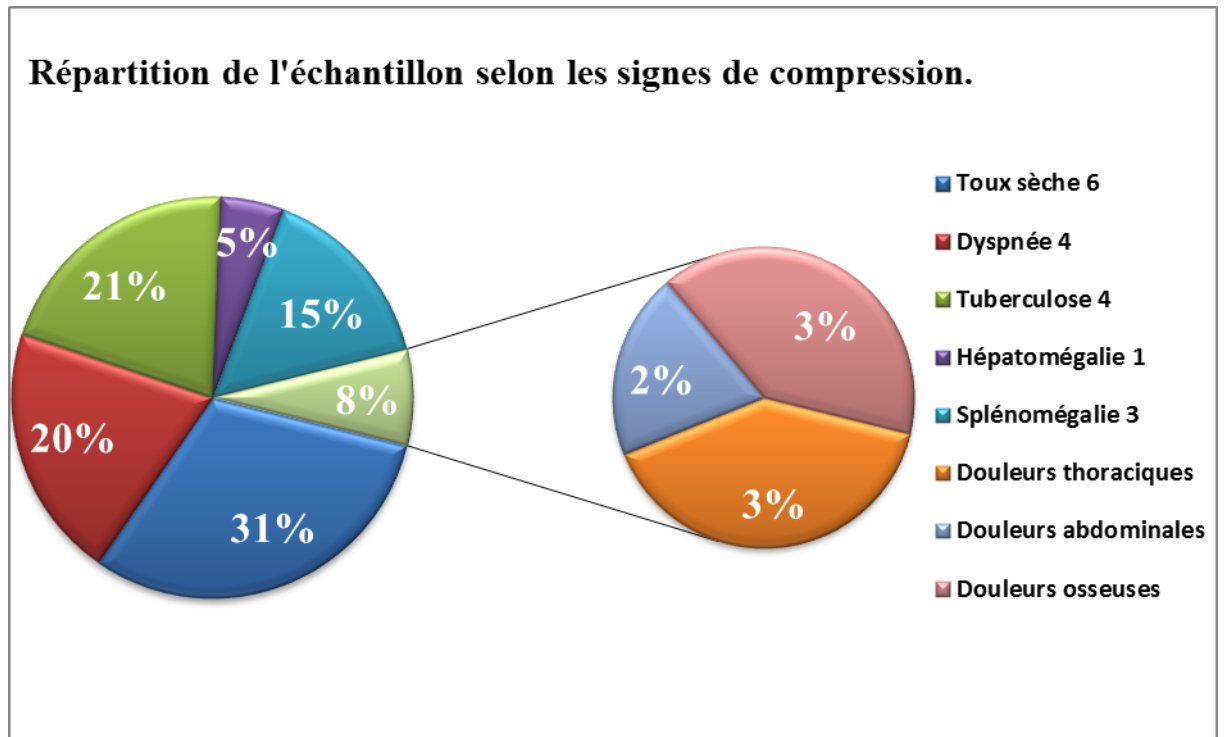
Graphique. 5 : Graphique en barres montrant la répartition selon les SG apparus chez chacun des patients.

- ✓ D'après les résultats obtenus, on remarque que 07 patients soit (23,33%) développent les 03 signes les plus fréquents : Fièvre, sueur et amaigrissement.
- ✓ 03 patients (10%) développent les 04 signes ensemble : Fièvre, sueur, amaigrissement et prurit.
- ✓ 09 cas soit (30%) ont un état conservé.

I.6.2. Répartition de l'échantillon selon les signes de compression

Tableau. 8 : Répartition de l'échantillon selon les signes de compression.

Signe clinique	Nb de cas	
Toux sèche	06	
Dyspnée	04	
Tuberculose	04	
Hépatomégalie	01	
Splénomégalie	03	
Douleurs	Thoracique	02
	Abdominale	01
	Osseuse	02



Graphique. 6: Graphique en secteurs montrant la répartition de l'échantillon selon les signes de compression.

On observe que 06 patients, soit (31%) ont développés une toux sèche. On remarque l'apparition de dyspnée chez 04 cas, soit (20%).

✓ Une splénomégalie est observée chez 03 cas, soit (10%), on a observé par contre une hépatomégalie chez un seul patient (3,33%).

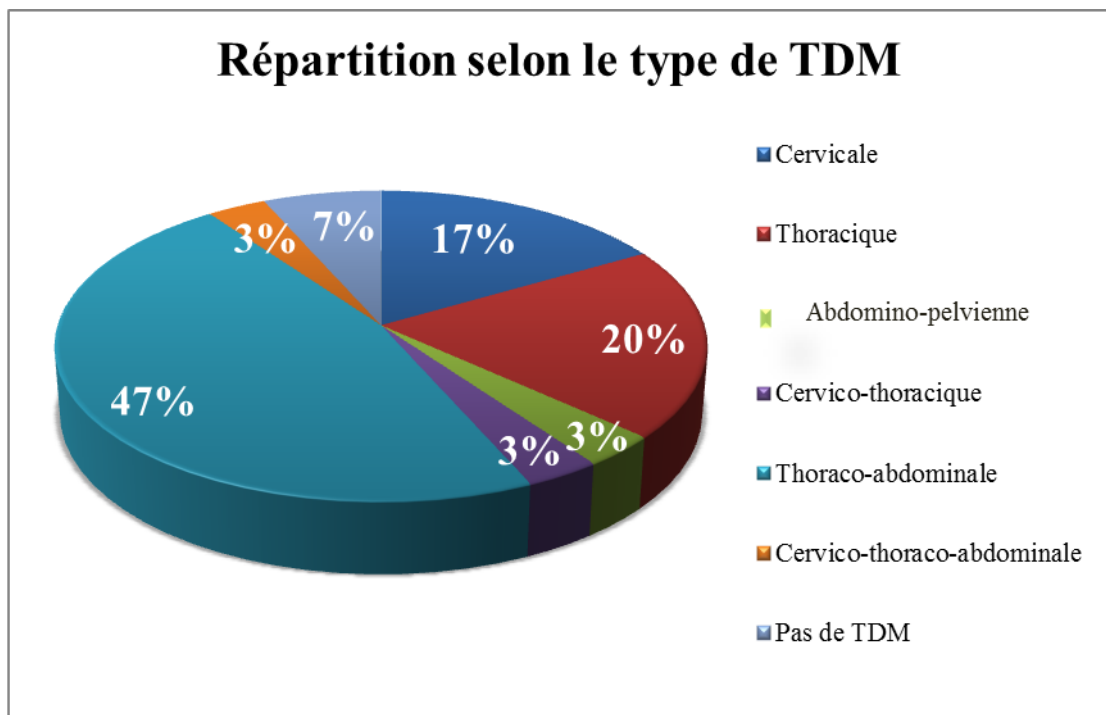
✓ 04 patients soit (20%) développent une tuberculose.

✓ 05 patients développent des douleurs : thoraciques (02 patients, soit 03%), osseuses (02 patients, soit 03%) ou abdominales (01 seul patient, soit 02%).

I.7. Répartition de l'échantillon selon le type de la TDM

Tableau. 9 : Répartition de l'échantillon selon le type de la TDM appliquée.

TDM	Cervical	Thoracique	Abdomino- pelvienne	Cervico- thoracique	Thoraco- abdominal	Cervico-thoraco- abdominal	Pas de TDM
Nb de cas	05	06	01	01	14	01	02



Graphique. 7 : Graphique en secteurs (3D) montrant la répartition de l'échantillon selon le type de TDM.

On remarque d'après le graphique en secteurs 3D qui montre la répartition de l'échantillon selon le type de TDM que :

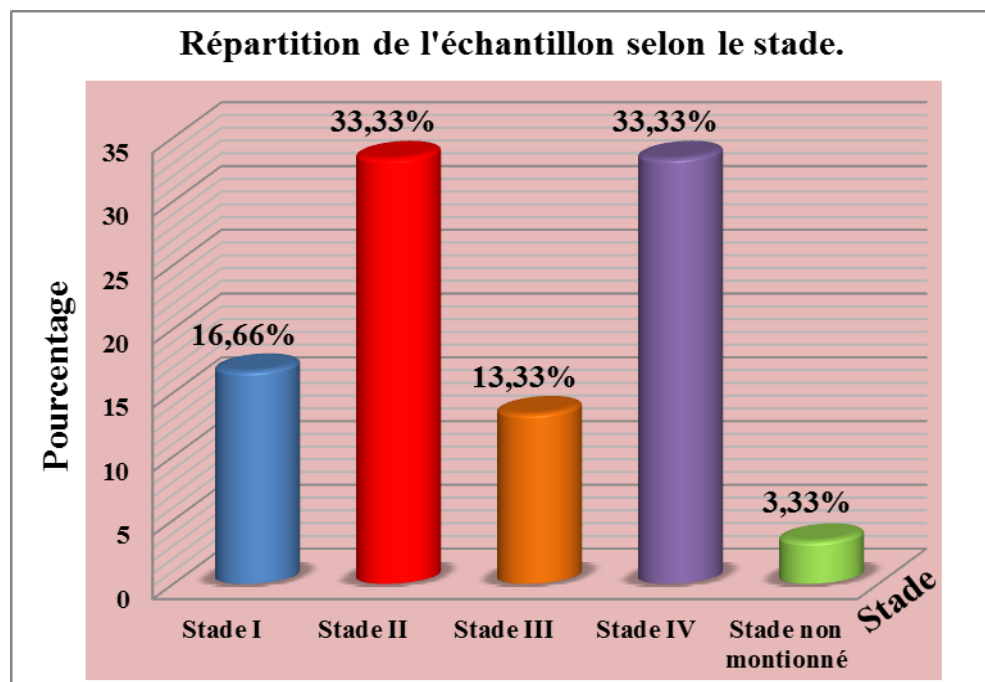
- ✓ 14 patients, soit (47%) ont bénéficiés d'une TDM thoraco-abdominale.
- ✓ 06 patients, soit (20%) ont bénéficiés d'une TDM thoracique, et 05 patients, soit (17%) ont bénéficiés d'une TDM cervicale.
- ✓ 02 patients (07%) n'ont bénéficiés d'aucune TDM.

I.8. Répartition de l'échantillon selon le stade (Classification d'Ann Arbor)

Tableau. 10 : Répartition de l'échantillon selon le stade (Classification d'Ann Arbor).

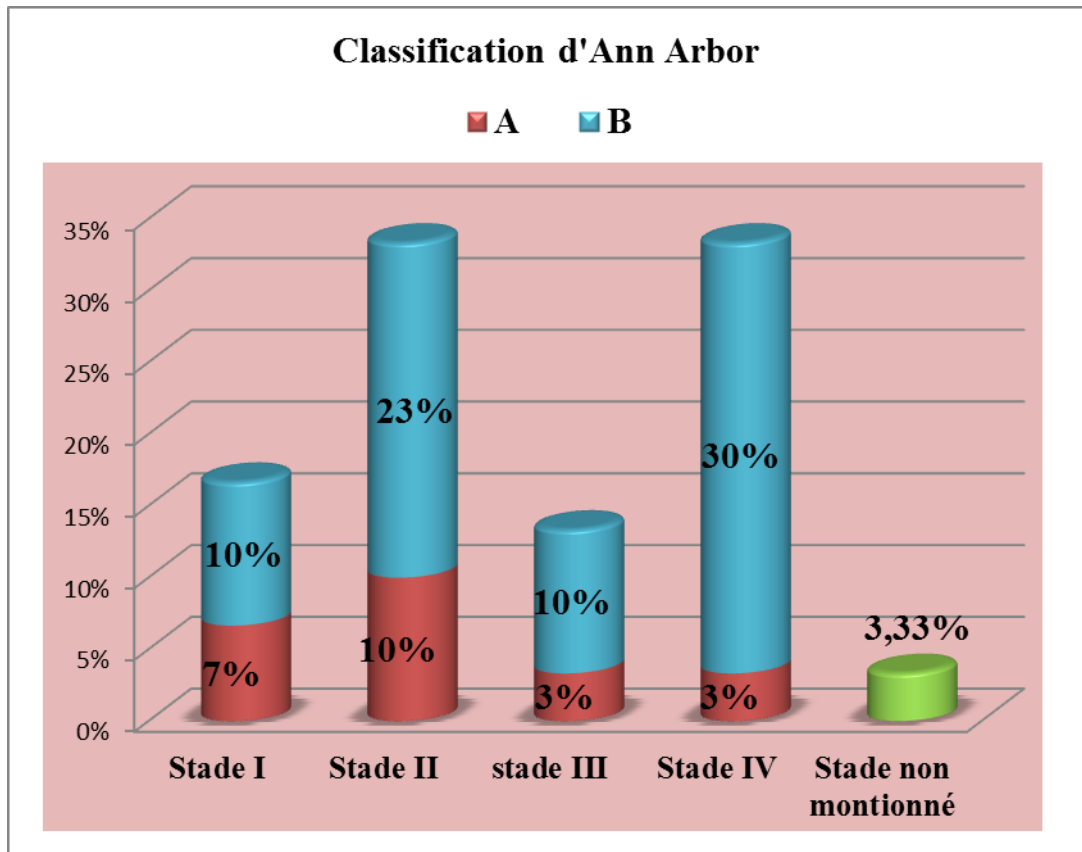
Stade	Stade I	Stade II	Stade III	Stade IV
Nb de cas	05	10	04	10

Stade	Stade I		Stade II		Stade III		Stade IV	
	A	B	A	B	A	B	A	B
Nb de cas	02	03	03	07	01	03	01	09



Graphique. 8 : Graphique cylindrique montrant la répartition de l'échantillon selon le stade.

- ✓ La répartition des cas selon le stade nous montre une prédominance du stade II et IV avec 10 patients, soit (33,33%) pour chacun.
- ✓ 05 patients, soit (16,66%) sont en stade I et 04 patients, soit (13,33%) sont en stade III.
- ✓ On n'a pas mentionné le stade d'01 patient.



Graphique. 9: Graphique cylindrique montrant la Répartition de l'échantillon selon la classification d'Ann Arbor (A= absence de signes cliniques et B= Présence des signes).

La répartition de l'échantillon selon la classification d'Ann Arbor montrée par le graphique cylindrique montre que:

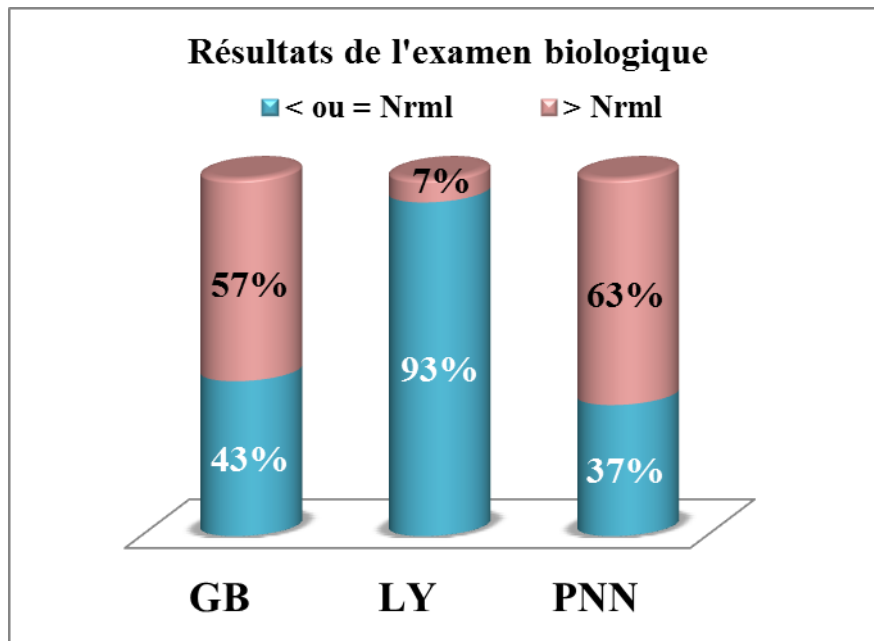
- ✓ La plus part des cas développent les signes cliniques, ce qui est indiqué par la lettre « B ».
- ✓ On a : 9 patients, soit (30%) sont classés en Stade IVB, et 01seul patients (3,33%) est classé en Stade IVA.

I.9. Répartition de l'échantillon selon le résultat de l'hémogramme

Les résultats les plus remarquables sont présentés dans le (Tableau. 11).

Tableau. 11 : Répartition de l'échantillon selon les résultats de l'hémogramme.

FNS	Globules Blancs (GB)		Lymphocytes (Ly)		Polynucléaires neutrophiles (PNN)	
	Résultats \leq à	$>$ à	\leq à	$>$ à	\leq à	$>$ à
	$4-10.10^3/\mu\text{l}$	$10.10^3/\mu\text{l}$	$1,35-3,5.10^3/\mu\text{l}$	$3,5.10^3/\mu\text{l}$	$2,1-6,1.10^3/\mu\text{l}$	$6,1.10^3/\mu\text{l}$
Nb de cas	13	17	28	2	11	19



Graphique. 10: Graphique cylindrique montrant la répartition de l'échantillon selon les résultats de l'hémogramme les plus remarquables.

On observe d'après ces résultats que :

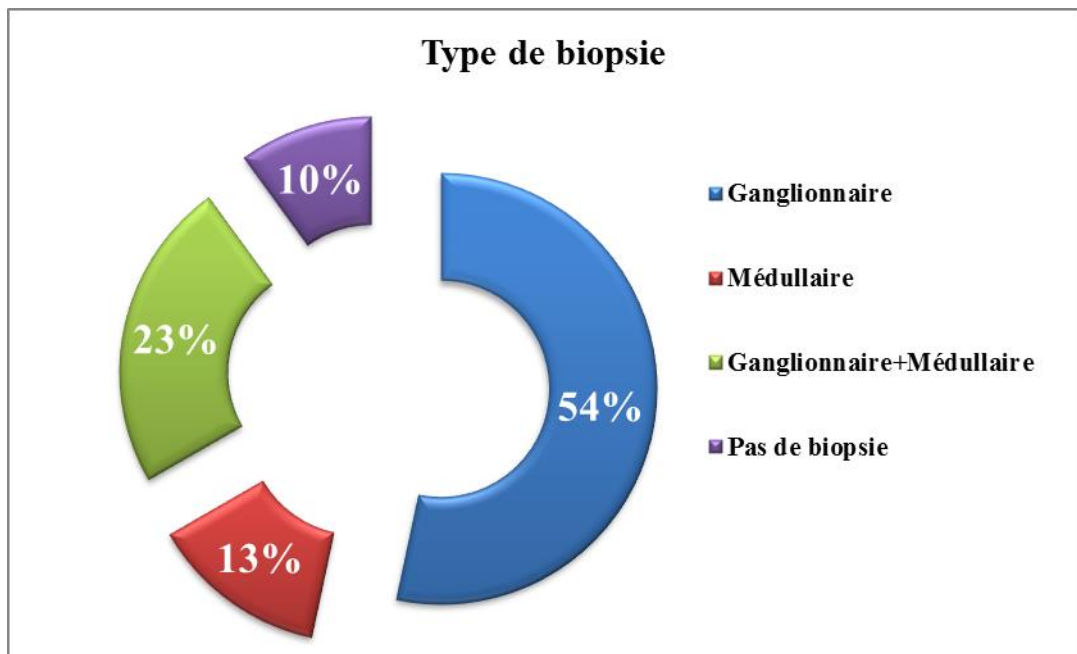
- ✓ 17 patients, soit (57%) présentent une hyperleucocytose (taux élevé des GB).
- ✓ 28 patients, soit (93%) présentent une lymphopénie (diminution du nombre des LY).
- ✓ 19 patients, soit (63%) présentent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (augmentation dans le taux des PNN).

II. ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

II.1. Répartition de l'échantillon selon le type de biopsie réalisée

Tableau. 12 : Répartition de l'échantillon selon le type de biopsie appliquée.

Type de biopsie (exérèse)	Ganglionnaire	Médullaire	(Ganglionnaire+ Médullaire)	Pas de biopsie mentionnée
Nb de cas	16	04	07	03



Graphique. 11: Graphique en anneau éclaté montrant une répartition de l'échantillon selon le type de biopsie appliquée.

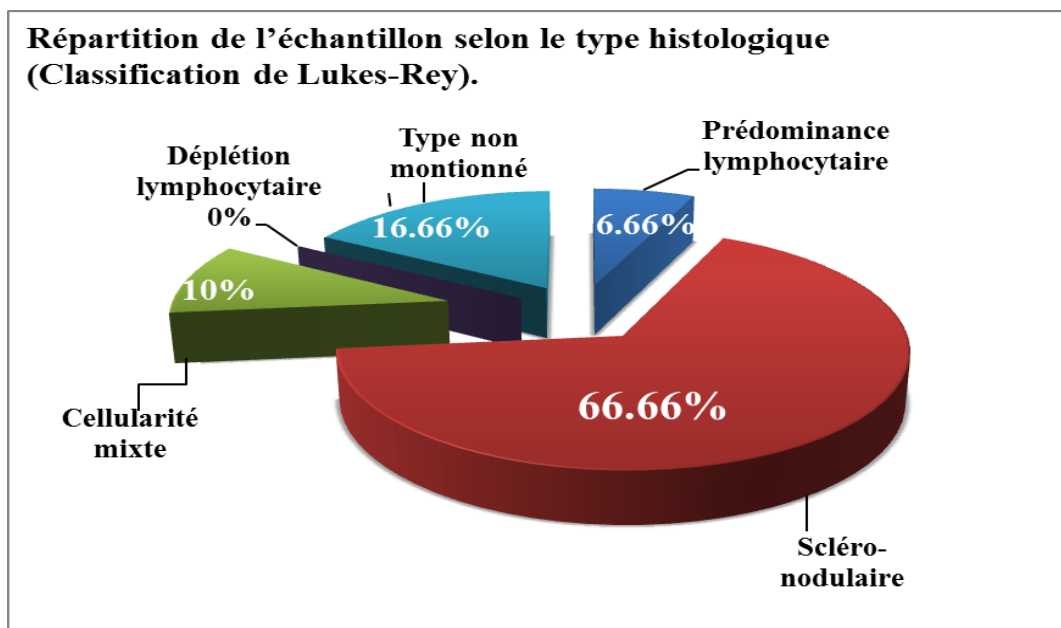
On remarque d'après ces résultats que :

- ✓ 16 patients, soit (54%) ont bénéficiés d'une biopsie ganglionnaire.
- ✓ 04 patients, soit (13%) ont bénéficiés d'une biopsie médullaire.
- ✓ 07 patients, soit (23%) ont bénéficiés d'une biopsie ganglionnaire et médullaire à la fois.
- ✓ Le type de biopsie réalisé n'est pas mentionné pour 03 malades.

II.2. Répartition de l'échantillon selon le type histologique (Classification de Lukes-Rey)

Tableau. 13: Répartition de l'échantillon selon le type histologique (Classification de Lukes-Rey).

Type	I/Prédominance lymphocytaire	II/scléro nodulaire	III/Cellularité mixte	IV/Déplétion lymphocytaire	Type non mentionné
Nb de cas	02	20	03	0	05



Graphique. 12: Graphique en secteurs éclatés montrant la répartition de l'échantillon selon le type histologique (classification de Lukes Rey).

On remarque d'après les résultats de cette répartition montrée par le graphique en secteurs éclatés:

- ✓ Une prédominance du type scléro nodulaire avec 20 patients, soit (66,66%). Ce qui indique qu'il est le type le plus fréquent.
- ✓ Le type : prédominance lymphocytaire présente (6,66%) et le type : cellularité mixte présente (10%).
- ✓ Aucun patient n'est classé en type : déplétion lymphocytaire.
- ✓ Aucun type n'est mentionné chez 05 patients, soit (16,66%).

II.3. L'observation microscopique des lames

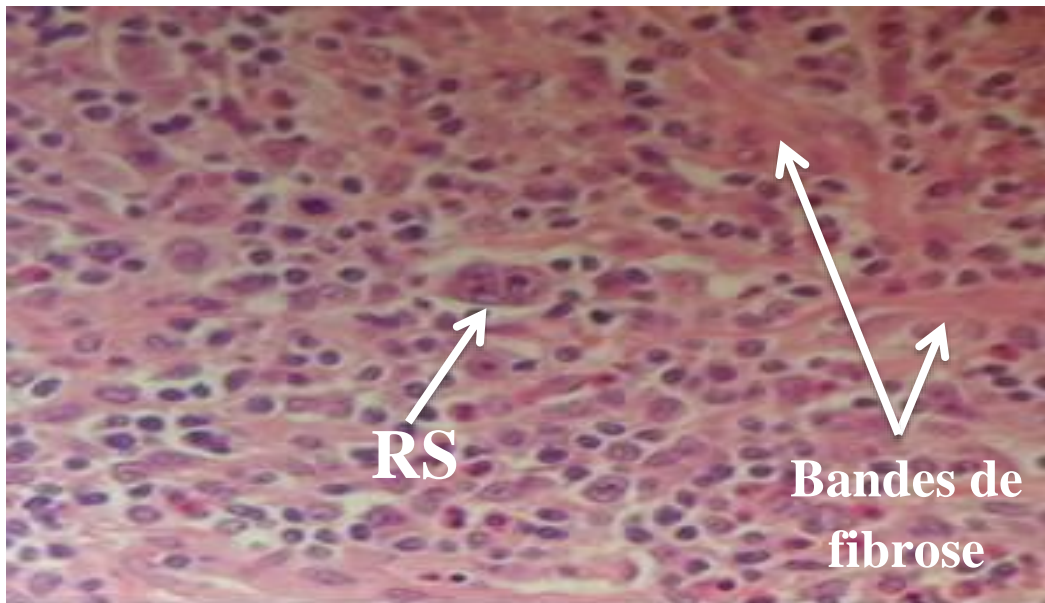


Figure. 1 : LHC-SN : une structure nodulaire, de larges bandes de fibrose et présence des cellules de RS(X400).

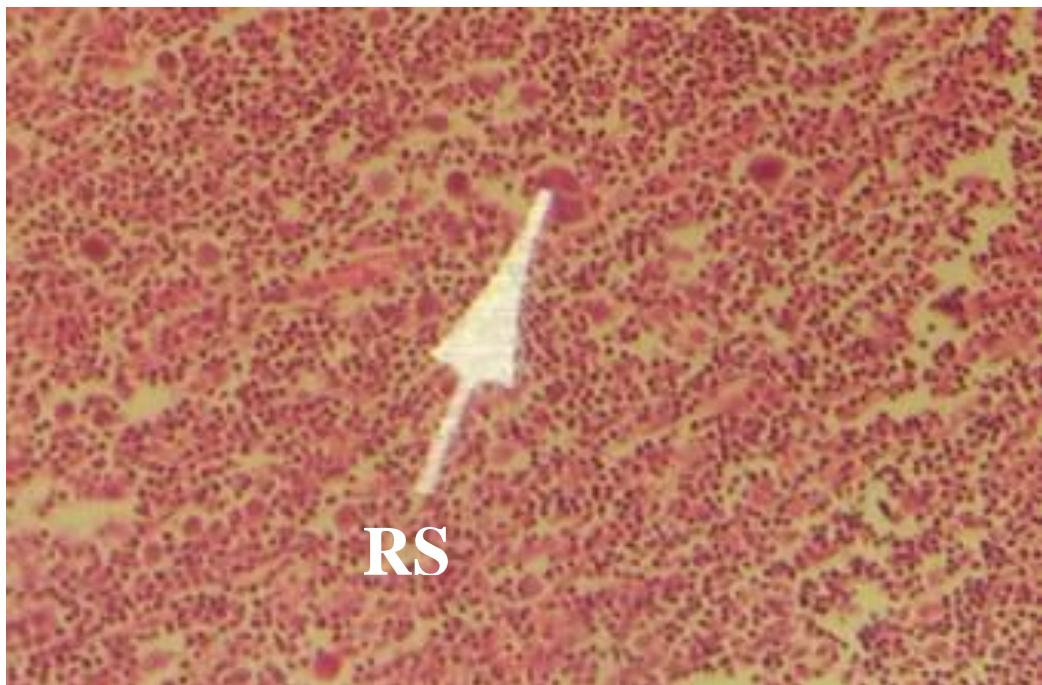


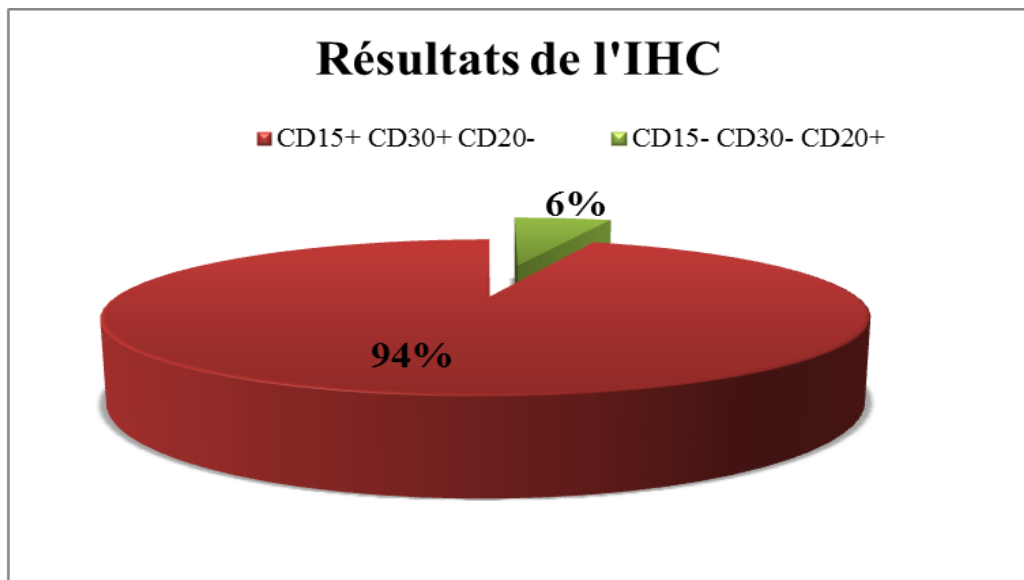
Figure. 2 : LHC-CM : présence de cellules de RS sur un fond lymphocytaire, absence de fibrose (X200).

III. L'IMMUNOHISTOCHEMIE (IHC)

III.1. Répartition de l'échantillon selon le résultat de l'IHC

Tableau. 14 : Répartition de l'échantillon selon le résultat de l'IHC.

Résultats	CD15+, CD30+, CD20-	CD15-, CD30-, CD20+
Nb de cas	17	01



Graphique. 13: Graphique en secteurs éclatés montrant la répartition de l'échantillon selon le résultat de l'IHC.

Les résultats de l'IHC nous montre que :

- ✓ 17 malades ont un immunomarquage positif du CD 30 et CD15 (94%) ce qui indique la présence des cellules de RS donc ces malades sont atteints du LH classique.
- ✓ 01 malade a un immunomarquage positif du CD 20 (06%) ce qui indique la présence des cellules LP donc ce malade est atteint du LHNPL.
- ✓ Les résultats de l'IHC de 12 patients n'étaient pas mentionnés.

III.2. Observation microscopique des résultats de l'immunomarquage

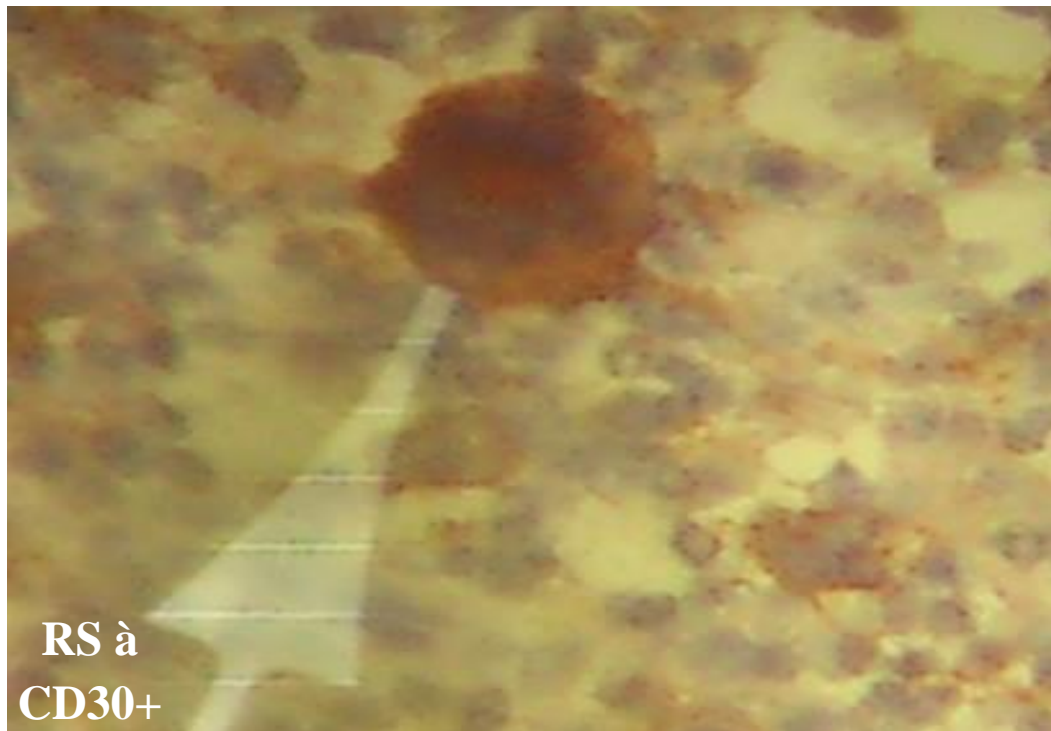


Figure. 1 : Immunomarquage positif du CD30 de la cellule RS (X400).

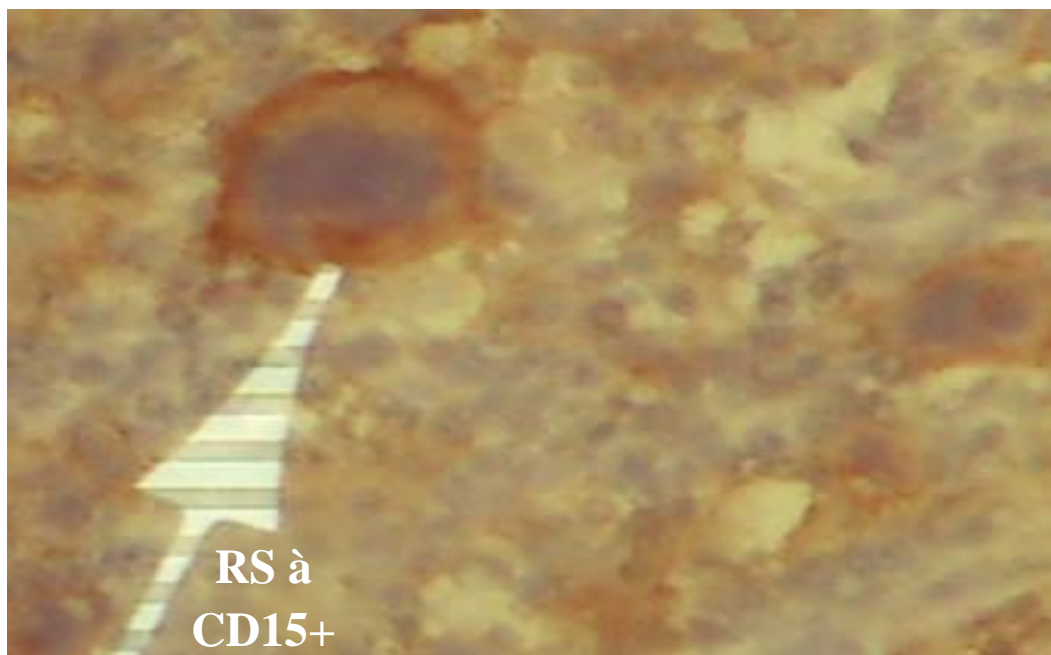


Figure. 2 : immunomarquage positif du CD15 de la cellule RS (X400).

DISCUSSION DES RESULTATS

Le LH est une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois extension dans des sites extra-ganglionnaires.

La maladie de Hodgkin occupe dans notre pays une place importante comparativement à nos voisins Marocains et Tunisiens. L'incidence brute de cette maladie est certainement sous-estimée par rapport à la réalité de terrain [109]. En 2006, la proportion des lymphomes hodgkiniens, comptabilisés dans les séries des services d'hématologie en Algérie, se situait aux alentours de 0,7 pour 100 000 hbts. En 2014, l'incidence a atteint 1,8 pour 100 000 habitants [110].

❖ La population échantillonnée est constituée de 30 malades qui ont été hospitalisé entre 2009 et 2015, l'année 2010 a enregistré l'hospitalisation d'un seul malade, ce qui nous indique que cette pathologie est rare.

❖ Ces malades proviennent de différentes wilayas d'Algérie dont la plupart sont originaires de l'est. La wilaya de Mila vient en premier avec 16,66%, suivie par la wilaya de Constantine avec 13,33%.

Selon l'étude épidémiologique nationale de (MT Abad., *et al*) [36] réalisée entre (2008-2012) au niveau de 22 CHU (services hématologie), la plupart des cas atteints d'un LH proviennent du centre (représentant 36% de la population étudiée) et de l'est (représentant 30%). Selon cette étude la wilaya de Constantine a marqué 167 cas au niveau du CHU occupant ainsi la 6^e position et 25 cas au niveau de l'HMRUC occupant ainsi la 18^e position.

En comparant nos résultats avec les résultats de cette étude, on constate que la région de Constantine est parmi les wilayas qui enregistrent un nombre important de malades atteints du LH.

❖ Des études [12] ont montré que le LH touche les hommes plus que les femmes avec un sexe ratio de 1.5.

Nos résultats viennent confirmer ces études puisque parmi les 30 malades on a 53% de la population d'étude sont des hommes avec un sexe ratio 1,15. Cette prédominance masculine peut être expliquée par plusieurs facteurs:

- **La notion du tabagisme** : des études [80] ont constaté que le tabagisme était associé à un risque accru de LH. La fumée du tabac peut avoir un impact sur la pathogenèse du LH à travers son association avec l'immunosuppression, d'autant plus qu'il peut conduire à la réactivation de l'infection à l'EBV de phase latente [80].

- **La consommation d'alcool** : l'alcool pourrait influencer la lymphomagenèse par ses effets immunosuppresseurs modérés [80].

- **L'exposition aux rayons UV** : Une grande étude a détecté une association entre le risque de LH et l'exposition aux rayons ultraviolets (UV), estimée par les bains de soleil, histoire de coups de soleil, vacances soleil à l'étranger, et des visites de solarium. L'association entre l'exposition aux rayons UV et le risque de LH peuvent être une conséquence de l'activation d'une production antiproliférative de vitamine D par les rayons UV, une immunomodulation par les cellules Treg (*T régulatrices*) (induites par le rayonnement UV, ou le déclenchement de la réponse aux dommages de l'ADN par rayonnement UV [80].

❖ Les recherches de (Correa, P., O'Conor, GT. 1971) [12] ont montré que l'incidence du LH est plus élevée au sein de deux groupes d'âge, le premier étant entre 15 et 30 ans et le second au-delà de 60 ans. En Algérie, l'étude nationale de (MT Abad., *et al*) [109, 36] montre l'existence de deux pics de fréquence, le premier chez les personnes âgées de 14 à 16 ans, le deuxième chez les personnes âgées de 17 à 27 ans.

Nos résultats révèlent que le LH est fréquent chez la population âgée de 20 à 29 ans avec 63,33% et la population âgée de 30 à 39 ans avec 20%. Nos résultats sont en accord avec les résultats cités ci-dessus du fait que le LH est fréquent chez les jeunes adultes.

Le fait que les jeunes adultes sont les plus touchés par cette maladie peut être dû à plusieurs causes qui favorisent l'infection par l'EBV [80] :

- La classe sociale, le *statut socio-économique* (SSE) et le niveau d'instruction, ce qui suggère que les conditions environnementales réglementent l'exposition aux infections et le risque d'avoir cette maladie [80].

- Le rôle que joue la mère instruite dans la protection de ses enfants contre les agents infectieux qui peuvent favoriser l'apparition du LH [80].
- Le risque relatif de voir apparaître une maladie de Hodgkin après une infection par l'EBV sérologiquement documentée chez des patients ayant eu une mononucléose infectieuse sérologiquement prouvée entre 1940 et 1969 [2, 80].

❖ Les études [2, 21] ont montré que le symptôme révélateur de la maladie de Hodgkin est la présence d'une hypertrophie ganglionnaire indolore qui peut prendre plusieurs formes : forme cutanéoganglionnaire (en particulier les ganglions de la région du cou, moins souvent les ganglions axillaires/inguinaux, 70 % des patients), forme médiastinale (10 % des patients), forme abdominale (5 % des patients). Et selon l'étude nationale [36] les ADP cervicales sont apparues chez 71% des cas, suivies par les ADP médiastinales axillaires abdominales et inguinales avec (13,4%, 6,8%, 3,1% et 5,2%) successivement.

Les résultats que nous avons obtenus montrent que les ADP cervicales (70%) et médiastinales (60%) sont les plus fréquentes. Les ADP sus-claviculaires, axillaires et abdominales représentent (40%, 36,66% et 20%) successivement. Les ADP inguinales sont les moins fréquentes, sont présentes chez 16,66% des patients.

Nos résultats, confirment que les ADP cervicales et médiastinales sont les ADP qui surviennent plus fréquemment et qui interviennent dans la révélation du LH.

❖ La répartition selon les signes cliniques les plus fréquents nous montre que l'amaigrissement est constaté chez 63,33% des patients. Les patients qui développent des sueurs nocturnes représentent 50%. Les patients qui ont développé une fièvre représentent 36,66% et ceux qui développent des prurits représentent 20% seulement. On remarque que 30% des patients avaient un état conservé.

D'après les résultats de la répartition détaillée on a remarqué que 23,33% des cas développent les 03 signes les plus fréquents: Fièvre, sueurs et amaigrissement. 10% des cas ont développés les 04 signes ensemble : Fièvre, sueur, amaigrissement et prurits.

Donc l'amaigrissement, les sueurs nocturnes et la fièvre sont les signes les plus observés chez les patients atteints du LH. Les prurits présentent le signe le moins observé.

L'apparition de ces symptômes est liée 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 [67].

❖ En ce qui concerne les signes de compression, 31% des patients ont développé une toux sèche. On a remarqué l'apparition de dyspnée chez 20% des patients et le développement des douleurs : thoraciques, osseuses et abdominales chez (03%, 03% et 02%) des patients successivement. Une splénomégalie est observée chez 10% des cas.

On remarque des manifestations diverses, en fonction de la localisation de l'ADP: Un gonflement des ganglions lymphatiques dans l'espace situé entre les deux poumons (médiastin) peut engendrer des symptômes comme par exemple une sensation d'oppression ou de la douleur dans la région du sternum (gêne thoracique), toux sèche, dyspnée, si la localisation est abdominale, on remarque : des difficultés de déglutition, ballonnements et des douleurs abdominales [111].

❖ Selon l'étude épidémiologique nationale (2008-2012) [36], la répartition selon le stade a révélé la prédominance du stade II avec 37,8%, suivi par les stades : IV (31,5%), III (21,5%) et le stade I (9,2%).

Nos résultats montrent une prédominance du stade II et IV avec 33,33% pour chacun. 16,66% des cas sont en stade I et 13,33% des cas sont en stade III. La plus part des cas (soit : 63%) développent les signes cliniques dans tous les stades, ce qui est indiqué par la lettre « B ».

Nos résultats sont en accord avec les résultats de l'étude nationale, on observe que les stades les plus fréquents sont II et IV. Le développement des signes cliniques chez 63% des cas prouve qu'ils présentent une caractéristique importante qui aide à la découverte de cette pathologie.

❖ Le bilan biologique dans le cas du LH recherche des facteurs pronostiques tels qu'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie [21].

On observe d'après les résultats de l'examen biologique (hémogramme ou FNS) que : 57% des patients présentent une hyperleucocytose (taux élevé des GB). 93% des cas présentent une lymphopénie (diminution dans le nombre des LY), et 63% des cas présentent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (augmentation dans le taux des PNN).

Dès la mise au point de techniques permettant de quantifier les populations lymphocytaires dans le sang périphérique, il a été montré que les patients atteints d'un LH présentent fréquemment une lymphopénie périphérique et que celle-ci était plus fréquente chez les patients ayant un stade avancé de la maladie [112, 113].

Les lymphopénies chez les patients atteints de LH étaient fréquentes et touchaient plus précocement et plus souvent la lignée B. La lymphopénie pourrait résulter d'un défaut de production médullaire (ontogénèse), d'une redistribution entre le sang et les tissus lymphoïdes secondaires ou d'un excès de mort cellulaire [101].

Différents facteurs solubles produits par les cellules RS et/ ou par l'infiltrat réactionnel peuvent agir sur l'ontogénie B. Parmi eux, l'IL-7 est sécrétée par les cellules de RS et son taux sérique est fréquemment augmenté chez les patients. Son récepteur, IL-7R, est exprimé par les progéniteurs communs lymphoïdes [114]. Il a été montré que l'IL-7 peut sensibiliser les lymphocytes B à la mort induite par l'engagement du récepteur Fas/CD95 dès les stades précoces de la lymphopoïèse B [114]. Un taux élevé d'IL-7 pourrait ainsi freiner la lymphopoïèse B.

Tout néoplasie peut s'accompagner d'un syndrome inflammatoire. Cependant, il faut souligner l'importance de l'inflammation dans le cancer du rein et les lymphomes hodgkiniens ou non hodgkiniens. L'hyperleucocytose à type de PNN résulte de l'action de l'IL1 sur les précurseurs granuleux médullaires [115].

❖ Les résultats de l'étude anatomopathologique révèlent la nécessité de réaliser une biopsie exérèse pour confirmer le diagnostic de la maladie et préciser le type histologique. On a remarqué d'après les résultats obtenus que 54% des cas ont bénéficié d'une biopsie ganglionnaire. 13% des cas ont bénéficié d'une biopsie médullaire. 23% des cas ont bénéficié d'une biopsie ganglionnaire et médullaire.

❖ Selon la classification histologique de Lukes-Rey, le LH est subdivisé en 04 types histologiques où on remarque la prédominance du type scléro-nodulaire avec : 60-80% des cas, suivi par le type à cellularité mixte avec : 15-30% puis les deux types : riche en lymphocytes (ou à prédominance lymphocytaire) et à déplétion lymphocytaire avec : 05% et <01% successivement [22, 5].

Nos résultats montrent une prédominance du type scléro nodulaire avec 66,66%, ce qui indique qu'il est le type le plus fréquent. Le type : à cellularité mixte représente 10% de l'ensemble des cas et le type à prédominance lymphocytaire représente 6,66% des cas. Aucun cas avec une forme à déplétion lymphocytaire n'a été enregistré. Donc nos résultats sont en accord avec la littérature.

❖ Les résultats de l'IHC, nous montre un immunomarquage positif du CD15 et CD30 chez 94% des patients ayant bénéficié d'un examen immunohistochimique ce qui prouve la présence des cellules tumorales de Reed Sternberg (RS) et confirme le diagnostic du LHc chez ces malades. L'immunomarquage positif du CD20 est observé chez un seul malade (6%), ce qui confirme la présence des cellules LP et l'atteinte de ce malade par le LHNPL.

Ces résultats rejoignent ceux de la littérature [1] qui indiquent la rareté du LHNPL (5%) par rapport au LHc.

CONCLUSION

Les données présentées dans ce travail nous montrent que le LH est une pathologie rare, elle est caractérisée par la présence de cellules malignes géantes : les cellules de Reed-Sternberg (RS). Son diagnostic doit être évoqué devant : des ADP superficielles persistantes (dont les ADP cervicales sont les plus fréquentes), des ADP profondes médiastinales révélées fortuitement ou par une toux sèche et persistante, dyspnée ou des douleurs (thoraciques, osseuses ou abdominales); des signes généraux (amaigrissement, sueurs nocturnes profuses, fièvre et dans de rares cas des prurits inexplicables); et un syndrome inflammatoire biologique, persistant et marqué (hyperleucocytose, augmentation dans le taux des PNN, lymphopénie).

L'étude clinique, anatomopathologique et immunohistochimique de cette maladie confirme son diagnostic en suivant l'extension de cette maladie, en précisant sa localisation, sa stadification, son type histologique et en prouvant la présence des cellules tumorales, ce qui détermine son traitement basé sur une polychimiothérapie accompagnée d'une radiothérapie pour les stades localisés.

Notre échantillon est réduit pour pouvoir émettre à partir de celui-ci une statistique significative, cependant nous avons trouvé des similitudes entre nos résultats et ceux de la littérature.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

[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] Jaffe, ES., Harris, NL., Stein, H., Vardiman, JW (eds). (2002). World Health Organization classification of tumours : Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. *Ann Oncol* ; **13 (3)**: 490-491. Lyon, France: *IARCpress*. 352p

[4] Stein, H., Delsol, G., Pileri, S., Said, G. (2001). Classical Hodgkin lymphoma. In : WHO classification of tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues. Washington: *IARCpress*; 244-253.

[5] Gaulard, P., Brousse, N. (2004). Classical Hodgkin's lymphoma: biology and grey zones. *Ann Pathol* ; **24 (04)**: 330-48.

[6] Diebold, J., Jungman, P., Molina, T. (1995). Recent advance in Hodgkin's disease. *Curr Diag Pathol* ; **2**: 153- 162.

[7] Gaulard, P., Brousse, N. (2002). Lymphomes hodgkiniens et formes frontières. *Hématologie*; **8**: 61-73.

[8] Bouabdallah, R., Gastaut, J.A. Maladie de Hodgkin. PP:317-324.

[9] 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.

[10] Ghaouti Merieme. (2014). Le lymphome de hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paraganulome hodgkinien de Poppema et Lennert: à propos de 105 cas du chu de bordeaux. Université sidi Mohammed ben Abdellah, Faculté de médecine et de pharmacie- Fès. Page 05.

(scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/memoires/e_memoires/63-14.pdf).

[11] Laila Hamdi. (2013). Recherche de facteurs de risque immunologiques associés au lymphome hodgkinien de l'enfant. Université Paris Sud – Paris : *HAL Id* ; **10-36P**.

[12] Correa, P., O'Conor, GT. (1971). Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer*; **8**:192–201.

[13] Talbi, F., Belakehal, SE., Mansour, H., Rahali, MC., Sahraoui, L., Djouadi, K., Kacimi, M., Mekki., Ardjoun, FZ. Résultats thérapeutiques des stades avancés de la maladie de Hodgkin.

(www.hematologie-dz.com/online/uploads/sahts-2014/h1/C8-Talbi.pptx).

[14] Andriko, JA., Aguilera, NS., Nandedkar, MA., Abbondanzo, SL. (1997). Childhood Hodgkin's disease in the United States: an analysis of histologic subtypes and association with Epstein-Barr virus. *Mod Pathol*; **10(4)**: 366-71.

[15] Les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens- Ligue suisse contre le cancer, Berne, 2^e édition. Revue et corrigée ©2010, 2006. Info@liguecancer.ch

[16] Alexandre, J., et al. (2009). 25-Lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens. *Le tout en un, révisions IFSI* ; 100-105.

[17] Elfatemi, H., Znati, K., Chbani, L., Harmouch, T., Bennis, S., Amarti, A. (2006). Les lymphomes : aspects histologiques et immunohistochimiques expérience du service d'Anatomie Pathologique, CHU Hassan II de Fès : à propos de 93 cas. *Ann Pathol* ; **26**: 1S135-1S164.

- [18] brochure-Ih-Comprendre le lymphome hodgkinien. France Lymphome Espoir. www.francelymphomespoir.fr.
- [19] Cours : Tumeurs non épithéliales- collège français des pathologistes (CoPath). (2011-2012). campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_11/site/.../cours.pdf
- [20] healthcurecenter.com/wp-content/uploads/2015/06/cancerrrr.jpg (Visual Art : 2013 the University of Texas MD Anderson Cancer Center).
- [21] Mertelsmann, R., Engelhardt, M., Berger, DP. (2011). Précis d'hématologie et d'oncologie, Section 7 : Hémopathies malignes. Verlag France, Paris : *Springer*; **464-483P**.
- [22] Fermé, C., Reman, O. (2011). Lymphome de Hodgkin de l'adulte. *EMC-Hématologie* ; 1-17.
- [23] Küppers, R., Schwering, I., Bräuninger, A., Rajewsky, K., Hansmann, ML. (2002). Biology of Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* ; **13**:11-8.
- [24] Gandhi, MK., Tellam, JT., Khanna, R., Brit, J. (2004). Epstein-Barr virus-associated Hodgkin's lymphoma. *Haematol*; **125**: 267-281.
- [25] www.scienceofcd30.com/-img/reed-sternberg450.jpg.
- [26] Les lymphomes, Dr. Djenfi. (2007). **36P**.
(www.aurespneumo.com/doc/comm/pdf/08%20lymphomes.pdf).
- [27]<https://www.pinterest.com/pin/345440233891159860/>
(<https://www.mdanderson.org/patient-and-cancer-information/cancer-information/cancer-types/hodgkins-lymphoma/hodgkins-full-jpg>)
- [28] Ananya, M., Mandal, DM. Histoire de Lymphome Hodgkinien. Révisé par : Sortie
Robertson, BSC.
([www.news-medical.net/health/Hodgkins-Lymphoma-History-\(French\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Hodgkins-Lymphoma-History-(French).aspx)).

[29] <https://letamendi.wordpress.com/2013/08/> ou : www.kcl.ac.uk/gordon/about/people.aspx

[30] www.scaifestudygroup.org.uk/node/424.

[31] Rosenfeld, L. (1986). Thomas Hodgkin (1798-1866): morbid anatomist and social activist. *Bull NY Acad Med*; **62**:193-205.

[32] Boblewende Sakande. (1994). Etude histopathologique, immunohistochimique et pronostique de la maladie de Hodgkin. Suivie rétrospectif de 82 cas. Université de REIMS, Faculté de médecine de REIMS. **03 P.**

[33] Allavena, C. (1988). Les séquelles des traitements de la maladie de Hodgkin chez l'adulte. Thèse Docteur en Médecine Interne des Hôpitaux de Nancy, **21** :104.

[34] Maynadié, M., Janoray-Manivet, I., Monnereau, A., Delafosse, P., Troussard, X. (2008). Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005 - Maladie de Hodgkin. INVS.

(http://www.invs.sante.fr/surveillance/cancers/estimations_cancers/default.htm).

[35] Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., et al. (2013). GLOBOCAN 2012 **v1.0**, cancer incidence and mortality worldwide. In: *IARC CancerBase No 11*.

(<http://globocan.iarc.fr>. Accessed on day/month/year. International Agency for Research on Cancer).

[36] Abad, MT., et al. Epidémiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie (Période : 2008-2012).

[37] Hodgkin disease (2014). American Cancer Society. (www.cancer.org) Page 05.

[38] Remontet, L., Estève, J., Bouvier, AM., Grosclaude, P., Launoy, G., Menegoz, F., et al. (2003). Cancer incidence and mortality in France over the period 1978-2000. *Rev Epidemiol Santé Publique*; **51**: 3-0.

- [39] http://www.cancer.gov/types/lymphoma/patient/adult-hodgkin-treatment-pdq#section/_26
- [40] Hors, J., Steinberg, G., Andrieu, JM., et al. (1980). HLA genotypes in familial Hodgkin's disease: excess of HLA-identical affected sibs. *Europ J Cancer*; **16**: 809-815.
- [41] Kalidi, I., Masset, M., Gony, J., et al. (1989). MHC related genetic susceptibility to Hodgkin's disease. *Nouv Rev Franc Hematol* ; **31** :149-152.
- [42] Mckinney, PA., Alexander, FE., Roberts, BE., et al. (1990). Yorkshire case control study of leukaemias and lymphomas. Parallel multivariate analyses of seven diseases categories. *Leukemia and Lymphoma*; **2**: 67-80.
- [43] Niens, M., Jarrett, RF., Hepkema, B., Nolte, IM., Diepstra, A., Platteel, M., Kouprie, N., Delury, CP., Gallagher, A., Visser, L., Poppema, S., Meerman, GJ., van den Berg, A. (2007). HLA-A*02 is associated with a reduced risk and HLA-A*01 with an increased risk of developing EBV+ Hodgkin lymphoma. *Blood. Nov 1*; **110(9)**: 3310-5.
- [44] Urayama, KY., Jarrett, RF., Hjalgrim, H., Diepstra, A., Kamatani, Y., Chabrier, A., et al. (2012). Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma and Epstein-Barr virus status-defined subgroups. *J Natl Cancer Inst* ; **104(3)**: 240-53.
- [45] Andrieu, JM., Asselain, B., Teillet, F. (1979a). Localisations initiales, sexe et âge dans la maladie de Hodgkin. Actualités Hématologiques, 13ème série. Paris : *In Bernard J éd*; 7-19.
- [46] Andrieu, JM., Weh, HJ., Teillet, F., et al. (1979b). Axillary Hodgkin's disease in manual workers. *Acta Haematol* ; **62** : 176-177.
- [47] Merk, K., Björkholm, M., Tullgren, O., et al. (1990). Immune deficiency in family members of patients with Hodgkin's disease. *Cancer* ; **66** :1938-1943.
- [48] Slivnick, DJ., Nawrocki, JF., Fisher, RI. (1989). Immunology and cellular biology of Hodgkin's disease. *Hematol /Oncol Clin N Amer* ; **3** : 205-220.

- [49] Brousset, P., Chittal, S., Schlaifer, D., et al. (1991). Detection of Epstein-Barr Virus messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease by in situ hybridation with biotinylated probes on specially processed modified acetone methyl benzoate xylene (ModAMeX) sections. *Blood* ; **77**: 1781-1786.
- [50] Lardelli, P., Del Moral, RG. (1990). Clonal Epstein-Barr virus genome in Hodgkin's and non Hodgkin's lymphoma. *Blood* ; **75** : 1589- 1590.
- [51] Mueller, NE., Evans, A., Harris, L., et al. (1989). Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus: altered antibody pattern before diagnosis. *N EnglJMed*; **320**: 689-695.
- [52] Mueller, NE. (1991). An epidemiologist's point of view of the new molecular biology findings in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* ; **2 (suppl.2)** : 23-28.
- [53] Pallesen, G., Hamilton-Dutoit, SJ., Rowe, M., et al. (1991). Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. *Lancet* ; **337**: 320-322.
- [54] Stein, H., Herbst, H., Anagnostopoulos, I., et al. (1991). The nature of Hodgkin and Reed-Sternberg cells, their association with EBV, and their relationship to anaplastic large-cell lymphoma. *Ann Oncol* ; **2(suppl.2)** : 33-38.
- [55] Uhara, H., Sato, Y., Mukai, K., et al. (1990). Detection of Epstein-Barr virus DNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease using polymerase chain reaction and in situ Hybridization. *Jpn J Cancer Res* ; **81**: 272-278.
- [56] Weiss, LM., Movahed, LA., Warnke, RA., et al. (1989). Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* ; **320** :502-506.
- [57] Lesser, J., Dormont, D., Tourani, JM., et al. (1987). Particules d'aspect viral et activité transcriptase inverse dans des cultures cellulaires dérivées de biopsies ganglionnaires de maladie de Hodgkin. *CR Acad Sci Paris* ; **305 (III)** : 295-300.

- [58] Olsson, L., Behnke, O. (1988). Emergence of a retrovirus in a cloned cell line established from a lesion of Hodgkin's disease. *Hematol Oncol* ; **6**: 213-222.
- [59] Roithmann, S., Desablens, B., Dumon, J., et al. (1990). HIV-associated Hodgkin's disease (HIV-HD) clinical outcome. The experience of the French registry of HIV-associated tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* ; **116(Suppl, part II)** : 900-900 (Abstract).
- [60] Uccini, S., Monardo, F., Stoppacciaro, A., et al. (1990). High frequency of Epstein-Barr virus genome detection in Hodgkin's disease of HIV-positive patients. *Int J Cancer* ; **46**: 581-585.
- [61] Nasri Siham. (2008). Les aspects anatomopathologiques et immunohistochimiques de la maladie de HODGKIN. Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès. 1-94P.
(<http://scolarite.fmp-usmba.ac.ma/cdim/mediatheque/theses/theses08.php>).
- [62] Rickinson, AB., Kieff, E. (2001). Epstein-Barr virus. *Fields Virology*, (eds Knipe D M Howley PM) (Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia.) p2511-2574.
- [63] Niedobitek, G., Kremmer, E., Hebst, H., Whitehead, L., Dawson, CW., Niedobitek, E., et al. (1997). Immunohistochemical detection of the Epstein-Barr virus encoded latent membrane protein 2A in Hodgkin's disease and infectious mononucleosis. *Blood*; **90**:1664-72.
- [64] Géraldine Salmeron, Physiopathogénie du lymphome Hodgkinien. Service d'Onco-Hématologie adulte. Saint-Louis. Page 24.
(ddata.over-blog.com/xxxxyyy/2/48/87/07/SFH/SFH2009/salmeron.pdf)
- [65] <http://www.vohoo.net/photos/26122014162806.PNG>.
- [66] <http://liams.centerblog.net/6548484-adenopathie-cervicale-maligne-en-apparence-primitive-amap>
- [67] Pr. Berthou. Maladie de Hodgkin (Item 164). (2006). C40 ECN.
(pedro.weiss.free.fr/telechargement/3emeANNEE/fichiers-IFSI/.../hodgkin.pdf)

[68] Diebold, J., Audouin, J. (1989). Maladie de Hodgkin. Une ou plusieurs maladies? *Ann Path* ; **9** : 84-91.

[69] Dr. CSBR. Prasad, M.D. (2015). Lymphomas-Hodgkin's disease. <http://fr.slideshare.net/csbrprasad/lymphomas-2hd>.

[70] Hans Knecht., Silke Brüderlein., Sabine Mai., Peter Möller., Bassem Sawan. (2010). 3D structural and functional characterization of the transition from Hodgkin to Reed-Sternberg cells. *Annals of Anatomy* ; **192** :302–308.

[71] Principe d'anatomie et de physiologie (Tortora). (2007). Paris : *De Boeck* ; **874-876P**.

[72] La maladie de Hodgkin- Fondation contre le cancer. **04P**.
(info@fondationcontrecancer.be) (www.fondationcontrecancer.be).

[73] Elaine N. Marieb. (2008). Biologie humaine (principe d'anatomie et de physiologie). France : *Pearson Education* (8^{ème} édition) ; **430-432P**.

[74] Pr. Jean-François Nicolas. (2005). IMMUNOLOGIE MEDICALE DC1-UFR. Chapitre I : Le système lymphatique. Lyon-Sud (Tiré de l'ouvrage : Anatomie et physiologie humaine, Elaine M. Marieb), *Pearson Education*.

[75] Theml, H., Diem, H., Haferlach, T. (2004). Color Atlas of Hematology (Practical Microscopic and Clinical Diagnosis). *Thieme* ; (2nd edition) :**177P**.

[76] Swerdlow, SH., Campo, E., Harris, NL., Jaffe, ES., Pileri, SA., Stein, H., et al. (2008). WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: *IARC*.

[77] Marafioti, T., Hummel, M., Anagnostopoulos, I., Foss, HD., Falinini, B., Delsol, G., et al. (1997). Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. *N Engl J Med*; **337**:453-8.

- [78] Stein, H., Marafioti, T., Foss, HD., Laumen, H., Hummel, M., Anagnostopoulos, I., et al. (2001). Down-regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood*; **97**:496-501.
- [79] Poppema, S., Delsol, G., Pileri, SA., Stein, H., Swerdlow, SH., Warnke, RA., et al. (2008). Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: *IARC*.
- [80] Andreas Engert., Anas Younes (eds). (2015). Hematologic Malignancies- Hodgkin Lymphoma, A comprehensive Overview (second edition). *Springer International Publishing* ; **1-437P**.
- [81] <http://mmmmoa.skyrock.com/2277991723-Lymphomes-malins.html>
- [82] http://wiki.side-sante.fr/doku.php?id=sides:ref-trans:imagerie:item_316:start
- [83] http://www.docteurcllic.com/galerie-photos/image_5363_m.jpg
http://www.cmlsociety.org/files/images/fr/bone_marrow.jpg
- [84] Lister, TA., Crowther, D., Sutcliffe, SB., Glatstein, E., Canellos, GP., Young, RC., et al. (1989). Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. *J Clin Onol*; **7**: 1630-6.
- [85] Drouet, F., Cahu, X., Pointreau, Y., Denis, F., Mahé, MA. (2010). Lymphome de Hodgkin. *Cancer/Radiothérapie* ; 14 Suppl. **1** :S198–S209.
- [86] Delabie, J., Tierens, A., Wu, G., Weisenburger, DD., Chan, WC. (1994). Lymphocyte predominance Hodgkin's disease: lineage and clonality determination using a single-cell assay. *Blood*; **84**: 3291-8.

- [87] Kuppers, R., Hansmann, ML., Rajewsky, K. (1998). Clonality and germinal centre B-cell derivation of Hodgkin/Reed- Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* ; **9 (suppl. 5)** : S17-20.
- [88] Kuppers, R., Rajewsky, K. (1998). The origin of Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease. *Annu Rev Immunol*; **16** : 471-93.
- [89] Garban, F., Zelek, L., Sotto, JJ. (2001). Lymphomes Non Hodgkiniens L'Essentiel (Lymphome non hodgkinien1.ppt) Lymphomes malins non hodgkiniens dans «Guide pratique des hémopathies malignes». *MMI Ed* ; 65-70.
- [90] Schmitz, R., Stanelle, J., Hansmann, ML., Küppers, R. (2009). Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol*; **4**: 151-74.
- [91] Kanzler, H., Kuppers, R., Hansmann, ML., Rajewski, K. (1996). Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumour clone derived from crippled germinal center B cells. *J Exp Med*; **184** : 1495-1505.
- [92] Küppers, R. (2009). Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 491-6.
- [93] Wanatanabe, K., Yamashita, Y., Nakayama, A., Hasegawa, Y., Kojima, H., Nagasawa, T., et al. (2000). Varied B-cell immunophenotypes of Hodgkin/Reed-Sternberg cells in classic Hodgkin's disease. *Histopathology*; **36**: 353–61.
- [94] Roland Schmitz., Jens Stanelle., Martin-Leo Hansmann., and Ralf Kuppers. (2009). Pathogenesis of Classical and Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma. *Annu.Rev.Pathol.Mech.Dis*; **4**: 151-174.
(www.annualreviews.org by University of Sussex on 10/01/12. For personal use only).

- [95] Weber-Matthiesen, K., Deerberg, J., Poetsch, M., Grote, W., Schlegelberger, B. (1995). Numerical chromosome aberrations are present within the CD30 + Hodgkin and Reed-Sternberg cells in 100% of analyzed cases of Hodgkin's disease. *Blood* ; **86** : 1464-8.
- [96] Re, D., Starostik, P., Massoudi, N., Staratschek-Jox, A., Dries, V., Thomas, RK., et al. (2003). Allelic losses on chromosome 6q25 in Hodgkin and Reed Sternberg cells. *Cancer Res*; **63** : 2606-9.
- [97] Barth, TF., Martin-Subero, JI., Joos, S., Menz, CK., Hasel, C., Mechttersheimer, G., et al. (2003). Gains of 2p involving the REL locus correlate with nuclear c-Rel protein accumulation in neoplastic cells of classical Hodgkin lymphoma. *Blood*; **101** : 3681-6.
- [98] Joos, S., Kupper, M., Ohl, S., von Bonin, F., Mechttersheimer, G., Bentz, M., et al. (2000). Genomic imbalances including amplification of the tyrosine kinase gene JAK2 in CD30+ Hodgkin cells. *Cancer Res* ; **60** : 549- 52.
- [99] Lamant, L., Meggetto, E., Al Saati, T., Brugieres, L., Bressac de Paillerets, B., Dastugue, N., et al. (1996). High incidence of the t (2; 5) (p 23; q 35) translocation in anaplastic large cell lymphoma and its lack of detection in Hodgkin's disease. Comparison of cytogenetic analysis, reverse transcriptase-polymerase chain reaction and P80 immunostaining. *Blood* ; **87** : 284-91.
- [100] Schwering, I., Brauninger, A., Klein, U., Jungnikel, B., Tinguely, M., Diehle, V., et al. (2003). Loss of the B-lineage-specific gene expression program in Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood*; **101**: 1505-12.
- [101] Hinz, M., Loser, P., Mathas, S., Krappmann, D., Dorken, B., and Scheidereit, C. (2001). Constitutive NFkappaB maintains high expression of a characteristic gene network, including CD40, CD86, and a set of antiapoptotic genes in Hodgkin/Reed-Sternberg cells. *Blood* ; **97(9)**: 2798-807.

[102] Donatella Aldinucci., Marta Celegato., Naike Casagrande. (2015). Microenvironmental interactions in classical Hodgkin lymphoma and their role in promoting tumor growth, immune escape and drug resistance. *Cancer Letters* ; Volume 378, Issue 1.

[103] Skinnider, B., Mak, T. (2002). The role of cytokines in classical Hodgkin Lymphoma. *Blood*; **99**: 4283–97.

[104] Skinnider, B., Elia, A., Gascoyne, R., Trumper, L., Von Bonin, F., Kapp, U., et al. (2001). Interleukin 13 and interleukin 13 receptor are frequently expressed by Hodgkin and Reed-Sternberg cells of Hodgkin lymphoma. *Blood*; **97**: 250–5.

[105] Pikarsky, E., Porat, RM., Stein, I., Abramovitch, R., Amit, S., Kasem, S., Gutkovich-Pyest, E., Urieli-Shoval, S., Galun, E., and Ben-Neriah, Y. (2004). NFkappaB functions as a tumour promoter in inflammation-associated cancer. *Nature* ; **431(7007)** : 461-6.

[106] Aldinucci, D., Lorenzon, D., Cattaruzza, L., Pinto, A., Gloghini, A., Carbone, A., and Colombatti, A. (2008). Expression of CCR5 receptors on Reed-Sternberg cells and Hodgkin lymphoma cell lines: involvement of CCL5/Rantes in tumor cell growth and microenvironmental interactions. *Int J Cancer* ; **122(4)** : 769-76.

[107] Herbst, H., Foss, HD., Samol, J., Araujo, I., Klotzbach, H., Krause, H., Agathangelou, A., Niedobitek, G., and Stein, H. (1996). Frequent expression of interleukin-10 by Epstein-Barr virusharboring tumor cells of Hodgkin's disease. *Blood* ; **87(7)** : 2918-29.

[108] Gabarre, J. (1998). Maladie de hodgkin. *AKOS Encyclopédie pédiatrique de médecine 4-0170 (Traité de Médecine)*.

[109] Revue Algérienne d'Hématologie (RAH N001- MT Abad page 10). (http://www.hematologie-dz.com/download/RAH_N001.pdf).

[110] <http://www.liberte-algerie.com/actualite/linsuffisance-des-moyens-therapeutiques-pointee-du-doigt-204736/print/1>.

[111] Gerstner, ER., Abrey, LE., Schiff, D., Ferreri, AJ., Lister, A., Montoto, S., et al. (2008). CNS Hodgkin lymphoma. *Blood* ; **112(5)**:1658–1661.

[112] Ayoub, JP., Palmer, JL., Huh, Y., Cabanillas, F., Younes, A. (1999). Therapeutic and prognostic implications of peripheral blood lymphopenia in patients with Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma*; **34** : 519-27.

[113] Porrata, LF., Ristow, K., Colgan, JP., et al. (2012). Peripheral blood lymphocyte/monocyte ratio at diagnosis and survival in classical Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*; **97**: 262-9.

[114] Levy, Y., Benlagha, K., Buzyn, A., Colombel, M., Brouet, JC., Lassoued, K. (1997). IL-7 sensitizes human pre-B cells but not pro-B cells to Fas/APO-1 (CD95)-mediated apoptosis. *Clin Exp Immunol*; **110**:329-35.

[115] DR. Neila Kaddour., DR. Zouhir Bahloul: Syndrome inflammatoire- Faculté DE Médecine DE SFAX.

(http://www.dematice.org/ressources/DCEM3/medecine%20interne/D3_medint_003/co/document.pdf).

Etude clinique, histopathologique et immunohistochimique du lymphome hodgkinien.

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie et oncologie.

La maladie de Hodgkin est une affection néoplasique du tissu lymphoïde représentant 1% de l'ensemble des cancers, elle est caractérisée par la présence des cellules malignes de Reed-Sternberg.

Pour étudier les caractéristiques de cette maladie, nous avons réalisé une étude statistique rétrospective sur 30 dossiers au niveau du service d'hématologie de l'HMRUC à Ali MENDJLI de Constantine durant 1 mois. Cette étude nous a permis de cerner les caractéristiques cliniques, histopathologique et immunohistochimique de cette maladie.

Les résultats obtenus ont révélé une prédominance du sexe masculin (53%) avec un sexe ratio de 1.15, un pic de fréquence est remarqué chez la population âgée de 20 à 29 ans (63,33%). On a marqué l'apparition des ADP superficielles (cervicales chez 70% des cas) et profondes (médiastinales chez 60% des cas) accompagnés de signes cliniques et parfois des signes de compression (toux sèche et dyspnée chez 31% et 20% des cas successivement). Le bilan biologique montre une hyperleucocytose chez 57% de la population, une lymphopénie chez 93% des cas et une hyperleucocytose à PNN chez 63% des cas.

Les résultats de la TDM thoraco-abdomino-pelvienne montrent que la TDM thoraco-abdominale est la plus utilisée sur 47% des cas pour la révélation de l'extension de la maladie ce qui va permettre par la suite à la stadification où on remarque la prédominance des stades II et IV (plus de 30% pour chacun).

Les résultats de l'étude anatomopathologique montrent la prédominance du type scléro nodulaire chez plus de 66% des cas. Les résultats de l'étude immunohistochimique montre la positivité du CD30 et CD15 chez tous les patients indiquant la présence des cellules tumorales de Reed Sternberg. L'étude anatomopathologique et immunohistochimique sont indispensables pour la confirmation du diagnostic de cette maladie, ce qui dirige sa thérapie et augmente son taux de guérison.

Mots clés : Lymphome hodgkinien, adénopathies, cellule de Reed-Sternberg, CD30, CD15.

Laboratoire de recherche : Services d'hématologie et d'anatomie pathologique de l'HEMRUC/5°.

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : *TEBIBEL Soraya* (Professeur - UFM Constantine),
Rapporteur : *HADDAD Souad* (Maitre assistante - UFM Constantine),
Examinatrice : *MECHATI Chahinez* (Maitre assistante - UFM Constantine).

Date de soutenance : 05/06/2016