

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث 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
Département de Biologie Animale

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présentée en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Génétique*

N° d'ordre :
N° de série :

Intitulé :

**Étude statistique et histologique des lymphomes de Hodgkin
dans la région de Constantine**

Présenté et soutenu par : DAOUDI Meriem

Le 01/07/2018

Jury d'évaluation :

Président : SATTA Dalila - Professeur - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Encadreur : REZGOUN Mohamed Larbi - MC-A - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Examineur : BENHIZIA Hayet - MC-B - Université des Frères Mentouri, Constantine 1.

Année universitaire
2017 - 2018

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier **DIEU** tout puissant pour m'avoir tenue en bonne santé pour la réalisation de ce mémoire, merci de m'avoir guidé vers le chemin de la lumière et du savoir, merci de m'avoir donné la force et le courage d'entreprendre ce travail. Que gloire et louanges vous soient consacrées pour l'éternité.

Au professeur **SATTA D**, le visage souriant et le côté positif durant notre parcours Master, qui nous encourage pour apprendre plus, pour améliorer nos connaissances et acquérir de nouvelles compétences.

Ma reconnaissance et mes remerciements vont à mon encadreur, **Dr. REZGOUNE ML** pour ses conseils avisés, son aide, sa gentillesse et ses encouragements qui ont constitués un apport considérable sans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené à bon port.

Au professeur **OUCHNENE Z** du service d'hématologie (CHU Constantine) qui a accepté le co-encadrement de ce travail et qui m'a ouvert les portes de cette structure et qui a tous mis à ma disposition pour me permettre de travailler dans les meilleures conditions.

Je ne saurais oublier de remercier également tout le personnel du service d'hématologie du CHU Constantine, en particulier le médecin chef **Pr. SIDI MANSOUR**, **Dr. MESSOUDANE** et **Dr. BENASKEUR** et **Dr. SAGOUAT**, l'infirmière **IKRAM** et surtout le personnel du secrétariat : **Mme ZOUBAIDA** et **Mme SOUHAILA**.

Je remercie mon médecin **Dr. MEHDID** qui m'encourage et me pousse toujours en avant.

Par la même occasion, j'adresse mes sincères remerciements à tous mes enseignants du département de biologie animale, qui ont pleinement assuré notre formation durant notre cursus universitaire.

J'adresse mes vifs remerciements à tous les membres du jury : **Pr. SATTA D**, présidente, et **Dr BENHIZIA H**, examinateur, pour avoir accepté d'évaluer ce modeste travail de recherche. Veuillez trouver en ce modeste travail le fruit de votre engagement dans la formation Génétique.

Dédicaces

Je dédie ce modeste mémoire :

*À ma très chère maman **FATIMA**, affable, honorable, aimable : tu représentes pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi.*

*À mon père **AZZEDINE**, à l'homme que j'aime, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est sacrifié toute sa vie pour me voir réussir. Sans toi ce jour n'aurait pas existé ! Merci tout simplement d'être ...mon père.*

Je vous dédie chers parents ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorder santé, longue vie et bonheur.

*À mon frère **CHOUAIB**, à mes sœurs **ASMA** et **OUMAIMA** Je vous exprime à travers ce mémoire mes sentiments de fraternité et d'amour, que dieu vous protège.*

*À mon cher et meilleur oncle **FOUDIL**, Autant de phrases et d'expressions aussi éloquents sont-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Vraiment un grand merci pour le tout.*

*À mon conseiller, et ami fidèle **DJEBABLA**, qui m'a assisté dans les moments difficiles et pénibles.... Je te suis très reconnaissante, et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse. Je te considère mon binôme, que dieu te protège.*

*À ma chère **RAYANE**, pour la sœur agréable qu'elle était et qu'elle restera pour moi. Merci pour tes conseils, ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter, que dieu te protège ma chère sœur.*

*À ma chère **RANIA**, un grand merci pour toi ma chérie, pour ton aide, ton soutien infini. De ma profonde tendresse et reconnaissance, je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, te protège et vous garde.*

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

Abréviations

ABVD :	Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine
ADP :	Adénopathies
AID :	Activation-Induced cytidine Deaminase
ALK :	Anaplastic Lymphoma Kinase
BCL6 :	B Cell Lymphoma 6
BCR :	B Cell Receptor
BOM :	Biopsie Ostéo-Médullaire
c-FLIP :	Cellular caspase-8 (FLICE) Inhibitory Protein
CFU-E :	Colony Forming Unit-Éosinophiles
CFU-G :	Colony Forming Unit-Granulocytes
CFU-M :	Colony Forming Unit-Monocytes
CFU-Meg :	Colony Forming Unit-Mégacaryocytes
CHU :	Centre Hospitalier Universitaire
CRS :	Cellules de Reed-Stenberg
CSH :	Cellules Souches Hématopoïétiques
CSM :	Cellule Souche Mésoenchymateuse
DISC :	Death Inducing Signaling Complex
EATL :	Enteropathy-Associated T-cell Lymphoma
EBER :	Epstein- Barr virus Encoded RNA
EBNA-1 :	Epstein-Barr Nuclear Antigen
EBV :	Epstein Barr Virus
EORTC :	European Organization for Research and Treatment of Cancer
FADD :	Fas-Associated protein with Death Domain
FasL :	Fas Ligand
GR :	Globule Rouge
Hb :	Hémoglobine
HLA :	Human Leukocyte Antigen 1
Ig :	Immunoglobuline
IHC :	Immuno-Histo-Chimique
IMT :	Index Médiastino-Thoracique

LH :	Lymphome Hodgkinien
LHc :	Lymphome Hodgkinien Classique
LHc- CM :	Lymphome Hodgkinien Classique-Cellularité Mixte
LHc- DL :	Lymphome Hodgkinien Classique- Déplétion Lymphocytaire
LHc- RL :	Lymphome Hodgkinien Classique- Riche en Lymphocytes
LHc- SN :	Lymphome Hodgkinien Classique- Scléronodulaire
LHNPL :	Lymphome Hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire
LMP :	Latent Membrane Protein-1
LNH :	Lymphome Non Hodgkinien
LP :	Lymphocytic-Predominant-Cells
MEC :	Matrice Extracellulaire
MOPP :	Méthylchlorétamine, Vincristine, Procarbazine, Prednisone
NFkB :	Nuclear Factor-kappa B
NK :	Natural killer
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PI3K :	Phosphatidyl-Inositide 3 Kinase
RAG :	Recombination Activating Genes
RANK :	Receptor Activator of NFkB
REAL :	Revised European-American classification of Lymphoid neoplasms
REL :	Réticulum Endoplasmique Lisse
RTK :	Récepteur Tyrosine Kinase
SDF1 :	Stromal cell-Derived Factor 1
siARN :	Small Interfering RNA
SNΣ :	Système Nerveux Sympathique
SPI :	Score Pronostique International
TCR :	T-Cell Receptor
TKR :	Tyrosine Kinase Receptor A
V(D) J :	Variability (Diversity) Junction
VIH :	Virus de l'Immunodéficience Humaine
XIAP :	Inhibiteur Associé à X de l'apoptose

Table des matières

Introduction

Page 01

Partie bibliographique

Chapitre I : Sang, moelle osseuse, hématopoïèse et tissus lymphoïdes

1-1-Sang.....	03
1-2-Moelle osseuse.....	03
1-3-Hématopoïèse.....	04
1-4-Tissus Lymphoïdes.....	05
2-Mécanismes de différenciation lymphocytaires.....	06
2-1-Lymphopoïèse B.....	06
2-2-Lymphopoïèse T.....	07
3-Présentation général des hémopathies malignes lymphoïdes.....	07

Chapitre II : Classification des lymphomes

1-Historique.....	08
2-Classification OMS des lymphomes.....	09
2-1-Principe.....	09
2-2-Taxonomie et principales subdivisions de la classification OMS.....	10
2-2-1-Lymphomes B et lymphomes T.....	11
2-2-2-Lymphomes Hodgkiniens.....	12
2-2-3-Lymphomes histiocytaires.....	15

Chapitre III : Aspects cliniques et biologiques de lymphome de Hodgkin

1-Epidémiologie.....	16
2-Etiologie.....	16
2-1-Agents infectieux.....	17
2-2-Agents environnementaux.....	17
2-3-Facteurs génétiques.....	18
3-Aspects génétiques des LH.....	18
3-1-Les cellules de Hodgkin, les CRS et les cellules LP.....	18
a- Les cellules de Hodgkin.....	18
b- Les cellules de Red-Sternberg.....	19
c- Les cellules LP.....	19
3-2-Les origines des cellules CRS et de cellules LP.....	19
a- Origines des cellules CRS.....	19

b-Origines des cellules LP.....	21
3.3. La survie des CRS et l'activation constitutive de NFkB	21
a- Activation constitutive de NFkB.....	21
b- Activation constitutive de la voie Akt/ phosphatidyl-inositide 3 kinase.....	22
c- Activation aberrante de récepteurs tyrosine kinase.....	23
d-Altérations des voies de l'apoptose	23
3.4. Cytogénétique	24
4-Aspects cliniques et biologiques.....	24
4-1-Aspects cliniques	24
a-Les adénopathies (ADP).....	24
b- Symptômes généraux	25
4.2. Aspects biologiques.....	25
5- Pronostic	25
5-1-Évaluation clinique.....	25
5-2- Évaluation biologique	26
5-3-Imagerie	26
a- Radiographie thoracique.....	26
b- Examen tomodensitométrique du thorax.....	26
c- Tomodensitométrie abdominopelvienne.....	26
5.4. Biopsie ostéo-médullaire (BOM).....	26
5.5. Anatomicopathologie	27
5.6. Classification selon l'extension et l'évolutivité.....	27
5.7. Classifications pronostiques.....	28
6. Traitement	28
6.1. Chimiothérapie.....	28
6.2. Radiothérapie.....	29
6.3. Greffes des cellules souches.....	29
6.4. Traitements ciblés.....	29

Chapitre IV : Lymphomes Hodgkiniens et infection par l'EBV

1-Le virus EBV.....	30
2-Biologie de l'infection par l'EBV.....	30
3- Mécanisme viral de la lymphomagenèse	31

Partie pratique

Patients et méthodes

I- Étude statistique	32
II-Étude cytologique	32
II-1-Frottis sanguin.....	32
II-2-Étude anatomopathologique.....	33
II-2-1- Matériel et réactifs	33

II-2-1- Matériel et méthode	34
a- Étude macroscopique	34
b- Étude microscopique	35

Résultats

I- Étude cytologique	40
I-1- Répartition des patients selon l'année d'hospitalisation.....	40
I-2- Répartition de l'échantillon selon la wilaya d'origine.....	41
I-3- Répartition de l'échantillon selon le sexe.....	42
I-4- Répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge.....	43
I-5- Répartition de l'échantillon selon la localisation des ADP.....	44
I-6- Répartition de l'échantillon selon les signes cliniques.....	45
I-7- Répartition de l'échantillon selon les signes biologiques.....	46
I-8- Répartition des patients selon le type du lymphome (classification de l'OMS).....	47
I-9- Répartition des patients selon le stade d'Ann Arbor.....	48
I-10- Répartition de l'échantillon selon le résultat de l'IHC.....	49
I-11- Répartition des patients selon l'IMT.....	50
I-12- Répartition de l'échantillon selon le SPI.....	51

Discussion	52
-------------------------	----

Conclusion et perspectives	56
---	----

Références bibliographiques	57
--	----

Résumés

Liste des figures

Figure 01 : Le microenvironnement médullaire et la niche hématopoïétique	04
02 : Cascade hématopoïétique	05
03 : LHc-RL	13
04 : LHc-SN ; bandes de fibrose de collagène découpant le parenchyme ganglionnaire en nodules	13
05 : Le microenvironnement dans le LHc-CM	14
06 : LHc-DL	14
07 : Cellules « popcorn » ou LP cells	15
08 : Cellules « popcorn » ou LP cells	19
09 : Voies de signalisation dans le lymphome de Hodgkin	20
10 : Cellules RS avec expression du CD30+, LMP-1+ et CD15+ (HE, X400)	27
11 : Les différents Stades de lymphome de Hodgkin	27
12 : Étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre, coloration par MGG et observation au microscope optique	33
13 : Biopsie exérèse d'une ADP mise dans un pot de formol à 10%	34
14 : La mise en place des fragments dans une cassette et la numération avec un crayon	34
15 : Les cassettes sont mises dans l'automate de circulation (Histokinette).....	35
16 : La mise de pièce dans un moule rempli par la paraffine chauffée.....	36
17 : Inclusion de la pièce dans les moules par la paraffine chaude.....	36

18 : Refroidissement des pièces et obtention des blocs solides de paraffine	37
19 : Obtention des coupes sous forme d'un ruban	37
20 : Etalement des coupes sur la lame	38
21 : Coloration des lames	39
22 : Etapes de montage des lames	39
23 : Répartition de l'échantillon selon l'année	40
24 : Répartition des patients selon la wilaya	41
25 : Répartition des patients selon le sexe	42
26 : Répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge	43
27 : Répartition de l'échantillon selon la localisation des ADP	44
28 : Répartition de l'échantillon selon le signe le plus fréquent	45
29 : Répartition de l'échantillon selon les signes biologiques les plus fréquents	46
30 : Histogramme montrant la répartition des patients selon le type	47
31 : Histogramme montrant la répartition des patients selon le stade	48
32 : Graphique en secteurs montrant la répartition de l'échantillon selon le résultat de l'IHC	49
33 : Graphique en secteurs éclatés montrant la répartition de l'échantillon selon l'IMT	50
34 : Répartition de l'échantillon selon le SPI	51

Liste des tableaux

Tableau 01 : Les sous-groupes pronostiques de LH	28
02 : Types de latence de l'EBV impliqués dans les différentes hémopathies malignes	31
03 : Répartition de l'échantillon selon l'année	40
04 : Répartition de l'échantillon selon la wilaya d'origine	41
05 : Répartition des patients selon le sexe	42
06 : Répartition des patients selon les tranches d'âge	43
07 : Répartition de l'échantillon selon la localisation des ADP	44
08 : Répartition de l'échantillon selon le signe le plus fréquent	45
09 : Répartition de l'échantillon selon les signes biologiques les plus fréquents	46
10 : Répartition selon le type	47
11 : Répartition des patients selon le stade	48
12 : Répartition de l'échantillon selon le résultat de l'IHC	49
13 : Répartition de l'échantillon selon l'IMT	50
14 : Répartition de l'échantillon selon le SPI	51

Les tumeurs malignes ou cancers résultent d'une croissance illimitée et autonome d'un clone cellulaire anormal ; cette prolifération cellulaire aboutit à la formation d'une masse tumorale ou néoplasie maligne. Celle-ci détruit le tissu normal et envahi les tissus environnants et peut donner des métastases à distance. En l'absence de traitement, le cancer finit par provoquer la mort du patient (**Bouriach, 2012**). Le Lymphome de Hodgkin (LH) est une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois une extension dans des sites extra-ganglionnaires. Il est aujourd'hui considéré comme un lymphome B d'un type particulier, Il se différencie des Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH) par la présence de grandes cellules tumorales caractéristiques sur le plan morphologique et immunologique : les Cellules de Reed-Sternberg (CRS) en faible nombre, dispersées dans une abondante population inflammatoire, polymorphe et réactionnelle (**Institut National du Cancer, 2013**).

De façon générale, la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) 2008 des néoplasies hématologiques reconnaît deux entités clinico-pathologiques de LH, LHc (classique) avec 4 sous types histologique et les Lymphomes Hodgkiniens Nodulaires à Prédominance Lymphocytaire (LHNPL) (**Chetaille, 2010**). Le LHc se caractérise par la présence de cellules de Reed-Sternberg et LHNPL par les Lymphocytes Prédominants (LP) (**Steidl et al., 2011**).

Les LH représente moins de 1% de tous les cancers. Son incidence est d'environ 2,4 cas/100 000 habitants / an. Cette maladie touche les hommes plus que les femmes. Contrairement aux autres lymphomes dont l'âge augmente, le LH a une courbe d'incidence bimodale dans les pays industrialisés : leur incidence est plus élevée dans deux groupes d'âge, le premier entre 15 et 30 ans et le second après 60 ans (**Hamdi, 2013**).

L'étiologie de la maladie de Hodgkin est mal connue, mais la nature de son apparition suggère la possibilité de différents processus étiologiques chez les sujets jeunes et plus âgés (**Lamquami, 2010**). Un facteur infectieux a été souvent suggéré ; des antécédents de mononucléose infectieuse augmentent de 2 à 13 fois le risque d'apparition. Le génome du Virus d'Epstein-Barr (EBV) est retrouvé dans 20 à 80% des cellules de Sternberg, principalement chez les sujets jeunes, les sous-types à cellularité mixte et les cas familiaux. Le risque de LH est majoré de 5 à 8 fois chez les sujets positifs pour le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Chez ces patients, l'association avec l'EBV est quasi constante (**Pujals et al., 2013**). L'EBV est souvent mis en évidence dans les CRS des LHc, alors qu'il est considéré toujours négatif dans le LHNPL. Cette négativité de l'EBV représentait une clef pour le diagnostic différentiel entre le LHNPL et le LHc (**Ghaouti, 2014**).

Le traitement du LH associe une polychimiothérapie dont la durée dépend du stade à une radiothérapie pour les stades localisés seulement (**Hamdi, 2013**). Le lymphome de Hodgkin est un cancer de bon pronostic avec une survie relative tous stades confondus de 84% à 5 ans. Cependant, 15 à 20% des patients au stade localisé de la maladie au diagnostic et 30 à 40% des patients au stade disséminé de la maladie au diagnostic sont réfractaires au traitement. La recherche d'une signature moléculaire spécifique de ce groupe pronostique défavorable est donc un enjeu thérapeutique majeur (**Dubois, 2015**).

L'objectif de ce travail de recherche est d'établir une étude statistique et histopathologique sur cette hémopathie dans la région de Constantine. Dans la partie bibliographique, nous allons essayer de faire une revue de la littérature, la plus exhaustive possible, sur cette hémopathie maligne assez méconnue. Nous allons essayer essentiellement de mettre l'accent sur l'aspect génétique de ce dysfonctionnement.

PARTIE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I

SANG, MOELLE, HÉMATOPOÏÈSE ET SYSTÈME LYMPHATIQUE

1- Sang, moelle osseuse, hématopoïèse et tissus lymphoïdes :**1-1- Sang :**

Le sang est le seul « tissu liquide » de l'organisme, il apparaît homogène mais en réalité il est formé d'un composant liquide et d'éléments solides, dont le rôle est de transporter l'O₂ et les nutriments du cœur vers tout le corps. Le sang circulant est constitué de 2 phases : une phase liquide appelée plasma qui contient de l'eau, des protéines, des électrolytes et des facteurs de la coagulation, et une phase solide formée de cellules ou éléments figurés du sang : les globules rouges, les globules blancs et les plaquettes (**Hoehn et Marieb, 2010**).

Les globules rouges sont des cellules anucléées contenant de l'hémoglobine qui transportent l'O₂, au contraire les globules blancs qui englobent les polynucléaires, les lymphocytes et les monocytes sont des cellules nucléées, responsables de la défense de l'organisme, alors que les plaquettes sont des fragments de cytoplasmes et ils ont un rôle important dans l'hémostase. Ces éléments figurés du sang sont formés au niveau de la moelle osseuse (**Masson, 2014**).

1-2- Moelle osseuse :

C'est un tissu hématopoïétique infiltré par les graisses, elle est située entre les travées d'os spongieux des os plats et dans le canal diaphysaire des os longs. La moelle prend la couleur rouge si elle est abondante en globules rouges ou elle prend la couleur jaune quand les cellules adipeuses l'envahissent.

L'examen microscopique d'une Biopsie Ostéo-Médullaire (BOM) montre des travées osseuses, des espaces adipeux et des amas de cellules hématopoïétiques entourant les sinus vasculaires. Les Cellules Souches Hématopoïétiques (CSH) ont des relations étroites avec la matrice protéique extracellulaire (fibronectine, laminine et collagènes) et les cellules stromales, avec lesquelles elles interagissent par des molécules d'adhérence. Les cellules immatures sont fixées aux cellules stromales au sein de niches hématopoïétiques. La maturation et la différenciation de ces cellules favorisent leur libération dans le flux sanguin par le changement de l'expression des facteurs d'ancrage au microenvironnement (**Masson, 2014**) (**Figure. 1**).

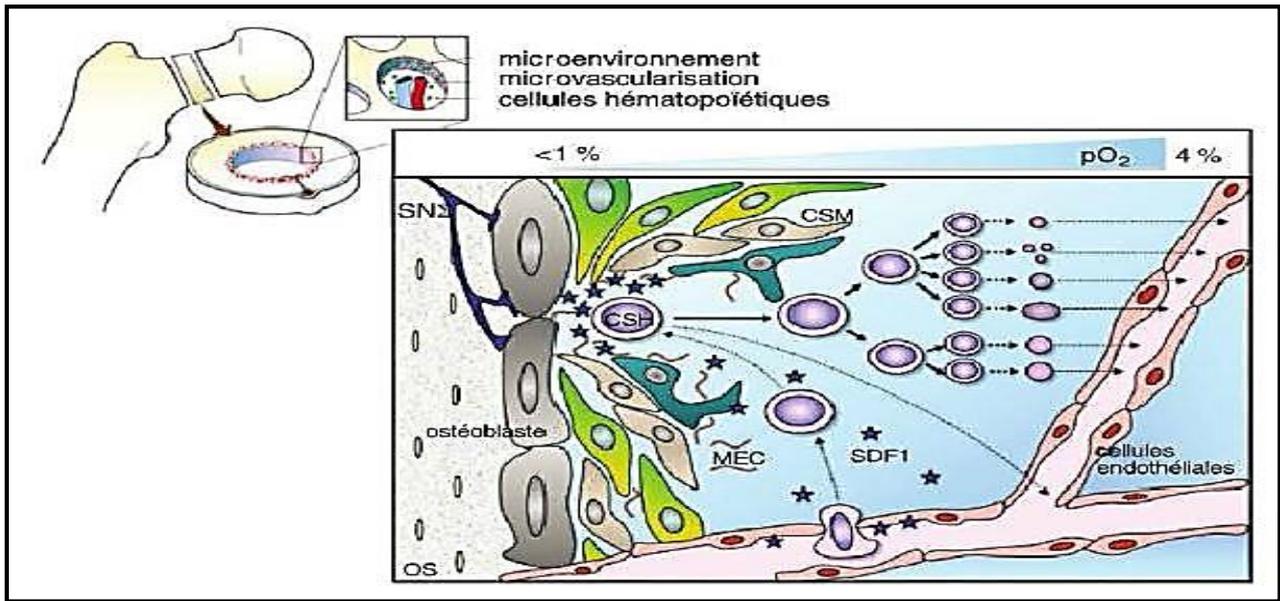


Figure. 1 : Le microenvironnement médullaire et la niche hématopoïétique (Masson, 2014).

CSM : Cellule Souche Mésoenchymateuse, **MEC** : Matrice Extra-Cellulaire
SNΣ : Système Nerveux Sympathique, **SDF1** : Stromal Cell-Derived Factor.

1-3- Hématopoïèse :

Se définit comme la production des cellules sanguines. Pendant la vie intra-utérine, l'hématopoïèse se déroule au niveau du sac vitellin ensuite le foie, la rate et enfin la moelle osseuse, après la naissance l'hématopoïèse normale siège uniquement dans la moelle osseuse. Tous les éléments figurés du sang proviennent de CSH. Ces dernières assurent leur auto-renouvellement et la production de cellules différenciées. L'hématopoïèse doit être continue tout au long de la vie et assure, avec une quantité très importante, le renouvellement des cellules lymphoïdes (lymphocytes) et myéloïdes (érythrocytes, plaquettes, polynucléaires, monocytes) (Mehta et Hoffbrand, 2003).

La cascade hématopoïétique contient 3 compartiments : les progéniteurs, les précurseurs, et les cellules différenciées. Les CSH sont des progéniteurs immatures multipotents constitués d'une sous population très minoritaire qui ont la capacité de produire une hématopoïèse complète à long terme. La plupart des cellules souche sont dans un état de quiescence, ce qui constitue un moyen de protection contre les effets délétères des traitements antimitotiques (chimiothérapie). Au contraire, très peu de cellules souche sont en mitoses. Les progéniteurs, les plus immatures, sont CD34+, CD38 -, et douées d'une capacité d'auto-renouvellement qui diminue avec leur maturation. Les CSH présentent 2 caractéristiques importantes, elles résistent à la congélation (-196 degré) et elles ont la capacité de migrer dans le sang périphérique. Ces caractéristiques sont utilisées en thérapie cellulaire (greffe de la moelle) (Masson, 2014).

Les progéniteurs les plus matures de chaque ligne (CFU-E, CFU-G, CFU-M, CFU-Meg, etc.) se différencient en précurseurs, leurs noms terminent par le suffixe « blaste » exemple : érythroblaste qui indique leur caractère jeune ou immature morphologiquement. Ces précurseurs deviennent par la suite des cellules matures spécialisées qui rejoignent le sang périphérique (Figure. 2) (Masson, 2014).

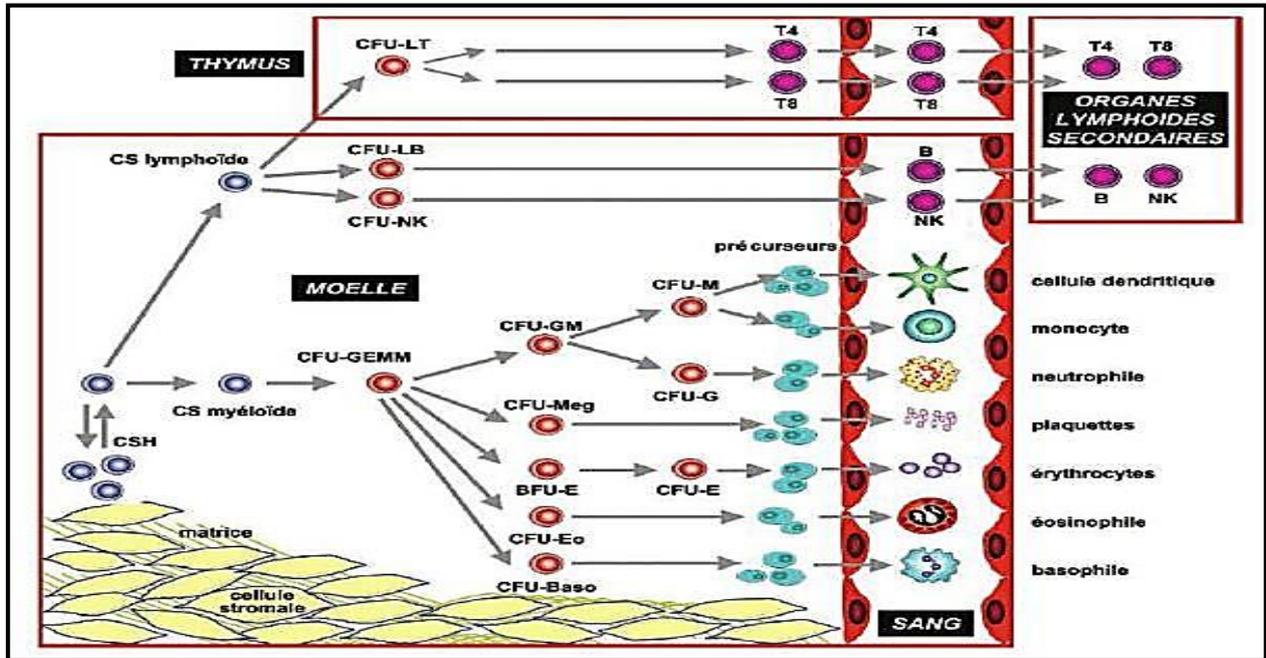


Figure. 2 : Cascade hématopoïétique (Masson, 2014).

1-4- Tissus lymphoïdes :

Le tissu lymphoïde est un élément important du système immunitaire et ce pour deux raisons principales : il accueille les lymphocytes et leur offre un site de prolifération, ainsi il fournit aux lymphocytes et aux macrophagocytes une position idéale pour défendre et surveiller l'organisme. Le tissu lymphoïde dans sa grande partie est composé de tissu conjonctif réticulaire qui prédomine dans tous les organes lymphoïdes sauf le thymus, ce tissu conjonctif contient des macrophagocytes accrochés aux fibres du tissu réticulaire et des lymphocytes qui circulent entre ce tissu, les tissus lymphoïdes et les vaisseaux sanguins (Chiaroni, 2010). Il existe plusieurs formes de tissu lymphoïde :

- **Le tissu lymphatique diffus** ; se trouvant pratiquement dans toutes les localisations de l'organisme, particulièrement au niveau de la lamina propria des muqueuses, couche de tissu conjonctif aréolaire située sous l'épithélium, et au niveau des organes lymphoïdes. Ce tissu est composé de quelques éléments réticulaires.

- **Les follicules ou les nodules lymphoïdes** ; sont des corps sphériques durs, non encapsulés, qui renferment des cellules et des éléments réticulaires empilés. Les follicules ont un centre germinatif qui renferme surtout des lymphocytes B en voie de prolifération. Quand les lymphocytes B se divisent rapidement donnant des plasmocytes le centre germinatif grossit significativement. Généralement, les follicules constituent une partie des organes lymphoïdes comme les nœuds lymphatiques, mais on peut trouver des amas isolés de follicules dans la paroi intestinale (follicules lymphoïdes agrégés ou plaque de Peyer) et dans l'appendice vermiforme.

Les principaux organes lymphoïdes sont les nœuds lymphatiques ou les ganglions lymphatiques qui sont situés le long des vaisseaux lymphatiques, la rate, le thymus, les amygdales et les follicules lymphoïdes agrégés (**Hoehn et Marieb, 2010**).

2- Mécanismes de différenciation lymphocytaire :

2-1- Lymphopoïèse B :

Les lymphocytes B sont des cellules de l'immunité humorale, ils passent par des étapes de différenciation pour obtenir une diversité de récepteurs à l'antigène BCR (B Cell Receptor) et une tolérance au soi. Les premières étapes de différenciation se déroulent au niveau de la moelle osseuse et permettent l'assemblage de BCR à travers le processus de recombinaison V(D)J (Variability (Diversity) Junction) (**Fugmann et al., 2000**). C'est la première phase de lymphopoïèse B appelée l'antigène indépendant, où il est noté la production des cellules pro B (dérivées de CSH). Les pro B se caractérisent par les antigènes de surface CD19, CD10 et le réarrangement du locus des chaînes lourdes d'Ig (immunoglobuline) (**Nagata et al., 1999**). Ils expriment à leur surface « une pseudo chaîne légère ». Ce pré-BCR permet à la cellule de passer au stade de petites cellules pré-B, ce stade est caractérisé par le commencement de réarrangement de la chaîne légère et la réexpression des gènes RAG (Recombination Activating Genes). Ces derniers sont exprimés au stade des pro-B (RAG 1 et RAG 2). Ensuite, arrivant au stade des cellules B immatures ou une chaîne légère classique remplace la pseudo chaîne légère et donne naissance à une IgM de surface, avant de quitter la moelle les cellules B immatures passent par une sélection négative (élimination par apoptose les cellules qui reconnaissent les antigènes de soi). Après cette sélection les cellules B immatures quittent la moelle et gagnent les organes lymphoïdes périphériques. La deuxième phase de la lymphopoïèse B (appelé antigène dépendent) se déroulera et les cellules B immatures deviennent matures en exprimant des IgM et IgD. Les cellules qui n'expriment pas d'Ig fonctionnelle sont éliminées par apoptose (**Lora et al., 2012**).

Les cellules B matures passent par les voies sanguines et lymphatiques et colonisent les follicules primaires des organes lymphoïdes, quand un antigène reconnu par l'Ig membranaire de ces cellules, elles deviennent activées et peuvent suivre une des trois voies, soit les cellules se différencient en plasmocytes sécréteurs d'Ig, soit elles arrivent à engendrer un centre germinatif dormant un follicule secondaire ou elles prolifèrent activement et se différencient spécifiquement en cellules mémoires ou en plasmablastes, soit ces cellules B matures deviennent non réactif (anergie) (Shaffer *et al.*, 2002).

2-2- Lymphopoïèse T :

Les précurseurs de cellules T achèvent la grande partie de leurs différenciations au niveau du thymus où ces cellules acquièrent leurs récepteurs TCR (T Cell Receptor) compétent mais tolèrent au soi et passent par la sélection (Vivier *et al.*, 2008). Ces cellules présentent divers stades de différenciation : prothymocytes (CD2+, CD7+, CD4-, CD8-), thymocytes corticaux (CD4+, CD8+), et thymocytes médullaires (CD3+, CD4 ou CD8). Toutes les cellules expriment le TCR, ce dernier existe en 2 variétés : soit il est fait de chaîne α et β (c'est la variété majoritaire), soit, l'autre variété $T\gamma\delta$ (très minoritaire). Les lymphocytes $T\alpha\beta$ qui expriment CD3+, CD4-, CD8+ reconnaissent les antigènes associés aux molécules HLA1 (Human Leucocytes Antigen) et les lymphocytes qui expriment CD3+, CD4+, CD8- reconnaissent les antigènes associés aux molécules HLA2. Les lymphocytes T jouent un rôle majeur dans la modulation de la réponse immunitaire, ou les lymphocytes T CD4+ (cellules auxiliaires) coopèrent avec les lymphocytes B pour la synthèse d'anticorps et les CD8+ sont cytotoxiques (Masson, 2014).

3- Présentation générale des hémopathies malignes lymphoïdes :

Les hémopathies malignes lymphoïdes sont des proliférations cancéreuses développées à partir des cellules lymphoïdes, plus souvent de type B que de type T. La prolifération maligne de la ligné lymphocytaire peut donner des lymphomes présents principalement sous forme de tumeurs ganglionnaires, éventuellement localisés. On distingue les lymphomes non hodgkiniens de faible ou de grande malignité et la maladie de hodgkin. Ces hémopathies se présentent aussi sous forme de leucémies lymphoïdes, chronique ou aigues, caractérisés par la présence de cellules tumorales dans le sang. Elles sont toujours généralisées, de même que les dysglobulinémies, le myélome multiple et la maladie de Waldenstrom (Hoerni, 2001).

CHAPITRE II

CLASSIFICATION DES LYMPHOMES

1- Historique :

Les premières traces de Lymphome Hodgkinien ont été observé en 1832 par le médecin **Thomas Hodgkin** qui représenta au **St. Guy's Hospital** de Londres les résultats autopsiques de sept patients atteints d'adénomégalie, dont six cas de ces derniers sont aussi émus de splénomégalie. Pensant qu'il y a un lien entre ces deux faits et qu'il pouvait s'agir d'une entité d'origine pathologique, tant et si bien qu'un patient fut atteint de syphilis et un autre de tuberculose (**Bruch et al., 2014**).

En 1856, **Samuel Wilkes** rencontra des cas particuliers similaires aux précédents, en communiquant **Thomas Hodgkin**, et mettant en évidence l'évolution de l'affection, bien qu'il la classât parmi les affections malignes, et y attachait le nom de son découvreur (Hodgkinien).

Les anatomopathologistes du XIX^e siècle comme **Virchow** aient graduellement distingué les leucémies de lymphomes (**Bruch et al., 2014**). En 1872, **Langhans** a décrit les caractéristiques techniques du lymphome hodgkinien au niveau microscopique (**Ananya et Mandal, 2014**). 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. Aujourd'hui, ces cellules sont appelées : cellules de Reed-Sternberg (**Ananya et Mandal, 2014**). Les premières classifications de lymphomes virent le jour dès 1930 (**Girardet et al., 2001**). En 1944, **Jackson** et **Parker** proposent la première division de la maladie en 3 formes : paraganulome, granulome et sarcome. Un tournant fut amorcé dans les années 1960 à 1970 grâce au développement des connaissances du système immunitaire, avec la description des lignées lymphocytaires B, T, NK (Natural killer) et de leurs stades de différenciation (**Girardet et al., 2001**). **Smetana** et **Cohen** décrivent la forme scléronodulaire qui sera incluse en 1964 dans la classification de **Lukes, Butler** et **Hicks**, puis en 1965 dans la classification simplifiée de **Rye** qui englobe 4 types de LH : riche en lymphocytes, scléronodulaire, à cellularité mixte et avec déplétion lymphocytaire (**Cheteille, 2010**). Cette période a vu la parution de multiples classifications. En 1974, la classification de **Kiel** et **Lennart** a été publiée d'après l'intégration des données de l'immunologie, suivie par une nouvelle version en 1988 (**Stansfeld et al., 1988**). Cette dernière fut très rapidement la référence en Europe. Sous l'égide de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), d'autres classifications ont le jour aux États-Unis et en Grande-Bretagne. Il s'ensuivit l'embarras des pathologistes et des médecins, avec des difficultés de communication et une incapacité à effectuer correctement des études de comparaison cliniques et thérapeutiques. Un essai de conciliation fut réalisé avec la Working Formulation (1982) qui, basée sur la morphologie uniquement, fut un échec (**National cancer Institute, 1982**).

En réponse à cette situation confuse, des pathologistes, en collaboration avec des médecins, ont établi un groupe d'étude internationale sur les lymphomes au début des années 1990. Une nouvelle approche a été adoptée pour classer et intégrer les nouvelles connaissances biologiques dans les lymphomes, y compris les normes cliniques. En 1994, la classification REAL (Revised European-American classification of Lymphoid neoplasms) fut publiée. Sa validation clinique fut apportée dès 1997 (**International Lymphoma Study Group, 1997**) ; elle englobe deux grands groupes de LH :

- Le Lymphome Hodgkinien Nodulaire à Prédominance Lymphocytaire (LHNPL), également appelé paraganulome de *Poppema-Lennert*) qui représente 5% des lymphomes Hodgkiniens.
- Les Lymphomes Hodgkiniens classiques (LHc) dont les quatre sous-types sont repris de la classification de Rye et qui représentent 95% des lymphomes Hodgkiniens. La classification REAL intègre alors une entité provisoire, le LHc riche en lymphocytes.

En 2002, la classification de l'OMS incluait pleinement la classification de REAL, en incorporant la forme classique riche en lymphocytes en tant qu'entité distincte. Cette classification est entièrement incluse dans la classification de l'OMS pour 2008 :

- **LHc, 4 sous-types :**
 - LHc, Riche en Lymphocytes (LHc-RL), nodulaire ou diffus,
 - LHc, Scléro-Nodulaire (LHc-SN),
 - LHc, Cellularité Mixte (LHc-CM),
 - LHc, Déplétion Lymphocytaire (LHc-DL).
- **LHNPL** (paraganulome de *Poppema Lennert*) (**Fritz et al., 2008**).

2- Classification OMS des lymphomes :

2-1- Principe :

Dans les différents domaines médicaux et en particulier l'oncologie, la prise en charge et la compréhension des maladies cancéreuses, surtout les tumeurs (protéiformes), nécessitent leur classification. Les lymphomes sont aujourd'hui ordonnés selon la classification de l'OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes publiée pour la première fois en 2001 (**Jaffe et al., 2001**), et réactualisée en 2008 (**Swerdlow et al., 2008**).

Le principe de cette classification est de décrire des entités cliniquement pertinentes en utilisant des techniques histologiques, immunologiques, cytogénétiques et moléculaires. Ces techniques sont réalisées, idéalement sur une pièce chirurgicale de résection ganglionnaire, parfois sur une biopsie de moelle osseuse ou tout autre tissu susceptible d'être affecté par un lymphome (**Fritz et al., 2008**). L'étude immunophénotypique en immunohistochimie et/ou cytométrie de flux permet de caractériser les antigènes exprimés par les cellules lymphomateuses et constitue le deuxième niveau d'investigation. Elle permet de confirmer un diagnostic fortement suspecté au stade morphologique, de décider d'entités présentant des aspects histologiques similaires au sein d'un groupe de lymphomes B à petites cellules, de caractériser des cellules un peu spécifiques morphologiquement. Pour certaines entités le critère immunophénotypique est indispensable à l'établissement du diagnostic, comme par exemple la mise en évidence de l'expression du CD30, continuellement présente dans les lymphomes Hodgkiniens classiques ou les lymphomes anaplasiques, ou celle du CD5 exprimé par les lymphomes lymphocytiques et les lymphomes du manteau. Certaines entités comportent une anomalie cytogénétique très spécifique telle que la translocation t(11;14) *IgH-CCND1* des lymphomes du manteau ou les translocations impliquant ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase) des lymphomes anaplasiques. Dans la classification OMS de 2008, les ALK négatifs ont été séparés des lymphomes anaplasiques à grandes cellules et les lymphomes anaplasiques à grandes cellules ALK positifs (**Swerdlow et al., 2008 ; Lim, 2009**). Les critères cliniques, notamment la localisation ganglionnaire ou extra ganglionnaire, le caractère localisé ou étendu et l'épidémiologie, sont également pris en compte, certaines entités se rencontrant plus volontiers, voire exclusivement, par exemple : les lymphomes du sujet âgé reliés à l'Epstein Barr Virus (EBV) (**Voir annexe 1 (Ligue suisse contre le cancer, 2010)**). Dans la classification révisée de l'OMS en 2016 les données cliniques connexes ont été intégrées (histo-pathologiques, phénotypiques, génétiques et moléculaires, microbiologiques). Plusieurs nouvelles entités provisoires sont apparues, certaines entre eux sont devenues définitives (**Voir annexe 2**). Enfin, La définition de chaque entité est idéalement basée sur les données étiopathogéniques, notamment sur la « cellule d'origine », c'est-à-dire l'homologue normal de la cellule lymphomateuse (**Steven et al., 2016**).

2-2- Taxonomie et principales subdivisions de la classification OMS :

- La dernière classification publiée en 2008 et révisée en 2016 sous l'égide de l'OMS a permis de déterminer les différentes entités des lymphomes selon les critères suivants : la topographie prédominante, les données morphologiques, immunophénotypiques, génétiques, cliniques et étiopathogéniques (**Swerdlow et al., 2008 ; Mani et Jaffe, 2009 ; Julie et al., 2017**).

2-2-1- Lymphome T et Lymphomes B :

a- Lymphomes T : les lymphomes T périphériques ganglionnaires et les lymphomes T angio-immunoblastiques sont reclassés selon la cellule d'origine grâce aux études génomiques et de profils d'expression moléculaires.

- **Lymphomes T ganglionnaires avec phénotype T folliculaire auxiliaire (TFH : T Folliculaire Helper) :** plusieurs entités sont renfermées maintenant dans le groupe de lymphomes TFH : le lymphome T angio-immunoblastique, le lymphome T folliculaire, le lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH.
- **Lymphomes T périphériques ganglionnaires, sans autre spécificité (PTCL NOS) :** trois groupes différents ont été identifiés : le phénotype Th1, le phénotype Th2 et le phénotype cytotoxique. Ces entités sont distinguées par l'expression du CD30.
- **Lymphomes à grandes cellules anaplasiques (ALK) :** le plus grand nombre des ALK négatif (ALCL-ALK) ont perdu l'expression des antigènes lymphoïdes T (CD2, CD3, CD5, CD7) et exprime EMA avec les antigènes de cytotoxicité.
- **Lymphomes et lympho-proliférations T primitives du tube digestif :** les lymphomes et lympho-proliférations T primitives du tube digestif englobe : lymphome T associé à une entéropathie (EATL) de phénotype TCR $\alpha\beta$, CD3+, CD8-, CD4-, CD56-. Lymphome T intestinal monomorphe épithéliotrope (MEITL) de phénotype TCR $\gamma\delta$, CD3+, CD8+, CD4- et la lympho-prolifération T indolente du tube digestif, de phénotype T CD8+.
- **Lymphomes et lympho-proliférations primitives cutanées :** l'entité des lympho-proliférations primitives cutanées T CD30+ reste inchangée, incluant deux entités différentes : la papulose lymphomatoïde et le lymphome anaplasique primitif cutané.
- **Lymphomes T et NK EBV positif :** les lymphomes T et NK EBV positif comprennent deux groupes chez l'enfant : l'infection EBV+ chronique active (CA-EBV) et le lymphome T systémique EBV+ de l'enfance (Steven *et al.*, 2016).

b- Lymphomes B :

- **Leucémie lymphoïde chronique (LLC) / lymphome lymphocytaire et lymphocytose B monoclonale (LBM) :** la classification révisée différencie une LBM à faible taux qui a très peu de chance de progresser vers la LLC, et une LBM à taux élevé qui est très similaire à la LLC. Une expression de la Cycline D est observée au sein des centres de prolifération et/ou une expression protéique de MYC.

- **Les lymphomes folliculaires** : les lymphomes folliculaires représentent près de 30% des lymphomes B non Hodgkiniens chez l'adulte, leur classification reste inchangée, il y a deux variants reconnus : le néoplasie folliculaire in situ et le lymphome folliculaire de type duodéal.
- **Les lymphomes à cellules du manteau** : le lymphome à cellules du manteau *in situ* est renommé néoplasie à cellules du manteau in situ, caractérisé par la présence de lymphocytes B pathologiques Cycline D1+ dans la zone du manteau.
- **Les Lymphomes Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB)** : les LDGCB seront séparés dans la classification OMS 2016 selon la cellule d'origine en deux groupes : de type B du centre-germinatif et de type B activé.
- **Le lymphome de Burkitt** : la morphologie du lymphome de Burkitt est variée, plus pléomorphe, avec emphase une architecture folliculaire possible et fréquemment une présentation ganglionnaire. Cependant le caryotype est le plus souvent complexe et l'expression de MYC est plus faible (Steven *et al.*, 2016).

2-2-2- Lymphomes Hodgkiniens :

La démonstration de la nature lymphoïde – le plus souvent B – a permis d'inclure le lymphome de Hodgkin dans les classifications REAL et de l'OMS. La classification actuelle de l'OMS 2008 définit deux entités clinico-pathologiques distinctes (Swerdlow *et al.*, 2008). Ces dernières restent inchangées dans la classification révisée en 2016 (Steven *et al.*, 2016).

- **Lymphome de Hodgkin classique (LHc)** : on en décrit quatre variétés selon la classification de Lukes-Rey :
 - **LHc riche en lymphocytes (LHc-RL) (représente 5%)** : prolifération de petits lymphocytes qui peut être confondue avec le paragranelome de Poppema, mais avec des cellules RS typiques (Figure. 3) (Julie *et al.*, 2017).

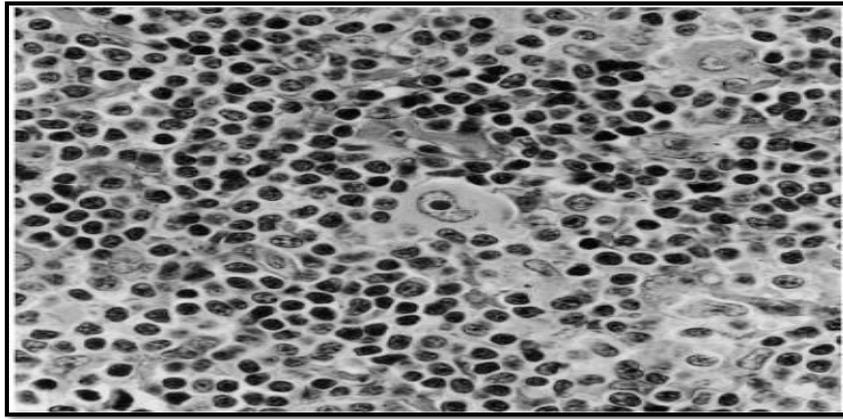


Figure. 3 : LHC-RL (HE, X200) (Julie B et al., 2017).

- **LHc scléronodulaire (LHc-SN) (représente 70%)** : C'est la forme la plus fréquente, le cytoplasme des cellules tumorales foisonnant d'un aspect lacunaire qui sont caractérisées par l'épaississement de la fibrine de la capsule avec un parenchyme nodulaire et une fibrose annulaire ou en bandes épaisses (**Figure. 4**) (Nasri, 2008).

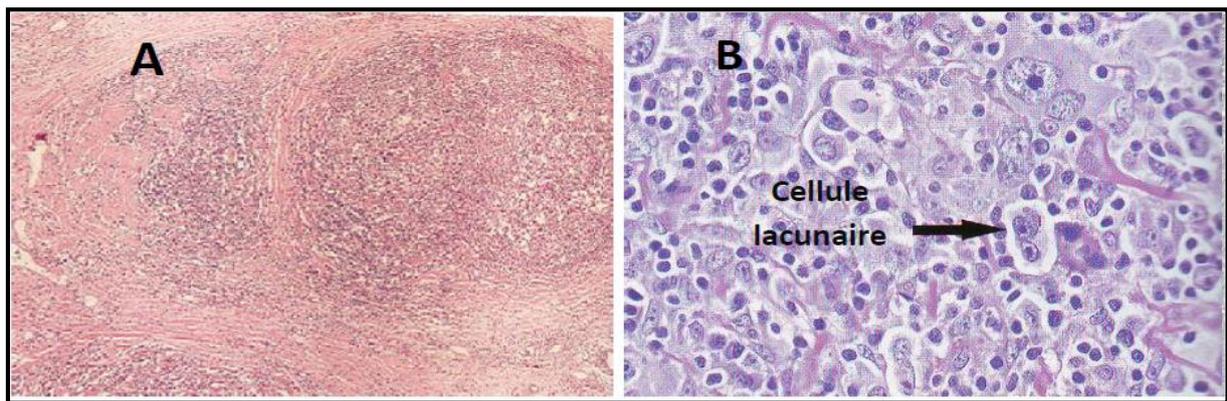


Figure. 4 : (A) LHc-SN ; bandes de fibrose de collagène découpant le parenchyme ganglionnaire en nodules (HE, X100),
(B) LHc-SN ; la flèche indique une cellule lacunaire (HE, X200) (Nasri, 2008).

- **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. 5**).

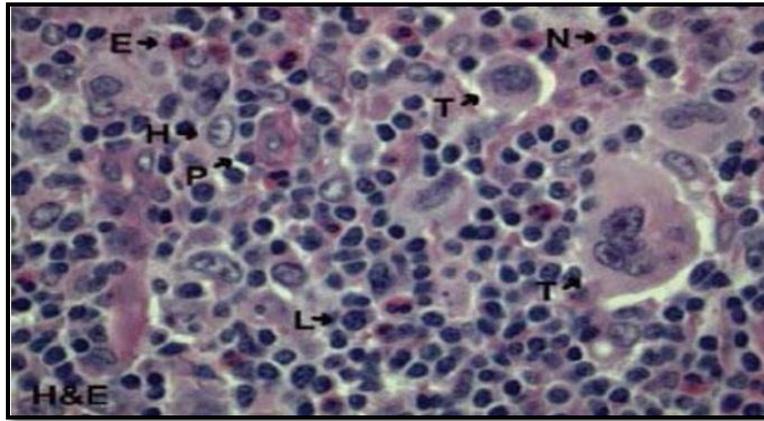


Figure. 5 : (HE, X400) Le microenvironnement dans le LHC-CM dont : (T : cellule tumorale), (L : lymphocyte T), (H : histiocyte), (E : éosinophile), (N : neutrophile), (P : Plasmocyte) (Andreas et Anas, 2015).

- **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. 6) (Nasri, 2008).

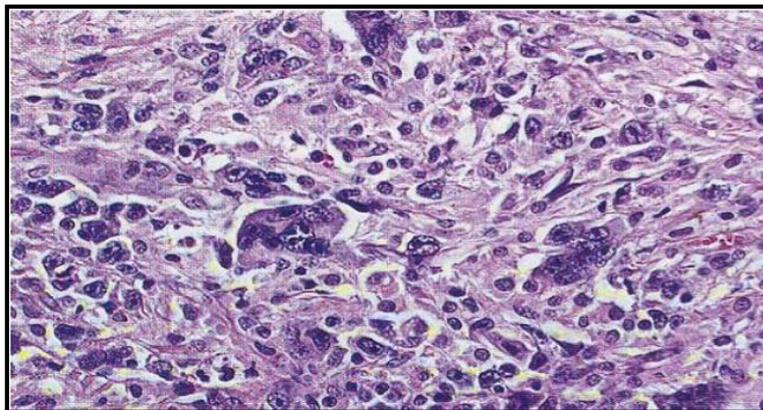


Figure. 6 : LHC-DL (HE, X200) (Nasri, 2008).

- **Lymphome de Hodgkin 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 centro-germinale elle se diffère de la forme classique par le phénotype des cellules B qui doit être distingué de la maladie de Hodgkin classique par le phénotype cellulaire B (CD20, CD79a, Bcl6 et CD45), grandes cellules tumorales avec un énorme noyau, clair, polylobé (aspect en « pop-corn ») (Figure. 7) 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 (Frank, 2008).

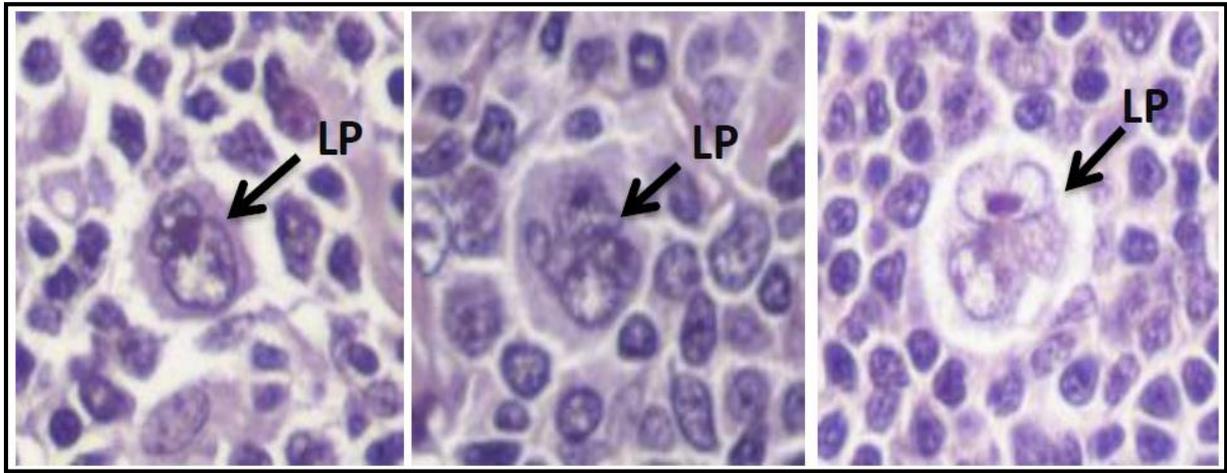


Figure. 7 : Cellules « popcorn » ou LP cells (HE, X400) (Ghaouti, 2014).

2-2-3- Lymphomes histiocytaires :

Les lymphomes d'origine histiocytaires sont les plus rares, moins de 1% des tumeurs du tissu lymphoïde. Leur nombre s'est encore restreint depuis que certains lymphomes B ou T qui avaient été considérés comme histiocytaires sur des critères morphologiques purs ont été reclassés grâce aux progrès du phénotype. La contrepartie cellulaire physiologique des lymphomes histiocytaires est constituée par des macrophages dérivés de la moelle osseuse ou des cellules dendritiques issues de précurseurs médullaires. Dans certains cas, il est possible de préciser la différenciation de la tumeur en raison de la détection d'antigènes spécifiques des cellules de Langerhans, de cellules dendritiques interdigitées, de cellules dendritiques folliculaires ou de cellules dendritiques plasmocytoïdes. En raison de leur rareté, ces tumeurs demeurent mal connues (Lim, 2009).

CHAPITRE III

ASPECTS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DES LYMPHOMES DE HODGKIN

1- Épidémiologie :

La maladie de Hodgkin est une tumeur maligne relativement rare, elle représente 1% de la totalité des tumeurs malignes, et 15% de l'ensemble des lymphomes (**Gaulard et Brousse, 2004**), avec environ 1 500 nouveaux cas/an dont l'incidence est évaluée à 2 à 4 cas/100 000 habitants/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 scléronodulaire) et au-delà de 60 ans (**Maynadié et al., 2008 ; Mertelsmann et al., 2011**).

Selon les données de Globocan 2012, 66 000 cas de la maladie de Hodgkin ont été estimés dans le monde et présentait 0,5% de tous les cancers. Les taux d'incidence sont élevés dans les régions les plus développées (Amérique du Nord, Australie / Nouvelle-Zélande et Europe) et aussi en Asie occidentale. Les taux d'incidence sont particulièrement faibles en Asie de l'Est et du Sud-Est où la maladie est très rare. La survie pour le lymphome de Hodgkin est raisonnable dans les régions plus développées, de sorte que sur les 25 000 décès estimés dans le monde (0,5% de tous les décès par cancer), seulement environ un quart (6300) survient dans des régions plus développées (**Ferlay et al., 2012**).

En 2016, la société américaine du cancer a estimé l'apparition d'environ 8 500 nouveaux cas (3710 femmes et 4790 hommes) et environ 1120 décès (480 femmes et 640 hommes) (**American Cancer Society, 2017**).

En Algérie, l'incidence de la LH est de 0,737/100 000 habitants avec un sex-ratio (H/F) 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 habitants au Maroc et en Tunisie) (**Hamdi et al., 2016**). Une étude rétrospective, descriptive, des lymphomes des adultes, faite sur 10 ans de 2001 à 2011 au niveau des services d'hématologie de l'Ouest Algérien, dans laquelle la collecte des données s'est effectuée à partir des dossiers médicaux a souligné 526 cas de LH parmi 1544 cas de lymphome (34,04%). L'âge des patients variait de 16 à 86 ans, avec une moyenne de 33,33 ans. Le sexe masculin était atteint dans 273 cas (soit 51,9%) et le sexe féminin dans 253 cas (48,2%), avec une sex-ratio de 1,07 (**Zeggai et al., 2013**).

2- Étiologie :

L'étiologie de la maladie de Hodgkin est inconnue, mais la nature de leur apparition suggère la possibilité de différents processus étiologiques chez les sujets jeunes et plus âgés, infectieux chez les premiers et liés à l'environnement chez les autres. Lorsque le mécanisme infectieux est imploré, l'EBV est le principal responsable, particulièrement parce qu'il est détecté dans les cellules tumorales de la moitié des patients (**Lamquami, 2010**).

Sur le plan physiopathologique, imputant un rôle important au virus EBV avec 80 à 100% de co-infection EBV chez les patients VIH développant un lymphome hodgkinien. L'implication 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 (**Jacomet et al., 2006 ; Cluzeau, 2010**).

2-1- Les agents infectieux :

Le lymphome hodgkinien chez un patient VIH est considéré comme une entité séparée des autres et spécialisé par des caractéristiques sur le plan épidémiologique, physiopathologique, anatomopathologique, pronostique et thérapeutique (**voir annexe III**) (**Martinez, 2011**).

D'après l'OMS en 2007, 33.2 millions des patients porteurs du virus VIH dans le monde avec 2.5 millions de nouveaux cas, elle est estimée à 7 fois supérieure à celle de la population générale, ce qui en fait la 5^{ème} tumeur du patient VIH. Sur le plan anatomopathologique et selon la classification de Lukes-Rye, le type à cellularité mixte et le type à déplétion lymphoïde sont les plus fréquents chez les patients VIH positifs alors que patient VIH négatif, le type scléronodulaire est le plus fréquent. Sur le plan physiopathologique, on impute un rôle important au virus EBV avec 80 à 100% de co-infection EBV chez les patients VIH développant un lymphome hodgkinien. Les lymphomes hodgkiniens EBV+ sont associés à deux types anatomopathologiques riches en cellules de Reed Sternberg qui sont les types à cellularité mixte et à déplétion lymphoïde, ce qui correspond entièrement à ce que l'on observe dans le lymphome hodgkinien VIH positif. Il a été observé une augmentation de l'incidence de la maladie de Hodgkin VIH positive lors d'une immunodépression modérée avec un pic d'incidence autour de 225 à 249 CD4/mm³. L'hypothèse serait qu'il y aurait une intervention de l'environnement cellulaire dans le processus de prolifération tumorale, d'où la diminution d'incidence de la maladie de Hodgkin en cas d'immunodépression sévère (**Cluzeau, 2010**).

2-2- Les agents environnementaux :

L'exposition de la mère à des pesticides domestiques (les insecticides) durant sa grossesse serait un facteur de risque pour l'enfant (risque doublé) sauf pour le LH de type scléronodulaire forme qui touche surtout des filles plus âgées. En milieu professionnel les expositions aux pesticides aux solvants organiques (benzène, solvant chlorés, teintures capillaires) et aux poussières de bois ont souvent été associées à une augmentation du risque de lymphome. Dans l'environnement général, les expositions aux UV, aux radiations ionisantes et aux dioxines sont suspectées d'augmentation de risque d'avoir un lymphome, mais sans que le lien de causalité n'ait pu être établi (**Klimm et al., 2005**).

2-3- Les facteurs génétiques :

Les résultats d'un certain nombre d'études suggèrent que la génétique peut jouer un rôle dans le développement du LH. Cependant, les connaissances sur la génétique de cette maladie sont limitées. Bien que les parents d'une personne atteinte du LH soient plus susceptibles d'avoir la maladie, les causes de cette augmentation restent inconnues (**Vestergaard et al., 2010 ; Castillo et al., 2011**). Le rôle des facteurs génétiques est également basé sur différents résultats : atteinte préférentielle du sexe masculin, chez les jumeaux monogames, chez les sujets appartenant à une famille avec hypo-gamma-globulinémie, et enfin les cas familiaux (**International Agency for Research on Cancer, 2012**). 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 et HLA-A*02 (**Niens et al., 2007**). Ces résultats ont été confirmés par une étude récente sur les génomes de 1200 patients dont 28% ayant un LH-EBV+ (**Urayama et al., 2012**).

3- Aspect génétique des LH :

Le lymphome de Hodgkin distingue le lymphome non hodgkinien par la présence de cellules très caractéristiques : cellules Reed Sternberg pour les LHc et LP pour les LHNP. Aussi, contrairement aux lymphomes non hodgkiniens, les cellules cancéreuses des lymphomes Hodgkiniens n'expriment pas la majorité des protéines propres aux cellules B, qui sont le type cellulaire d'origine de la majorité des cellules cancéreuses du lymphome de Hodgkin, mais libèrent certains facteurs de transcription (**Stein et Bob, 2009**).

3-1- Les cellules de Hodgkin, les CRS et les cellules LP :

a- Les cellules de Hodgkin :

Certaines cellules Hodgkin deviennent multi-nucléées au cours de leur développement, cependant, les mécanismes par lesquels ces cellules mononucléées sont transférées à la multi-nucléation ne sont pas déterminés. Ces cellules apparaissent irrégulières dans plusieurs voies de signalisation conduisant à un schéma virtuel associé aux cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg (**Steidl et al., 2011**). Elles sont responsables de l'activation de nombreuses cytokines qui envoient de faux signaux de communication et provoquent des réponses immunitaires injustifiées chez le patient. Tous ces signaux anormaux provenant des cellules cancéreuses conduisent à une masse et à une tumeur constituée principalement de cellules interactives telles que les éosinophiles, les lymphocytes, les neutrophiles et les fibroblastes qui surviennent après l'activation du système immunitaire (**Kennedy et al., 2011**).

b- La cellule de Reed-Sternberg :

Ou cellule "diagnostique", est une grande cellule lymphocytaire mesurant 60 à 80µm de diamètre, avec un cytoplasme amphiphile abondant, avec au moins deux noyaux fortement nucléés entourés d'une clarification péri-nucléaire. Les nucléoles proéminents sont éosinophiles réalisant un aspect en « œil d'oiseau » (**Mani et Jaffe, 2009**). Le phénotype habituel des cellules de Reed-Sternberg dans le lymphome de Hodgkin classique caractérisé par l'expression d'une molécule de surface CD30, éventuellement CD15 ou CD25, sans expression CD20 dans 20-30% des cas, protéine membranaire de EBV, LMP-1 (**Hamdi, 2013 ; Salles, 2012**).

c- Les cellules LP :

Sont des cellules plus petites que des CRS, à chromatine clarifiée finement nucléolée et surtout à contour nucléaire polylobé, elles ont été successivement dénommées « variante lymphocytaire/histiocytaire des CRS » (L&H cells), « cellules pop-corn », et plus récemment « LP cells » pour « lymphocyte predominant cells ». Au contraire des CRS, les cellules LP présentent un phénotype B complet : CD45+, CD20+, CD79a+, CD22+, EMA+/- et surtout elles n'expriment pas CD30, ni CD15 ni l'EBV (LMP-1 et EBER) (**Swerdlow et al., 2008**).

3-2- Origine des CRS et des cellules LP :

a- Origine des CRS :

Les CRS proviennent de la cellule B dans le centre germinal (**Parham, 2003**). La cellule B mature exprime des immunoglobulines après liaison avec un antigène spécifique, la cellule B est alors activée et est stimulée à proliférer, Il en résulte une grande quantité de cellules B issues de cette prolifération.

Un autre phénomène qui se produit lors de la prolifération est le phénomène de réarrangement génétique de la région variable du gène de l'immunoglobuline, qui permet d'obtenir une variation significative du taux d'anticorps produits par les cellules B résultantes. Les cellules recevront un réarrangement défavorable qui mènera à l'estime de soi ou à la perte de sensibilité ou de fonction. Ainsi, ces cellules défectueuses vont entrer en apoptose, seules les cellules ayant obtenu un réarrangement favorable pourront se différencier en cellules mémoire B ou plasmocytes, Dans le cas des cellules de Hodgkin et de Reed Sternberg, ces cellules étaient Les cellules B qui ont été précédemment produites après la propagation d'une cellule activée. Comme la plupart des cellules produites au cours de ce processus, les cellules primaires des cellules de Hodgkin et de Reed-Stemberg ont été réarrangées de manière inappropriée et ont dû entrer

en apoptose. Cependant, à travers divers événements génétiques tels que l'hypermutation au niveau des régions IgVH variables des CRS, ce modèle de mutation atteste leur passage dans un centre germinatif (Mani et Jaffe, 2009). Dans 25% des cas, ils ont des mutations paralysantes qui empêchent la synthèse des immunoglobulines (Kanzler *et al.*, 1996). Ces mutations très nocives sont physiologiquement présentes dans le centre germinatif où elles sont responsables de l'apoptose des cellules atteintes. Les 75% restants peuvent également contenir des mutations nocives difficiles à présenter séquentiellement, comme le remplacement de paires de bases simples pouvant être responsables d'une diminution de l'intimité de l'antigène ou de la présence du virus EBV. L'apoptose est devenue cancéreuse (Kuppers, 2009) (Figure. 8).

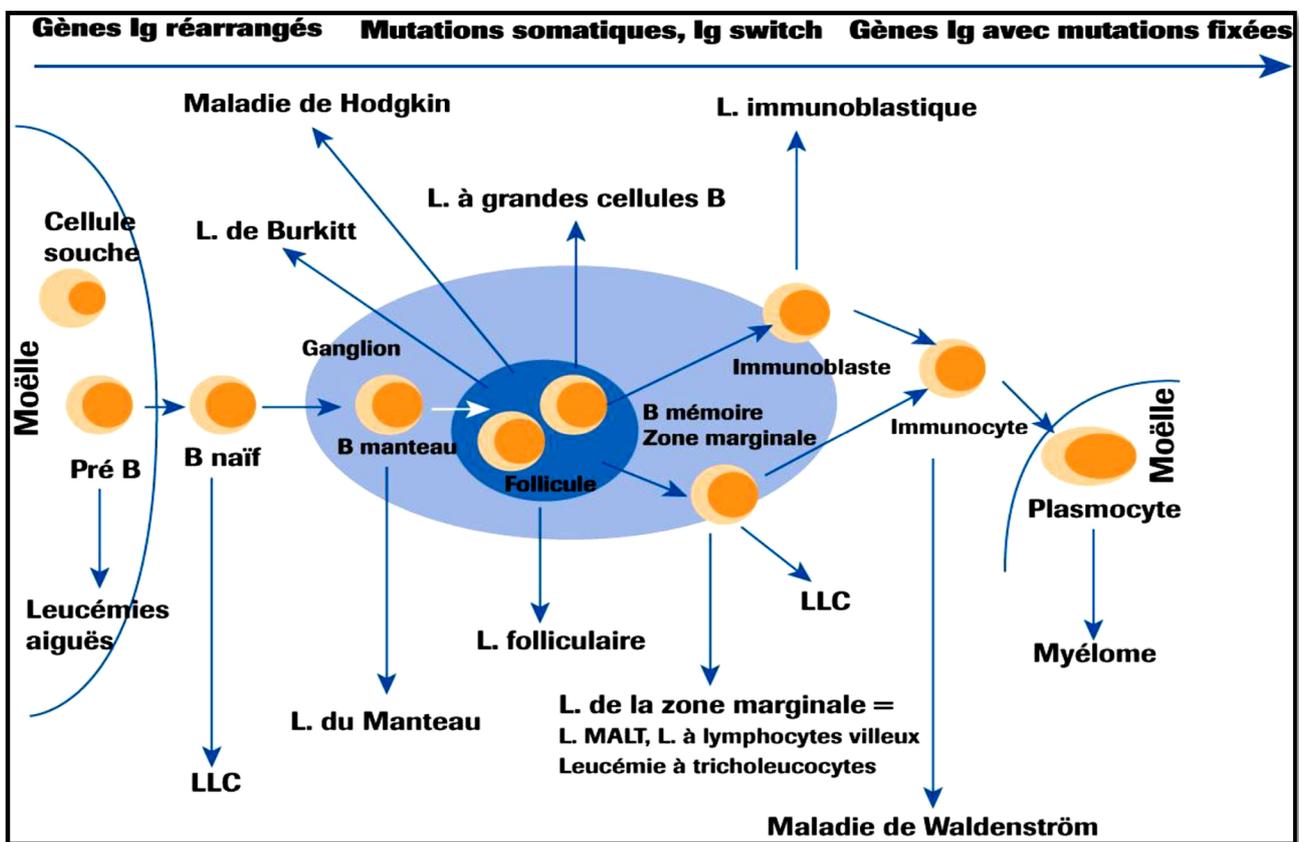


Figure. 8 : Origine des cellules RS (Garban *et al.*, 2001).

b- Origine des cellules LP :

Les cellules LP expriment des marqueurs lymphocytaires B (CD20, CD79a) et souvent des marqueurs centro-germinatifs : CD10, BCL6 et AID (Activation-Induced cytidine Deaminase) une enzyme clé pour la mise en œuvre du processus d'hypermutations somatiques et de « class switching » (**Greiner *et al.*, 2005 ; Swerdlow *et al.*, 2008**). Les réarrangements clonaux des IgVH et surtout de mutations somatiques « en cours » (ongoing mutations) présentes sur des gènes d'immunoglobulines fonctionnels, indiquant que les cellules LP ont été soumises au processus de sélection par l'antigène (**Julier *et al.*, 2017**).

3-3- La survie des CRS et l'activation constitutive de NFκB :

La survie et la reproduction du CRS sont largement expliquées par l'activation des voies de signalisation dans les cellules y compris le chemin NFκB (**Kuppers, 2009**).

a- Activation constitutive de NFκB :

Pendant longtemps, la relation entre l'inflammation et le cancer est restée ambiguë. Aujourd'hui, il est largement reconnu que ce lien, au moins en grande partie, représenté par la voie du facteur nucléaire κ B (NFκB) et que son activation constitutionnelle forme le cœur de la physiopathologie des LH. C'est en fait vers cette voie que se rejoignent plusieurs stimulations qui jouent un rôle dans la lymphomagenèse Hodgkinienne. Ils sont aussi souvent des effecteurs de cette voie responsables des mécanismes transformant des CRS (**Kuppers, 2009 ; Chetaille, 2010**).

NFκB est un facteur de transcription physiologiquement présent dans le cytoplasme de la plupart des cellules. À l'état inactif, il est lié à la protéine IκB inhibitrice. Il est activé par phosphorylation d'IκB par les kinases IκKa et IκKb. Cette phosphorylation conduit à la dégradation d'IκB et à la libération de NFκB activé. NFκB joue un rôle clé dans la réponse inflammatoire aux agents pathogènes, la prolifération et la transformation cellulaire, le développement des tumeurs. La plupart des cytokines et des facteurs de croissance produits par CRS sont des mécanismes croisés impliquant la voie NFκB. L'activation de NFκB peut se faire par plus de 150 stimuli extérieurs actuellement répertoriés. Dans les LHc, les principaux facteurs connus comme pouvant activer NFκB sont :

- L'induction par le TNFα, par le CD30, par le CD40 ou LMP-1 (qui réalise une stimulation CD40-like) et par le Receptor Activator of NFκB (RANK).
- Par mutation inhibitrice du gène de son inhibiteur IκB.
- Par activation constitutive de l'IκK (**Chetaille, 2010**).

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 voies de signalisation JAK-STAT. Ainsi, ont été mis en évidence des mutations faux sens du gène *IκBα*, inhibiteur de NFκB, ou des amplifications de REL. Plus récemment de fréquentes mutations ou délétions de TNF-AIP3 codant pour A20, inhibiteur de NFκB, ont été identifiées (Figure. 9). En outre, le NFκB interagit avec d'autres voies de signalisation, en amont ou en aval (Kuppers, 2009).

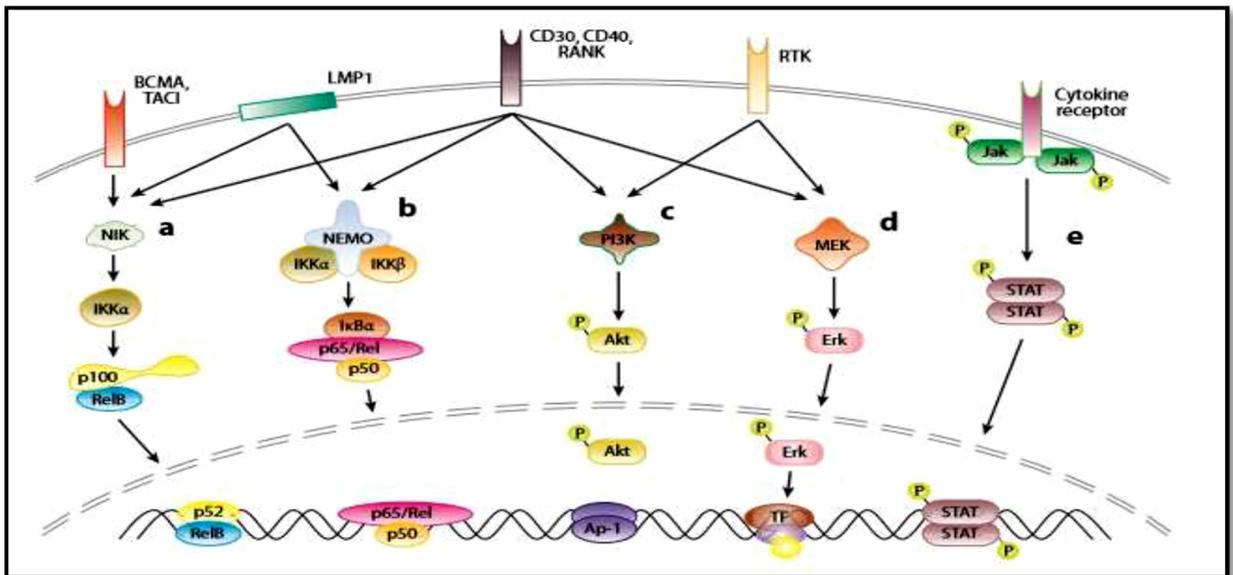


Figure. 9 : Voies de signalisation dans le lymphome de Hodgkin (Schmitz *et al.*, 2009).

La voie "a" représente la voie alternative de NFκB,
 La voie "b" représente la voie canonique de NFκB et la voie "e" représente la voie JAK/STAT.

b- Activation constitutive de la voie Akt/ phosphatidyl-inositide 3 kinase :

La voie de la 3-kinase phosphatidyl-énositide (pi3 kinase) peut être activée par un grand nombre de stimuli extracellulaires et conduit à la synthèse de lipides inositols qui sont des médiateurs principaux dans de nombreuses voies intracellulaires. La Pi3 kinase est constituée d'un catalyseur de 110 kDa associé à une sous-unité p85 et participe aux principales voies de transport au sein des cellules B, en particulier celles liées aux BCR et CD40.

La plupart des effets se produisant sous la kinase pi sont médiés par une autre kinase, akt. L'un des rôles majeurs de l'akt est de promouvoir la survie cellulaire et son implication est maintenant connue dans de nombreux cancers. Son activité anti-apoptotique se fait notamment par phosphorylation de Bad, inhibition de la caspase 9 et activation de NFκB, Akt augmente également la survie cellulaire en inhibant la GSK-3 par phosphorylation. La GSK-3 est une kinase, lorsqu'elle est activée, maintient des protéines inactives telles que les cyclines D ou c-myc, une autre cible de Akt est le mTOR (cible mammalienne de la rapamycine) qui régule la synthèse protéique par phosphorylation de ses substrats, S6 kinase et le facteur d'élongation 4E-BP1. Il a été montré

que dans les CRS cultivés, comme dans la tumeur CRS, akt est activé de manière constitutive par la phosphorylation de la pi3 kinase et que l'inhibition de la pi3 kinase conduit à une réduction de la survie du CRS (Chetaille, 2010).

c- Activation aberrante de récepteurs tyrosine kinase :

Dans les cellules B matures, bien que certaines tyrosines kinases aient un rôle essentiel dans la signalisation intracellulaire en aval du BCR, peu de récepteurs tyrosine kinase ont été décrits. Seuls ont été décrits l'expression de *TKRA* (Tyrosine Kinase Récepteur A), essentiel dans la survie des cellules B mémoires, et de *MET* dans les cellules B du centre germinatif où il joue un rôle dans les interactions entre les lymphocytes B et les cellules du stroma. En dépit de ce manque d'expression de RTK dans son homologue physiologique, CRS a été signalé avoir l'expression et l'activation de 6 récepteurs de la tyrosine kinase : *PDGFRA*, *DDR2*, *EPHB1*, *RON*, *TRKB* et *TRKA* (Renné *et al.*, 2005).

d- Altérations des voies de l'apoptose :

Les CRS sont des cellules d'origine centro-germinative caractérisées par leur absence d'expression d'immunoglobulines de surface et qui, dans certains cas, présentent des mutations délétères des IgVH (cripling mutations). Toutes les cellules centro-germinatives qui présentent l'une ou l'autre de ces caractéristiques sont vouées à l'apoptose. La survie des CRS témoigne donc d'une altération de leurs mécanismes apoptotiques.

L'insensibilité du CRS à l'apoptose n'est pas due à l'absence ou à la mutation de CD95/Fas ; le récepteur qui déclenche les voies de signalisation intracellulaires, y compris les caspases en cascade, entraînant la mort par apoptose, puisque les CRS expriment un CD95 fonctionnel. L'un des mécanismes permettant la survie des CRS dans le centre germinatif puis dans la tumeur implique une surexpression de c-FLIP (cellular caspase-8 (FLICE) Inhibitory Protein), une protéine anti-apoptotique. Lorsque CD95/Fas est engagé par FasL il s'associe au Fas-Associated protein with Death Domain (FADD), FADD va à son tour se lier à la caspase 8 (FLICE), formant ainsi le Death Inducing Signaling Complex (DISC) ; c-FLIP est une protéine qui ressemble structurellement à la caspase 8 mais qui est dépourvue de son activité protéolytique. Ainsi, l'intégration de C-FLIP dans DISC conduit à l'apoptose, en physiologie c-FLIP permet de contrôler l'apoptose et l'expression sous contrôle de NFκB. Par ailleurs le traitement des CRS de culture avec un inhibiteur de NFκB entraîne l'inhibition de c-FLIP et une restauration de leur sensibilité à l'apoptose ; De même une inhibition de c-FLIP par des siARN (connus pour être de puissants inhibiteurs de c-FLIP) restaure également la sensibilité des CRS à l'apoptose.

Toutes ces données montrent que la voie du ligand FAS est bien exprimée par le CRS, mais qu'elle est fonctionnellement inhibée par l'hyperexpression de son inhibiteur de c-FLIP selon un mécanisme dépendant de NFκB. D'autres mécanismes ont été rapportés comme pouvant expliquer la dérégulation de la machinerie de l'apoptose dans les CRS (**Kashkar et al., 2003**) ont montré que les CRS cultivés souffrent d'un déficit constitutionnel dans la caspase 3 secondaire à l'hyperexpression du XIAP (inhibiteur de l'apoptose), un inhibiteur physiologique de la caspase 3 (**Mathas et al., 2004**).

3-4- Cytogénétique :

À cause de leur faible nombre au sein du tissu tumoral, de leur faible index mitotique, l'analyse cytogénétique des lymphomes de Hodgkin est difficile. Néanmoins, elle révèle des anomalies numériques ou structurales, même si elles ne semblent pas spécifiques de la maladie. Les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont les triploïdies 5, 9, 15, 18, 22 et X, 60% des cellules tumorales étant aneuploïdes. Les anomalies de structures touchent les chromosomes 1, 3q, 4q, 6q, 7q, 8q, 11q, 14q, 12p, 13p, 15p. Ces mutations somatiques entraînent dans un quart des cas un réarrangement non fonctionnel des immunoglobulines. Dans les cellules B normales, cette perte de fonctionnalité entrainerait l'apoptose (**Dubois, 2015**).

4- Aspects cliniques et biologiques :

4-1- Aspects cliniques :

a- Les adénopathies (ADP) :

Hypertrophies ganglionnaires 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. Initialement elles sont localisées dans l'une des grandes aires ganglionnaires superficielles, cervicale ou sus-claviculaire dans 60 à 80% des cas, plus rarement axillaire ou inguino-fémorale. 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. Une ADP peut prendre plusieurs formes :

- Forme cutanéoganglionnaire (en particulier les ganglions de la région du cou, moins souvent les ganglions axillaires 70% des patients),
- Forme médiastinale (10% des patients),
- Forme abdominale (5% des patients) (**Mertelsmann, 2011**).

b- Symptômes généraux :

Le LH est révélé dans 80% des cas par une adénopathie périphérique, dans 10% des cas par des adénopathies médiastinales, enfin 10 à 20% des cas par des signes généraux, tels que :

- Fièvre d'origine inconnue > 38 °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 (**Fermé et Reman, 2011**).

D'autres symptômes, moins constants, sont :

- Hépatomégalie et/ou splénomégalie (20% des patients),
- Altération de l'état général, fatigue, anorexie,
- Dorsalgie causée par l'hypertrophie des ganglions retro-péritonéaux,
- Symptômes de compression des organes atteints (troubles neurologiques, atteinte pulmonaire,
- Insuffisance respiratoire, atteinte urogénitale et troubles de la miction (**Mertelsmann, 2011**).

4-2- Aspects biologiques :

- Un syndrome inflammatoire biologique inexplicé et marqué : élévation franche et conjointe de la vitesse de sédimentation (VS) et de la protéine C réactive (CRP) (**Institut National du Cancer, 2013**).
- Augmentation des LDH (**Dubois, 2015**).
- Anémie, Hb < 10 g/ml.
- Hyperleucocytose (> 1500/mm³).

5- Pronostic :

5-1- Évaluation clinique :

L'examen clinique détermine les régions nodales affectées, le volume du foie et la rate. La présence de signes généraux, tels que fièvre, sueurs nocturnes excessives. L'amaigrissement (plus de 10% du poids) montre la progression de la maladie, affecte le pronostic et la stratégie thérapeutique (**Fermé et Reman, 2011**).

5-2- Évaluation biologique :

Le bilan biologique recherche des facteurs pronostiques : augmentation de la vitesse de sédimentation, anémie, hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles, lymphopénie et/ou hypo-albuminémie (**Fermé et Reman, 2011**).

5-3- Imagerie :

a- 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, par la mesure de la plus grande largeur du médiastin au niveau de la masse (M) tumorale rapportée à la largeur du Thorax (T) (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 (**Fermé et Reman, 2011**).

b- Examen tomodensitométrique du thorax :

L'examen tomodensitométrique du thorax permet la recherche : des adénopathies (ADP) du médiastin antéro-supérieur, hilaires, sous-carnaires, des atteintes pulmonaires, pleurales, péricardiques et de la paroi thoracique (**Fermé et Reman, 2011**).

c- 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 (**Fermé et Reman, 2011**).

5-4- Biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

La biopsie ostéo-médullaire doit être régulière en présence de signes généraux, d'une forme diffuse ou d'un déficit immunitaire. Puisque la moelle osseuse est toujours normale chez les jeunes patients avec une forme localisée sans signes généraux, la BOM est facultative dans les phases cliniques IA et IIA (**Fermé et Reman, 2011**).

5-5- Anatomico-pathologie :

Le diagnostic de LH est basé sur l'étude anatomopathologique, un ganglion, le plus souvent. La maladie de Hodgkin est caractérisée par la présence dans une réaction inflammatoire et sclérosante de 0,1 à 3% de cellules malignes RS. Cette étude morphologique, est couplée une étude de l'immunophénotypage 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 (**Hamdi, 2013**).

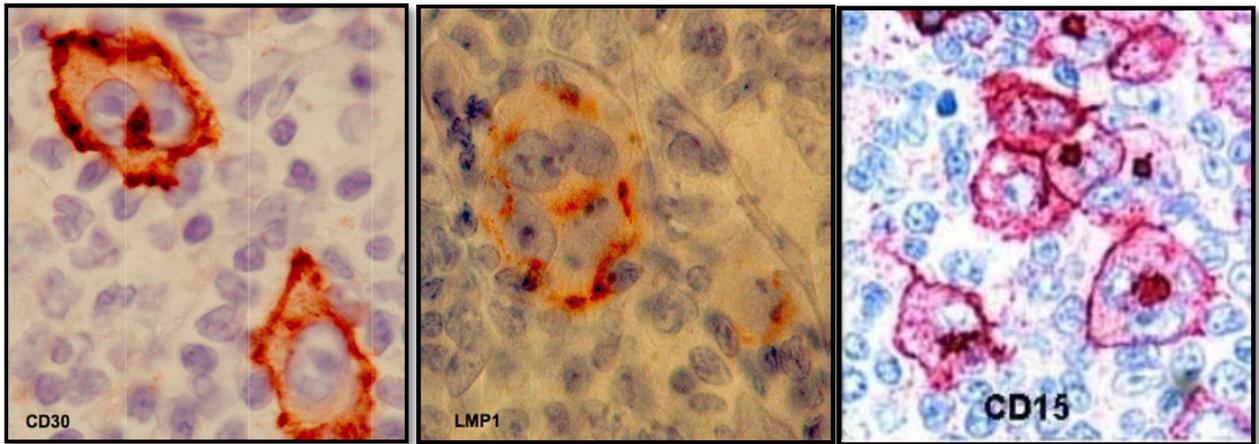


Figure. 10 : Cellules RS avec expression du CD30+, LMP-1+ et CD15+ (HE, X400) (Knecht et al., 2010).

5-6- Classification selon l'extension et l'évolutivité :

La classification d'Ann Arbor est basée sur une évaluation clinique du patient et définit les stades I à IV en fonction de l'extension de la maladie (Figure. 11). Cette classification est restée une référence pendant 20 ans jusqu'aux modifications de Cotswolds qui font intervenir une évaluation radiologique (voir annexe IV) (Dubois, 2015).

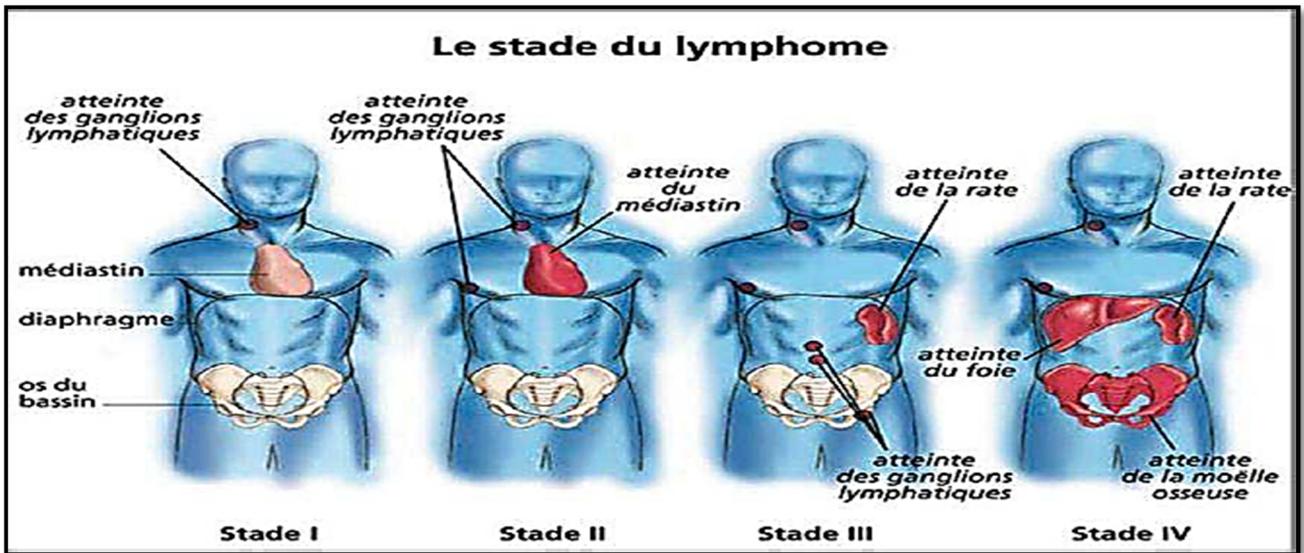


Figure. 11 : Les différents Stades de lymphome de Hodgkin (Herbaux, 2013).

5-7- Classifications pronostiques :

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) sont distingués en premier lieu, au sein de ces formes localisées, le score de l'EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) permet de définir deux sous-groupes pronostiques (favorable contre défavorable) (**Tableau. 1**) (**Drouet et al., 2010**).

Tableau. 1 : Les sous-groupes pronostiques de LH.

Groupe défavorable pour les stades I et II	Groupe défavorable pour les stades III et IV
<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 VS > 30 mm, • Présence de signe clinique d'évolutivité avec VS > 50 mm. 	<ul style="list-style-type: none"> • Sexe masculine, • Age \geq 45ans, • Stade IV, • Albuminémie < 40 g/l, • Concentration d'hémoglobine < 10,5 g/dl, • Leucocytose \geq 15000/mm³, • Lymphopénie < 600/mm³ (ou taux de lymphocytes < 8% des leucocytes).

6- Traitement :

Le but du traitement est de guérir le malade tout en lui évitant dans la mesure du possible les effets secondaires, ce dernier repose sur la chimiothérapie et la radiothérapie tout en excluant la chirurgie d'exérèse ; retenant que la décision thérapeutique dépend du stade d'Ann Arbor et des facteurs pronostiques (**Tereza et Lionel, 2011**).

6-1- Chimiothérapie :

La première chimiothérapie utilisée a été l'association MOPP (méthylchlorétamine, vincristine, procarbazine, prednisone), permettant la rémission ou la guérison complète dans de nombreux cas au prix d'induction de leucémies ou cancers secondaires. En outre la chimiothérapie de référence actuelle, moins leucémogène, est l'association ABVD en cures mensuelles (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine) (**Tereza et Lionel, 2011**). Pour les stades I et II, le nombre de cures de chimiothérapie, 2 à 4, varie selon les facteurs pronostiques. Alors pour les stades III et IV le protocole utilisé est ABVD ou BEACOPP. La réponse au traitement peut être Complète, s'il y a disparition de tous symptômes de la maladie ; Partielle, s'il y a régression de plus de 50% des masses initialement présentes et absence de nouvelle localisation ; Alors la maladie est stable, s'il n'y a pas de réponse complète ou partielle (**Institut National Du Cancer, 2013**).

6-2- Radiothérapie :

La radiothérapie est un traitement adjuvant pour la chimiothérapie. Ceci est fait, dans les formes localisées lorsque le patient a une réponse après trois ou quatre cycles de chimiothérapie en fonction de la localisation initiale de la maladie et de la stratification pronostique. Les méthodes de radiothérapie ont considérablement évolué, permettant de réduire la toxicité secondaire des rayonnements. Actuellement, le rayonnement nodal est évalué dans de nombreux essais, et permettrait de réduire l'irradiation et donc la toxicité à long terme (**Bonnet et Bernard, 2015**).

6-3- Greffes des 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 (**Mertelsmann *et al.*, 2011**).

6-4- Traitements ciblés :

Ce fait par l'administration des Anti CD30 tel que le brentuximab vedotin, par les inhibiteurs d'histone désacétylases ou par les inhibiteurs de JAK/STAT (**Dubois, 2015**).

CHAPITRE IV

LYMPHOMES HODGKINIENS ET INFECTION PAR L'EBV

1- Le virus EBV :

L'EBV est un virus de l'herpès de la famille des Herpesviridae, est un lymphocryptovirus, il est de taille de 120 à 200 nm, son ADN double brin de 172 kpb, responsable de la mononucléose infectieuse mais également de certains cancers, en particulier le pharynx nasal ou les ganglions lymphatiques. La mononucléose agressive la plus fréquente touche les enfants de 8 à 10 ans ou les adolescents ou les jeunes adultes, mais peut survenir à n'importe quel âge. Habituellement manifesté par la fièvre, l'angine et les adénopathies, fréquemment escortées d'une fatigue extrême. La guérison occasionnée dans les 3 à 4 semaines, mais peut se prolonger à longterm. L'EBV est transporté par la salive ou par les relations sexuelles. Il reste présent dans les lymphocytes de l'organisme toute la vie. L'infection peut se réactiver au cours de la vie, en cas de déficit immunitaire. La sérologie EBV consiste à rechercher la présence d'anticorps anti EBV, tel qu'anti-VCA IgM, les anti- VCA IgG, les anti-EBNA IgG, et parfois, les anti-EA (**Palser et al., 2015 ; Chetaille, 2010**).

2- Biologie de l'infection par l'EBV :

La transmission de l'EBV à un hôte naïf s'effectue normalement via la salive provenant d'un individu positif. Selon le modèle généralement admis, il y aurait premièrement un événement lytique avec production de virus au niveau de l'épithélium mucosal du naso-pharynx. Vu le contact étroit avec la couche sous-épithéliale riche en lymphocytes, l'EBV peut alors atteindre sa principale cible, le lymphocyte B mature (**Hutt-Fletcher, 2007**). Selon certains auteurs celui-ci serait capable, exceptionnellement, de soutenir l'infection lytique. L'entrée du virus dans les lymphocytes B est médiée par l'interaction de la glycoprotéine majeure du virus, la gp350, avec le récepteur CD21 présent à la surface de la cellule cible. D'autres molécules de surface agissent comme co-récepteurs pour l'infection des lymphocytes B, notamment le CMH II qui lie la glycoprotéine virale, la gp42. Ainsi, les interactions entre ligand et récepteur mises en œuvre, assurent l'entrée du virus dans la cellule B naïve par internalisation dans des vésicules cytoplasmiques (**Callan, 2004**). Bien que l'infection lytique dans la cellule B soit possible, cette dernière est plus apte à restreindre l'expression des gènes viraux à un programme de latence. Pour ce faire, le génome linéaire se circularise au niveau des TR donnant ainsi naissance à la forme épisomale du génome viral caractérisant l'établissement de la latence et constituant un pré-requis pour l'initiation de l'expression des gènes de latence (**Hardie, 2010**).

3- Mécanisme viral de la lymphomagenèse :

Le rôle de l'EBV dans la lymphomagenèse du Hodgkin reste à déterminer. L'EBV est un virus ubiquitaire. Leur génome se trouve dans 40 à 50% cellules cancéreuses dans la LH classique. Il est plus souvent retrouvé dans les LH à cellularité mixte. Dans le lymphome hodgkinien, il est exprimé par un profil de latence type 2 (**tableau. 2**) c'est-à-dire il existe une expression restreinte aux protéines de latence LMP-1 (Latent Membrane Protein 1), LMP-2a (Latent Membrane Protein 2a) et EBNA-1 (Epstein-Barr Nuclear Antigen 1).

Tableau. 2 : Types de latence de l'EBV impliqués dans les différentes hémopathies malignes (**Salmeron, 2010**).

Type de latence	EBNA-1	EBNA-2	EBNA-3	LMP-1	LMP-2	Pathologie
Type 1	+	-	-	-	-	Lymphome de Burkitt
Type 2	+	-	-	+	+	Lymphome de Hodgkin, LT/NK périphérique
Type 3	+	+	+	+	+	Syndrome lymphoprolifératif de l'immunodéprimé

Plusieurs études ont identifié le rôle des protéines virales de latence dans les voies de signalisation impliquées dans la prolifération et l'apoptose. Par conséquent, LMP1, simulé CD40 est susceptible de générer des voies d'activation cellulaire, conduisant à la prolifération cellulaire et inhibition d'apoptose. Elle permet également l'activation de l'oncogène anti-apoptotique Bcl2. LMP2a sert des signaux de survie en simulant l'activation de BCR. Dans EBV + LH, la cellule précurseur B, démunie d'immunoglobulines de surface, parviennent, et ainsi "déguisée", à frustrer le système de sélection positif en évitant l'apoptose. EBNA1 est nécessaire pour la réplication du virus. Elle n'a aucune activité oncogène démontrée en laboratoire. Cependant, elle est capable de provoquer un lymphome chez la souris transgéniques (**Salmeron, 2010**).

Partie pratique

Patients et méthodes

1- Étude statistique :

Il s'agit d'une étude rétrospective, descriptive, menée au niveau du service d'hématologie du Centre Hospitalier Universitaire Benbadis - Constantine, sur une période de deux mois (du 01/03/2018 au 30/04/2018) et qui a concerné 70 dossiers de patients atteints d'un LH authentique, qui ont été hospitalisés entre 2013 et 2017. La population étudiée est composée de sujets des deux sexes, allant de 16 à 80 ans, provenant de 08 wilayas. La consultation des dossiers, et la collection des données a permis l'obtention des informations suivantes :

- L'année d'hospitalisation,
- La wilaya d'origine,
- Le sexe,
- L'âge,
- La localisation des adénopathies (ADP),
- Le type de LH (selon la classification de l'OMS),
- Le stade (selon la classification d'ANN Arbor),
- Les signes cliniques,
- Les signes biologiques,
- IMT (Index Médiastino-Thoracique),
- SPI (Score Pronostique International).

2- Étude cytologique :

2-1- Frottis sanguin :

Le frottis sanguin, précieux outil de diagnostic cytologique, permet de déceler les anomalies morphologiques (taille, forme, coloration, inclusions) des cellules sanguines.

- Il consiste en l'étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre (**Figure. 12 A**).
- Coloration par le MGG (**Figure. 12 B**).
- Observation au microscope optique (**Figure. 12 C**).
- Le protocole est fourni dans l'**annexe V (Picaut 2006)**.



Figure. 12 : (A) étalement d'une goutte de sang sur une lame de verre. (B) coloration par MGG. (C) observation au microscope optique.

2-2- Étude anatomopathologique :

L'étude anatomopathologique est menée au service d'anatomopathologie de CHUC. 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 histo-pathologique. Cet examen permet d'établir de façon définitive le diagnostic du LH. On parle alors de preuve histologique.

À 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.

2-2-1- Matériel et réactifs :

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

- **Le matériel de la macro :** bavette, gants, planche, pince, scalpel, bistouri, règle en acier inoxydable. Pot, flacon de Formol, cassettes, crayon et hotte.
- **Le matériel de la micro :** Histokinette Leica TP1020, automate de fixation et d'imprégnation, distributeur de paraffine Leica et microtome Leica, bain marié, étuve, congélateur, lames et lamelles, automate de coloration Leica Auto Stainer XL, moules d'inclusion en acier.
- **Produits et réactifs :** paraffine liquide, éthanol, eau distillée, xylène, hématoxyline, éosine.

2-2-1- Méthodologie :

a- Étude macroscopique :

Cet examen est une partie essentielle de l'étude anatomopathologique histologique :

- **Étape.1** : une pièce qui provient d'une biopsie d'exérèse d'une ADP et mise dans un pot de formol à 10% pour permettre sa fixation dans un bon état (**Figure. 13**).

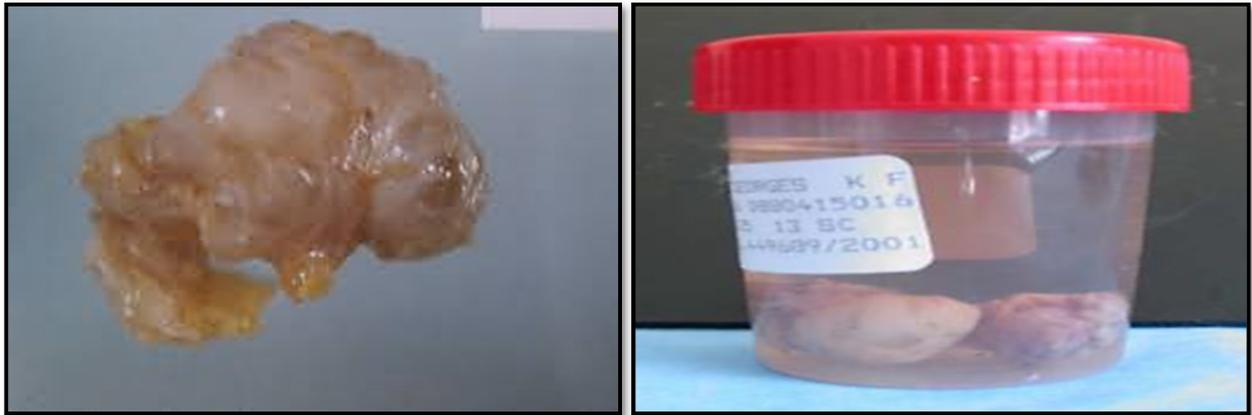


Figure. 13 : Une biopsie exérèse d'une ADP mise dans un pot de formol à 10%.

- **Étape. 2** : la pièce (ADP) est ensuite examinée, mesurée, pesée, palpée puis disséquée 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 appropriée.
- **Étape. 3** : ensuite, nous avons pris les fragments choisis de la pièce pour les mettre dans les cassettes et les numéroter à l'aide d'un crayon (**Figure. 14**) 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. 14 : La mise en place des fragments dans une cassette et la numération avec un crayon.

b- Étude microscopique :

- Étape. 1 : fixation

La fixation est indispensable pour conserver la morphologie cellulaire, elle doit être immédiate ou au moins débutée très rapidement 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). La cassette est mise dans 02 bains de formol (30 min pour chacun).

- Je mis un volume du fixateur représenter environ 10 fois le volume de la pièce,
- Le fixateur que j'utilise est une solution de formol tamponné à 10%.

- Étape. 2 : Rinçages

- **Déshydratation** : notre 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 et j'obtiens une pièce déshydratée.
- **Éclaircissement** : je remplace l'alcool par la paraffine dans lequel peuvent se dissoudre à la fois l'alcool et la paraffine. Donc l'alcool est chassé par 03 bains successives de xylène (pour : 01h, 01h30 puis 02h). Ce dernier va rendre le tissu transparent.
- **Imprégnation** : notre échantillon est imprégné ou « enrobé » dans la paraffine liquide (02 passages pendant 02h puis 03h successivement) pour l'obtention d'une pièce qui ne contient ni eau, ni alcool, ni solvant intermédiaire (**Figure. 15**).



Figure. 15 : Les cassettes sont mises dans l'automate de circulation (Histokinette).

- Étape. 3 : inclusion en paraffine chauffée

Notre échantillon est immergé dans 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 que si notre pièce est déshydratée complètement. Elle se fait grâce à un automate d'inclusion qui se charge de la mise à disposition d'un bloc de paraffine prêt à être couper.

- Je mis la pièce dans un moule en acier inoxydable et le déposé sous un robinet qui sert à verser de la paraffine chaude (70°C) (**Figure. 16 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.

Puis, je vais remettre le couvert de la cassette sur le moule, avant que la paraffine ne soit complètement refroidie (**Figure. 16 B**).

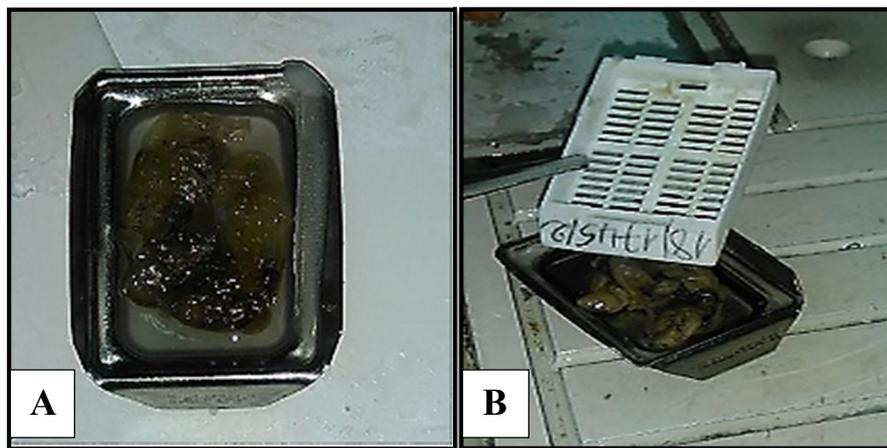


Figure. 16 : La mise de pièce dans un moule rempli par la paraffine chauffée.

- Le moule est bien rempli avec la paraffine chauffée (**Figure. 17 A**).
- Je mis le moule est mis dans une chambre froide (-5°C) pour que la paraffine se solidifie rapidement et la pièce sera ainsi parfaitement incluse (**Figure. 17 B**).

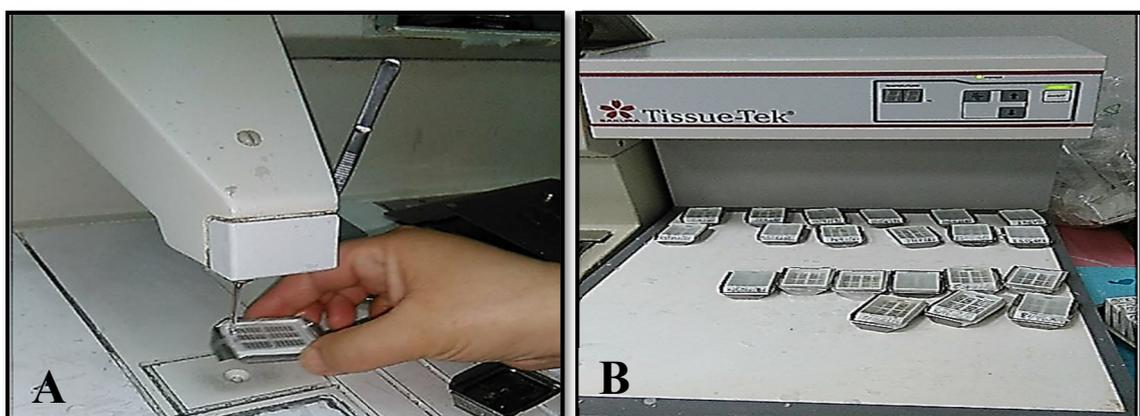


Figure. 17 : Inclusion de la pièce dans les moules par la paraffine chaude.

- **Refroidissement** : une fois l'échantillon bien imprégné, je le laisse refroidir dans un congélateur pour quelques minutes (-5°C) (**Figure. 18**).



Figure. 18 : Refroidissement des pièces et obtention des blocs solides de paraffine.

- **Étape. 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. 19**).



Figure. 19 : Obtention des coupes sous forme d'un ruban.

Les coupes sont recueillies sur lames de verre après les avoir arrosés par l'eau distillée pour faciliter leur dépôt (étalement) (**Figure. 20 A**). Ces dernières sont numérotées et mises sur une plaque chauffante jusqu'à la séchasse pour confirmer la fixation des coupes (**Figure. 20 B**). Puis on met les lames dans un porteur pour la prochaine étape de coloration (**Figure. 20 C**).

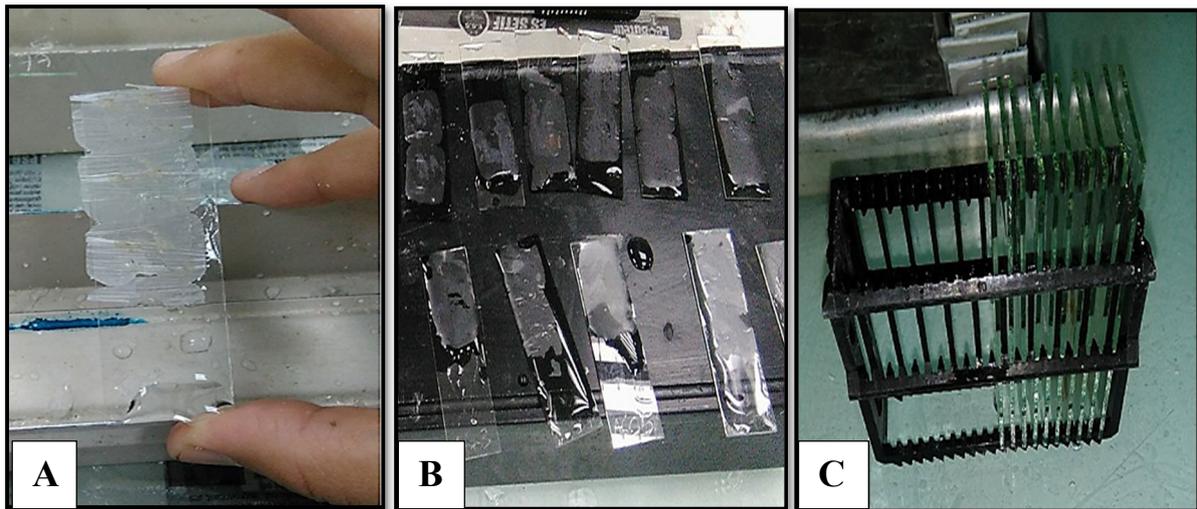


Figure. 20 : Étalement des coupes sur la lame.

- **Étape. 5 : la coloration des coupes par Hématoxyline-Éosine (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 acides. 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). On met les lames dans un bain de xylène pur (18 min) pour éliminer la paraffine → puis dans l'éthanol à degrés décroissants (18 min) pour la réhydratation → puis un lavage avec de l'eau distillée → puis dans l'hématoxyline (06 min) pour colorer le noyau (**Figure. 21 A**) → lavage avec l'eau distillée → puis dans l'éosine (02 min) pour colorer le cytoplasme → lavage avec l'eau distillée (**Figure. 21 B**) → puis dans l'éthanol (06 min) puis dans le xylène (15 min) pour l'éclaircissement.

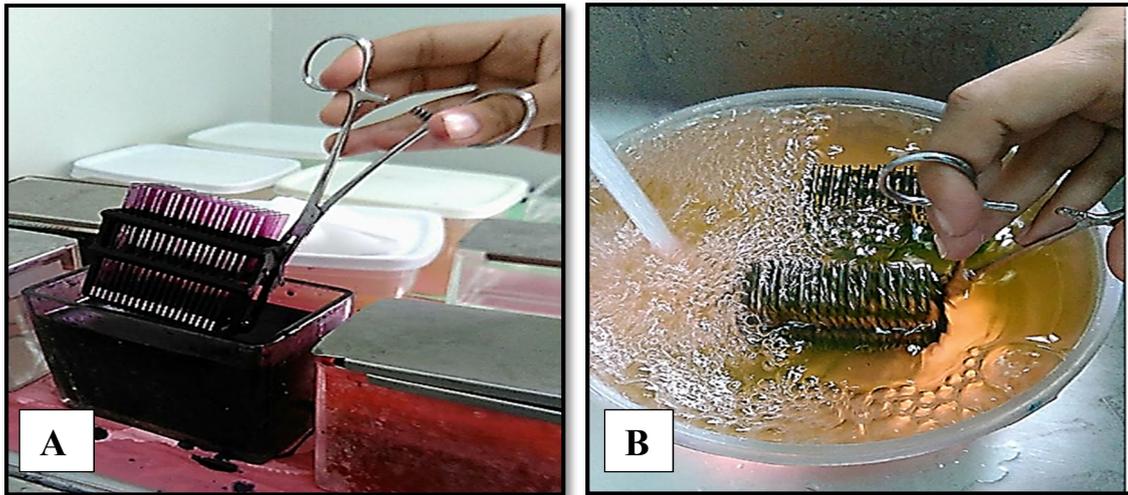


Figure. 21 : Coloration des lames.

- **Étape. 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. 22**).



Figure. 22 : Étapes de montage des lames.

Résultats

Résultats

1- Répartition des patients selon l'année d'hospitalisation :

L'étude a concerné tous les cas de la maladie de Hodgkin diagnostiqués dans les cinq dernières années (2013-2017) dans le service d'hématologie CHU Constantine.

Tableau. 3 : Répartition de l'échantillon selon l'année.

Année	2013	2014	2015	2016	2017	Total
Nombre	11	14	19	13	18	70

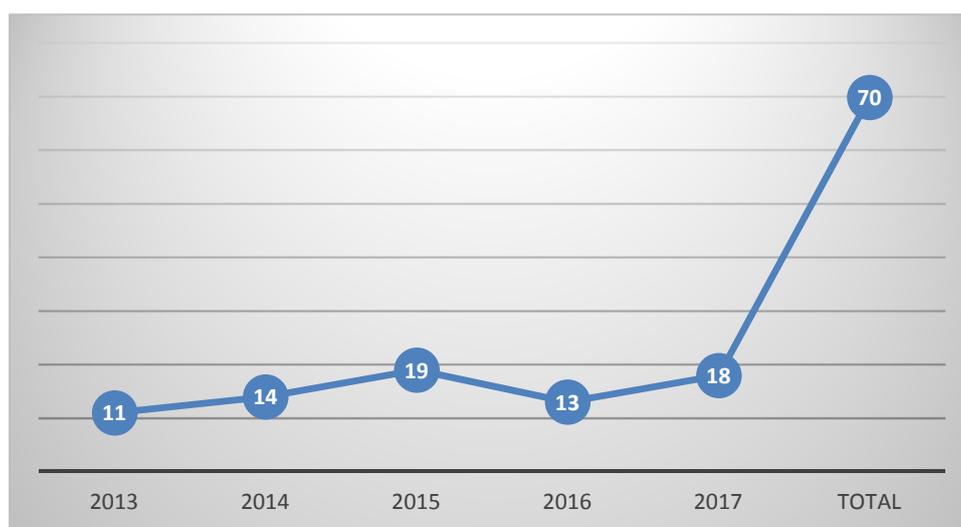


Figure. 23 : Répartition de l'échantillon selon l'année.

La répartition de l'échantillon selon l'année représentée par le graphique en courbe nous montre que : l'année 2015 vient en premier avec 19 cas (27,14%), suivie par l'année 2017 avec 18 cas (25,71%), 2014 avec 14 cas (20%), 2016 avec 13 cas (18,57%) et 2013 avec 11 cas (15,71%).

Résultats

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

Tableau. 4 : Répartition de l'échantillon selon la wilaya d'origine.

Wilaya	Mila	Jijel	Batna	Skikda	Constantine	Tébessa	Oum El Bouaghi	Sétif
Nombre	14	12	01	03	24	02	13	01

L'étude de la répartition des patients selon la wilaya d'origine, représentée par le graphique à barre ci-dessous, nous retrouvons la wilaya de Constantine en tête avec un pourcentage de 34,28% (24 cas), suivie de la wilaya de Mila avec 20% (14 cas), viendra en troisième position la wilaya de Oum El-Bouaghi avec un taux de 18,57% (13 cas), suivie de près par la wilaya de Jijel avec 17,14% (12 cas), ensuite la wilaya de Skikda avec un taux de 4,28% (3 cas), Tébessa avec un taux de 2,85% (2 cas) et enfin un seul cas à Batna et à Sétif soit 1,42%.

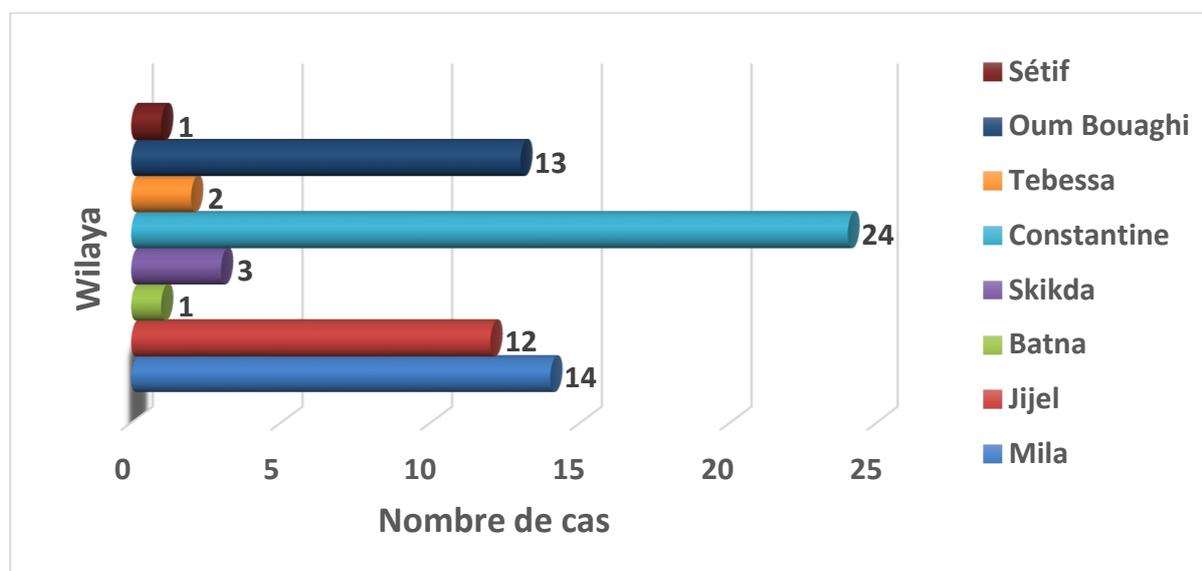


Figure. 24 : Répartition des patients selon la wilaya.

Résultats

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

Tableau. 5 : Répartition des patients selon le sexe avec un sexe ratio 0,79.

Sexe	Hommes	Femmes	Total
Nombre	31	39	70

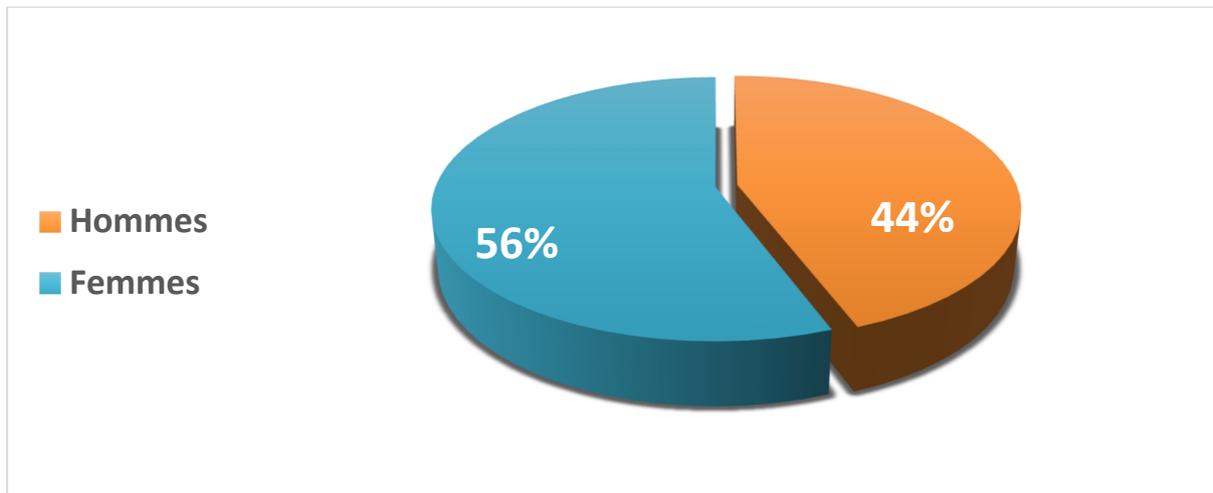


Figure. 25 : Graphique en secteurs montrant la répartition des patients selon le sexe.

La répartition selon le sexe montrée sur le graphique en secteurs montre une prédominance féminine avec 39 femmes, soit 56% de la population étudiée.

Résultats

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

Tableau. 6 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

Age (ans)	[16 ; 25]	[26 ; 35]	[36 ; 45]	[46 ; 55]	[56 ; 65]	[66 ; 75]	[76 ; 85]
Nombre	08	29	23	04	03	02	01

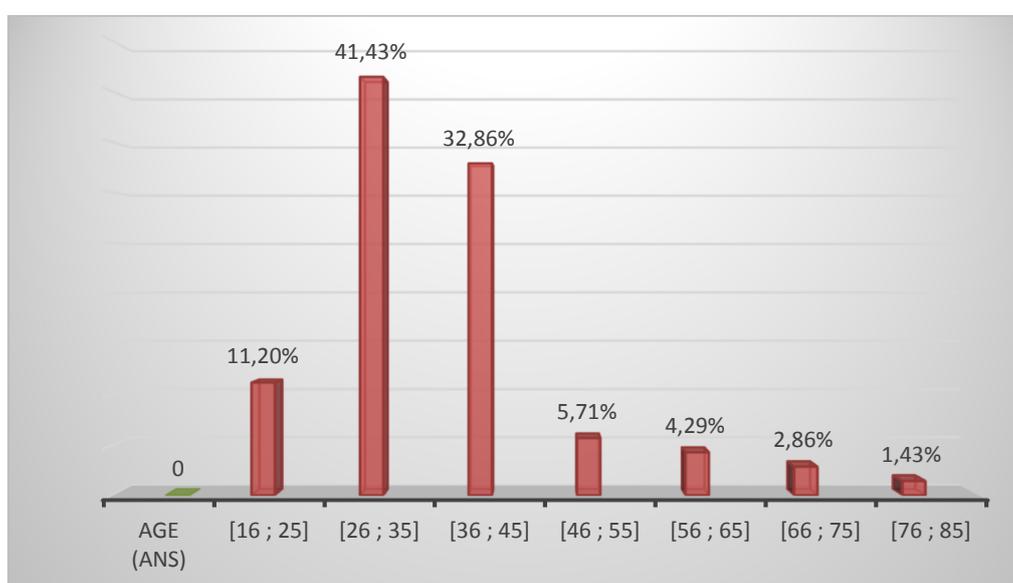


Figure. 26 : Répartition de l'échantillon selon les tranches d'âge.

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

- Nous remarquons un pic de fréquence chez la population âgée de [26 ; 35] ans (41,43%) soit 29 cas, ce qui nous montre que la maladie de Hodgkin est fréquente chez cette tranche d'âge.
- La population âgée de [36 ; 45] ans représente (32,86%) soit 23 cas.
- La population âgée de [16 ; 25] ans représente (11,20%) soit 08 cas.
- La population âgée de [46 ; 55] ans représente (5,71%) soit 04 cas.
- Les populations âgées de [56 ; 65], [66 ; 75], [76 ; 85] ans ne représentent en successivement que (4,29%), (2,86 %), (1,43%) soient 03, 02, 01 cas seulement.

Résultats

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

Ce paramètre n'a pu être prospecté que sur les cas de LH hospitalisé au service d'hématologie au cours de l'année 2017.

Tableau. 7 : Répartition de l'échantillon selon la localisation des ADP.

ADP	ADP superficielles			ADP profondes	
	Cervicales	Sus claviculaires	Axillaires	Médiastinales	Abdominales
Nombre	11	05	03	15	11

L'observation de la répartition de l'échantillon selon la localisation des ADP montrée par le graphique pyramidal ci-dessous montre que les ADP médiastinales (33,33%) et cervicales (24,44%) et abdominales (24,44%) sont les plus abondantes.

- Les ADP sus-claviculaires représentent (11,11%).
- Les ADP axillaires sont les moins fréquentes, sont présentes chez (6,67%) des patients.

NB : un patient peut présenter plusieurs localisations des ADP.

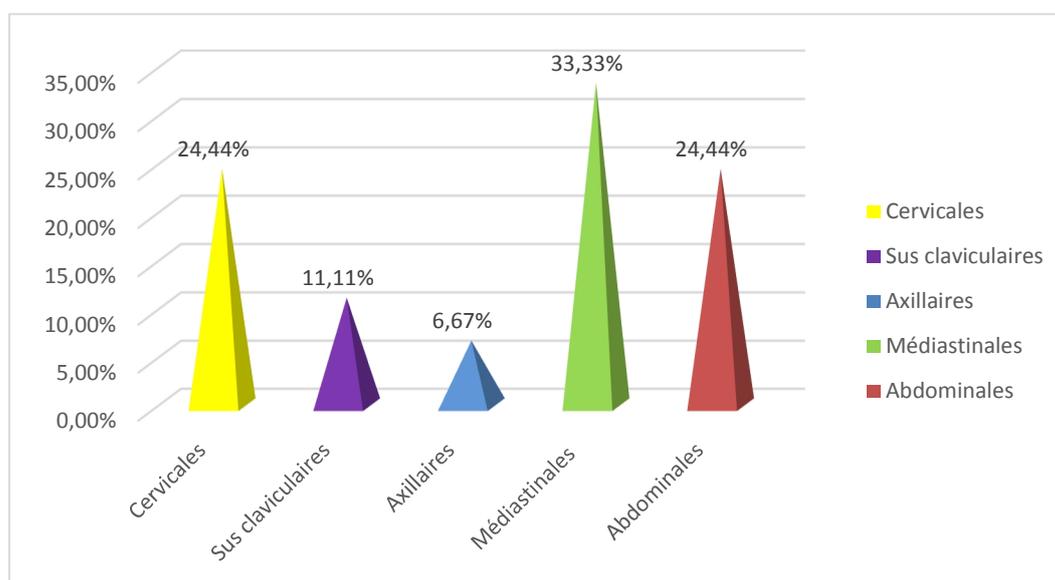


Figure. 27 : Graphique pyramidal montrant une répartition de l'échantillon selon la localisation des ADP.

Résultats

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

Ce paramètre n'a été évalué que sur les cas hospitalisés en 2017.

Tableau. 8 : Répartition de l'échantillon selon le signe le plus fréquent.

Signe	Sueurs	Prurit	Amaigrissement	Fièvre	Pas de signes cliniques
Nombre	08	01	04	05	08

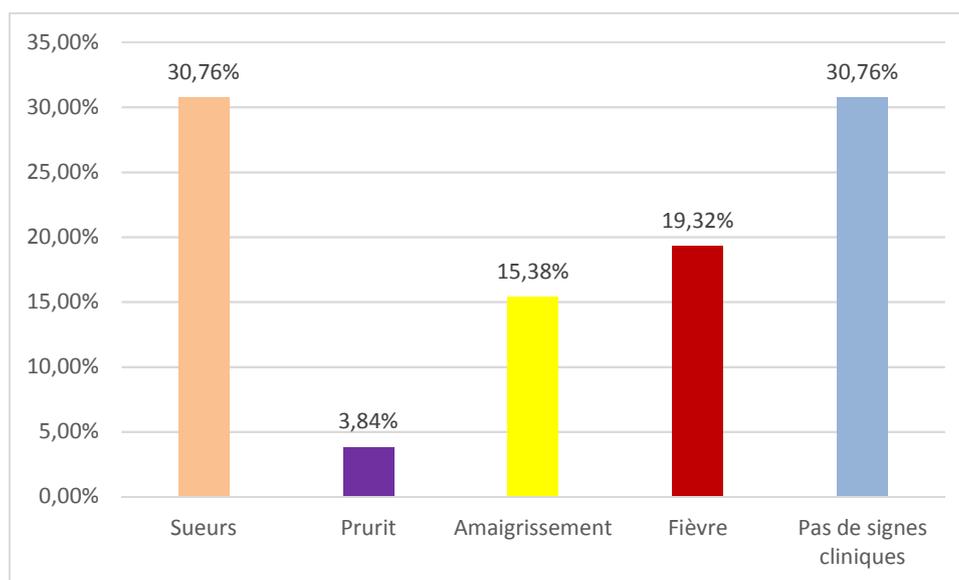


Figure. 28 : Répartition de l'échantillon selon le signe le plus fréquent.

La répartition de l'échantillon selon le signe clinique le plus fréquent et qui est montrée par l'histogramme, montre l'abondance des sueurs nocturnes chez (30,76%) des patients soit 08 cas. Les patients qui développent la fièvre représentent (19,32%) soit 05 patients.

- ✓ Les patients qui ont développés l'amaigrissement représentent (15,38%) soit 04 patients, et ceux qui développent des prurits représentent (3,84%) soit 01 seul patient seulement.
- ✓ Nous remarquons la présence de 08 patients qui ne représentent aucun signe (30,76 %) de la totalité des cas de 2017.
- ✓ Il existe une faible corrélation entre les signes, ce qui peut confirmer leur apparition ensemble chez le même patient.

NB : un patient peut développer plusieurs signes cliniques.

Résultats

I.7. Répartition de l'échantillon selon les signes biologiques :

Ce paramètre n'a pu évaluer que sur les cas hospitalisés en 2017.

Tableau. 9 : Répartition de l'échantillon selon les signes biologiques les plus fréquents.

Signes	Hb < 10.5	GB > 10000 éléments/mm ³	CRP > 6 mg/l	VS > 20 mm/h
Nombre	03	07	10	10

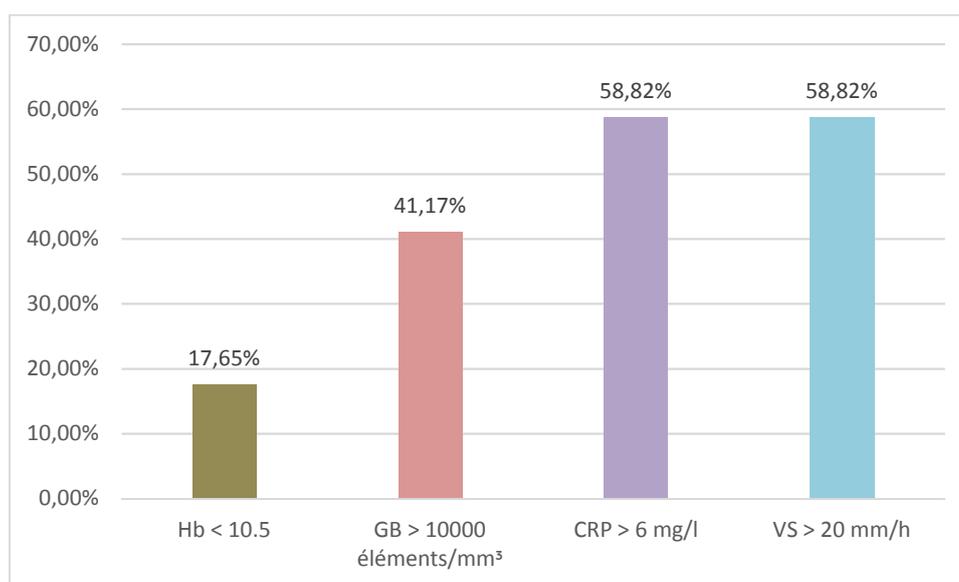


Figure. 29 : Répartition de l'échantillon selon les signes biologiques les plus fréquents.

Nous observons d'après ces résultats que :

- 07 patients, soit (41,17%) présentent une hyperleucocytose (taux élevé des GB).
- 10 patients, soit (58,82%) présentent une augmentation de CRP et de VS.
- 03 patients, soit (17,65%) présentent une anémie.

NB : plusieurs signes biologiques peuvent être trouvés chez un seul patient.

Résultats

I.8. Répartition des patients selon le type du lymphome (classification de l'OMS) :

Tableau. 10 : Répartition selon le type.

Type Année	LH Classique				LHNPL
	Riche en lymphocyte	Scléronodulaire	Cellularité mixte	Déplétion lymphocytaire	
Nombre	05	44	18	02	01

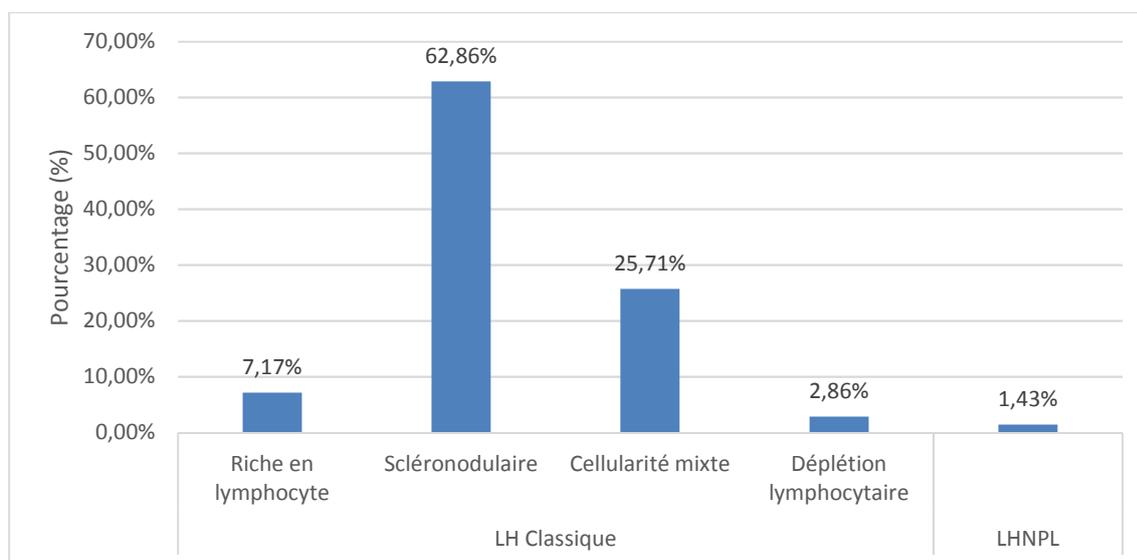


Figure. 30 : Histogramme montrant la répartition des patients selon le type.

D'après la figure dessus nous constaterons une prédominance de la scléronodulaire avec 62,86% c'est-à-dire 44 patients suivirent par la cellularité mixte qui représente 25,71% soit 18 cas. En troisième position nous avons le sous type riche en lymphocytes avec 7,14% soit 05 patients. En quatrième position viendra la déplétion lymphocytaire avec seulement 2,86% soit 2 cas et enfin le type LHNPL avec uniquement 1,43% qui correspond à un seul cas.

Résultats

I.9. Répartition des patients selon le stade d'Ann Arbor :

Ce paramètre est évalué seulement pour les cas atteints du LH au cours de l'année 2017.

Tableau. 11 : Répartition des patients selon le stade.

Stade	Stade I		Stade II		Stade III		Stade IV	
Nombre	00		07		05		05	
Sous stade	A : 00	B : 00	A : 02	B : 05	A : 00	B : 05	A : 00	B : 05

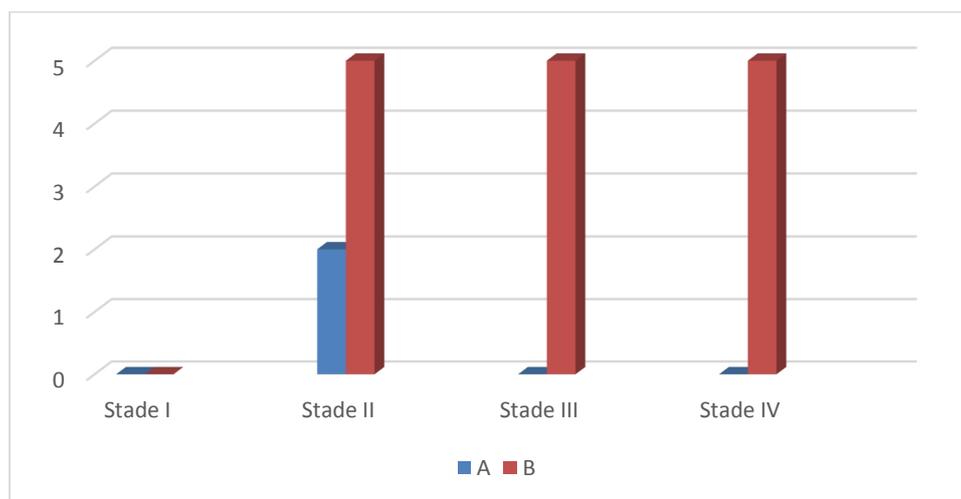


Figure. 31 : Histogramme montrant la répartition des patients selon le stade.

- La répartition des cas selon le stade nous montre une prédominance du stade II avec 07 patients, soit (41,18%).
- 05 patients, soit (29,41%) sont en stade III et en stade IV.
- Absence de patients atteints le stade I.
- Nous n'avons pas mentionné le stade d'un patient car son dossier est perdu.
- La plupart des cas développent les signes cliniques indiqués par la lettre « B ».
- Nous avons 5 patients, soit (30%) sont classés dans les stades II B, III B, IVB.
- Nous avons seulement 2 patients sont classés dans le stade II A, et l'absence des patients classant dans les stades III A et IV A.

Résultats

I.10. Répartition de l'échantillon selon le résultat de l'IHC :

Les cas hospitalisés en 2017 sont les seuls cas évalués dans ce paramètre.

Tableau. 12 : Répartition de l'échantillon selon le résultat de l'IHC.

Résultats	CD30+ CD15+ CD20-	CD30- CD15 CD20+	Non Faites
Nombre de cas	09	01	07

Les résultats de l'IHC nous montrent que :

- 09 malades ont un immuno-marquage positif du CD 30 et CD15 (53%) ce qui indique la présence des cellules de RS donc ces malades sont atteints du LH classique.
- 01 malade a un immuno-marquage positif du CD 20 (6%) ce qui indique la présence des cellules LP donc ce malade est atteint du LHNPL.
- Les résultats de l'IHC de 07 (41%) patients n'étaient pas mentionnés.

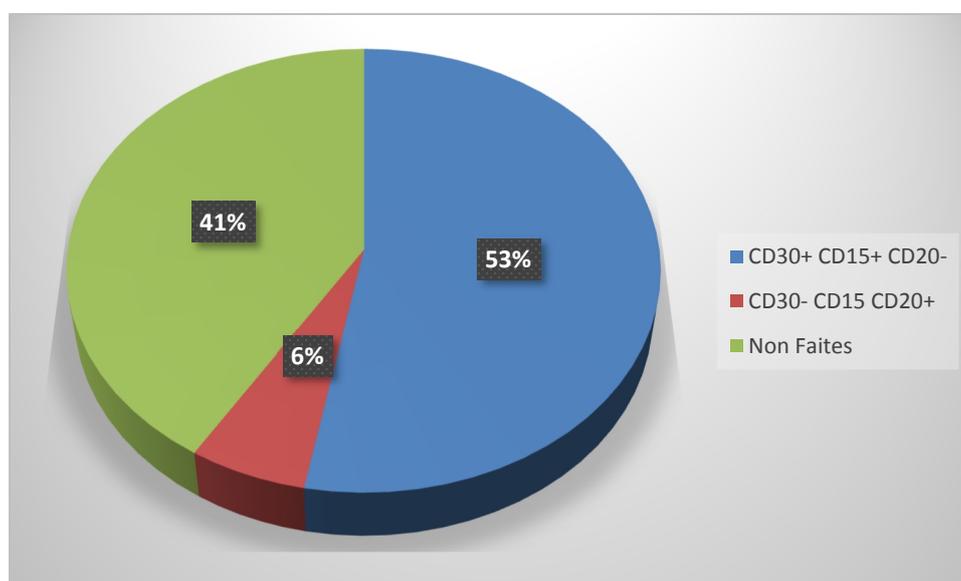


Figure. 32 : Graphique en secteurs éclatés montrant la répartition de l'échantillon selon le résultat de l'IHC.

Résultats

I.11. Répartition des patients selon l'IMT :

Ce paramètre n'a pu être prospecté que sur les cas de LH hospitalisé au service d'hématologie au cours de l'année 2017.

Tableau. 13 : Répartition de l'échantillon selon l'IMT.

Résultat	IMT < 0,33	IMT > 0,33
Nombre	2	10

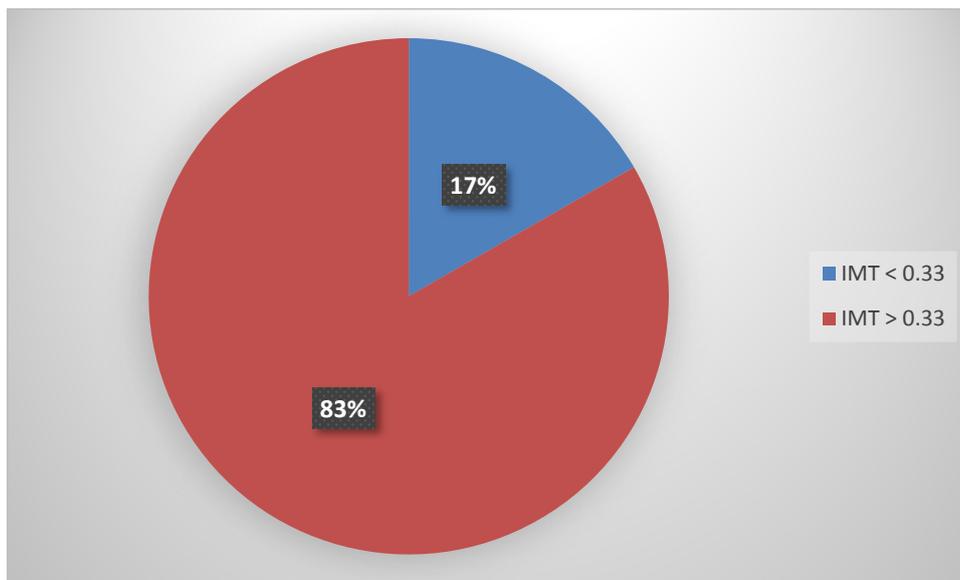


Figure. 33 : Graphique en secteurs éclatés montrant la répartition de l'échantillon selon l'IMT.

Le graphe de répartition des patients selon l'IMT (l'index médiastino- thoracique) montre que la majorité des patients (10 patients) présentent un ITM > 0,33 donc ces patients sont dans un groupe défavorable, tant dis que seulement 2 patients présentent un ITM < 0,33 donc sont dans un groupe favorable.

NB : les résultats de 06 patients n'étaient pas mentionnés.

Résultats

I.12. Répartition de l'échantillon selon le SPI :

Ce paramètre n'a été évalué que sur les cas hospitalisés en 2017.

Tableau. 14 : Répartition de l'échantillon selon le SPI.

SPI	Stade I – Stade II		Stade III – Stade IV	
	SPI = 0	SPI ≥ 1	SPI (0-2)	SPI ≥ 3
Nombre	01 (5,88%)	06 (35,29%)	04 (23,53%)	06 (35,29%)

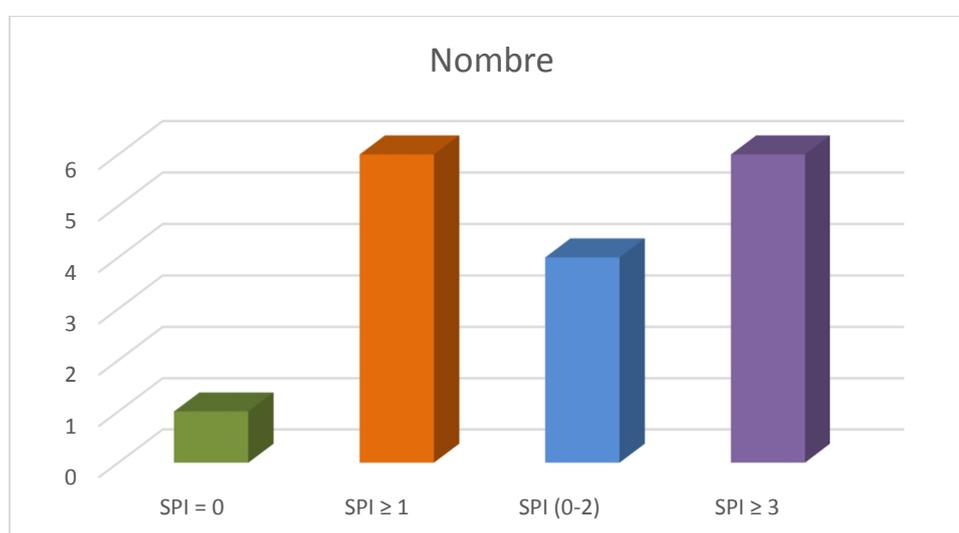


Figure. 34 : Répartition de l'échantillon selon le SPI.

Le graphe de répartition des patients selon le SPI (Score Pronostique International) montre que :

- Dans les stades I et II la majorité des patients (06 patients) présentent des SPI ≥ 1 donc ces patients sont dans un groupe défavorable, tandis que seulement 1 patient présente un SPI = 0 et est classé donc dans un groupe à pronostic favorable.
- Dans les stades III et IV, 06 patients présentent des SPI ≥ 3 donc ils sont dans un groupe défavorable, mais il y a 4 patients présentent des SPI (0-2) dans le groupe favorable.

NB : le résultat d'un patient n'était pas mentionné.

Discussion

Le LH est une prolifération tumorale de cellules lymphoïdes dans un ou plusieurs organes lymphoïdes, avec parfois extension dans des sites extra-ganglionnaires. Cette hémopathie 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. En 2006, la proportion des LH, comptabilisés dans les séries des services d'hématologie en Algérie, se situait aux alentours de 0,7 pour 100 000 habitants. En 2014, l'incidence a atteint 1,8 pour 100 000 habitants (**Attari et al., 2014**). L'évaluation de l'incidence en Algérie des hémopathies malignes en général et des lymphomes en particulier a été pendant de nombreuses années impossibles à estimer en raison du nombre insuffisant de structures de prise en charge spécialisés et de l'étendue du pays. Actuellement, ces patients sont orientés vers les 14 centres hospitalo-universitaires localisés au Nord du pays. Cela a permis au patient un meilleur accès au diagnostic et au traitement et par la même occasion une meilleure connaissance épidémiologique des lymphomes en Algérie (**Hamladji et al., 2006**).

Dans une approche épidémiologique des lymphomes en Algérie (et ceci est valable pour tous les pays en voie de développement) il faut faire la part entre l'augmentation réelle de l'incidence et l'augmentation due à l'amélioration des techniques de diagnostic et d'enregistrement des lymphomes au niveau des structures de prise en charge spécialisées (**Ferlay et al., 2001**). Il faut souligner également que les études menées en Algérie sur l'incidence des lymphomes ne sont que des approches épidémiologiques approximatives qui regroupent exclusivement les cas enregistrés dans les services d'hématologie des grands centres hospitaliers sans comptabiliser les cas pris en charge dans les services de pédiatrie et les structures de santé non spécialisées. Ceux qui décèdent d'un lymphome hors hospitalisation au sein de ces structures spécialisées ne sont pas pris en compte. De ce fait, l'incidence réelle des lymphomes dans la population Algérienne reste certainement mal estimée (**Abad et al., 2009**). Pour confirmer cette tendance à l'augmentation de l'incidence des lymphomes, il faudra mener des prospections sur de plus longues périodes. En comparaison avec des données rapportées dans la bibliographie, l'incidence des lymphomes en général, dont l'augmentation était significative dans les années 80 et 90, semble aujourd'hui se stabiliser (**Morton et al., 2006**). L'augmentation rapportée dans notre étude peut être expliquée par la phase industrialisation fulgurante que connaît notre pays avec pour conséquence l'augmentation de l'exposition à des facteurs de risque environnementaux probablement impliqués dans l'apparition des lymphomes.

La population échantillonnée est constituée de 70 malades qui ont été hospitalisés entre 2013 et 2017, en 2015 la maladie de Hodgkin a atteint son apogée avec un taux de 27,14% soit 19 cas. Ces malades proviennent de différentes wilayas de l'Est de l'Algérie. La wilaya de Constantine vient en premier avec 34,28 %, suivie par la wilaya de Mila avec 20%. Selon l'étude épidémiologique nationale de (**Abad et al., 2012**) 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%). 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 (**Mertelsmann et al., 2011**) ont montré que le LH touche les hommes plus que les femmes avec un sexe ratio de 1,25. Nos résultats montrent le contraire puisque parmi les 70 malades on a 56% de la population d'étude sont des femmes avec un sexe ratio 0,79. Les recherches de (**Tereza et Lionel, 2011**) ont montré que l'incidence du LH est plus élevée au sein de deux groupes d'âge, le premier vers 30 ans et le second au-delà de 60 ans. En Algérie, l'étude nationale d'**Abad et al.**, 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 sont en accord avec ceux cités ci-dessus du fait que le LH est fréquent chez les jeunes adultes âgées de 26 à 35 ans avec 41,43% (**Abad et al., 2012**).

La courbe de distribution en fonction de l'âge est bimodale pour les LH avec deux pics de fréquence. Il est intéressant de voir que ces pics observent un retour en arrière sur l'axe de l'âge en comparaison avec les données rapportées dans la bibliographie (**Morton et al., 2006**). Ces résultats peuvent en partie être expliqués par la structure particulière de la population Algérienne, plus jeune que les populations occidentales. L'étude de la courbe distribution en fonction de l'âge est également bimodale pour les LNH avec deux pics de fréquence. En comparaison avec les données de la littérature, les études menées un peu partout dans le monde rapportent la même distribution des LNH en fonction de l'âge (**Morton et al., 2006**) excepté que le premier pic se situe dans la tranche d'âge 1 à 10 ans. Malheureusement, les deux études Algériennes antérieures menées sur l'épidémiologie des LNH n'inclut pas les patients de moins de 16 ans dans la population d'étude ce qui ne nous permet pas de faire une comparaison avec les résultats trouvés.

Selon l'étude épidémiologique nationale (2008-2012) (**Abad et al., 2012**) 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 sont en accord avec les résultats de l'étude nationale avec quelques dissemblances. Le stade II reste le plus présent avec 41,18 % suivi par le stade III et IV avec la même fréquence 29,41 %. La plupart des cas développent les signes cliniques dans tous les stades. Ces signes prouvent qu'il existe une caractéristique importante qui aide à la découverte de cette pathologie.

Selon la classification histologique de l'OMS, le LH est subdivisé en 04 types histologiques où on remarque la prédominance du type scléronodulaire avec : 60 à 80% des cas, suivi par le type à cellularité mixte avec : 15 à 30% puis les deux types : riche en lymphocytes (ou à prédominance lymphocytaire) et à déplétion lymphocytaire avec : 05% et <01% successivement (**Fermé et Reman, 2011**). Nos résultats montrent que le type le plus fréquent des LHC est le scléronodulaire avec 62,86%, suivi par le type à cellularité mixte avec 25,71% et enfin les deux types riches en lymphocytes et à déplétion lymphocytaire avec 7,14% et 2,86% successivement. Ce qui prouve que nos résultats sont en accord avec les données de la littérature, le LHNPL, entité rare, a marqué aussi sa présence avec 1,43%, soit 1 seul cas.

Selon l'étude nationale (**Abad et al., 2012**) les ADP cervicales sont apparus chez 71% des cas, suivies par les ADP médiastinales, axillaires, abdominales et inguinales avec 13,4%, 6,8%, 3,1% et 5,2% respectivement. Les résultats que nous avons obtenus montrent que les ADP médiastinales (33,33%) et cervicales et abdominales (24,44%) sont les plus fréquentes. Les ADP sus-claviculaires et axillaires représentent 11,11%, 6,67% respectivement. Nos résultats, confirment que les ADP médiastinales et cervicales 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 les sueurs nocturnes sont constatées chez 30,76% des patients. Les patients qui développent une fièvre représentent 19,32%. Les patients chez lesquelles nous avons constaté un amaigrissement représentent 15,38% et ceux qui développent des prurits représentent 3,84% seulement dont 30,76% des cas ne présentent aucun signe clinique. 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 (**Berthou, 2006**).

Le bilan biologique dans le cas du LH recherche des facteurs pronostiques tels qu'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et une lymphopénie (**Mertelsmann *et al.*, 2011**). On observe d'après les résultats de l'examen biologique (hémogramme ou FNS) que : 57% des patients présentent une hyperleucocytose, 93% des cas présentent une lymphopénie et 63% des cas présentent une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Les résultats de l'IHC, nous montre un immuno-marquage positif du CD15 et CD30 chez 52,94% des patients ayant bénéficié d'un examen immuno-histochimique ce qui prouve la présence des cellules tumorales de Reed Sternberg et confirme le diagnostic du LHc chez ces malades. L'immuno-marquage positif du CD20 est observé chez un seul malade (5,82%), ce qui confirme la présence des cellules LP et l'atteinte de ce malade par le LHNPL. Ces résultats rejoignent ceux de la littérature (**Chetaille, 2010**) qui indiquent la rareté du LHNPL (5%) par rapport au LHc. Cette variante du lymphome de Hodgkin est caractérisée par la présence au sein des ganglions lymphatiques touchés, d'une part, de très peu de cellules anormales LP et de cellules de Reed-Sternberg, et d'autre part, de nombreux lymphocytes normaux. Cette forme de lymphome Hodgkinien, récemment identifiée, est rare, comptant 5% de tous les cas de LH. Elle est généralement diagnostiquée à un stade précoce, chez les adultes de moins de 35 ans et même chez les enfants. Ce lymphome nécessite une prise en charge thérapeutique spécifique et habituellement différente de celle du lymphome de Hodgkin classique (**Institut National du Cancer, 2014**).

Comme mentionné dans la partie patiente et méthodes, il est à signaler que certains dossiers de patients atteints de lymphomes manquent cruellement d'informations. Ce manque de données a limité notre étude à des paramètres simples tels que le sex-ratio et l'âge. Il aurait été intéressant d'étudier l'implication de la profession, en relation avec l'exposition à des facteurs de risques établis ou suspectés, et la présence d'antécédents familiaux de pathologies (cancéreuses ou autres) dans l'apparition des lymphomes. Malheureusement, la rareté de cette hémopathie maligne d'une part, ainsi que la durée limitée de ce travail de recherche dans le cadre de réalisation d'un mémoire de Master, ne nous a pas permis de mettre en place une enquête statistique prospective avec la réalisation d'un questionnaire et un recueil exhaustive des données relatives à ces patients.

Conclusion
et
Perspectives

Les données présentées dans ce modeste travail de recherche nous montrent que le LH est une pathologie assez rare, caractérisée par la présence de cellules malignes géantes : les cellules de Reed-Sternberg. Son diagnostic doit être évoqué devant des ADP superficielles ou profondes médiastinales révélées par des signes généraux comme l'amaigrissement, la fièvre, les sueurs nocturnes et un syndrome inflammatoire biologique marqué par l'hyperleucocytose et l'augmentation de la vitesse de sédimentation. L'étude clinique et anatomopathologique de cette hémopathie confirme son diagnostic en suivant l'extension de cette maladie, en précisant sa localisation, sa stadification, son type histologique, ce qui détermine son traitement basé sur une polychimiothérapie accompagnée d'une radiothérapie pour les stades localisés.

Notre étude statistique, rétrospective, étalée sur 5 ans, de janvier 2013 à décembre 2017, a concernée 70 cas de LH. La confrontation de nos données avec ceux de la littérature confirme la tendance actuelle à l'augmentation de l'incidence de cette hémopathie maligne. Des enquêtes épidémiologiques à l'échelle nationale sur cette recrudescence pourraient mettre en évidence des facteurs étiologiques, génétiques ou environnementaux particuliers. Deux pistes paraissent assez prometteuses ; l'exposition environnementale à des produits potentiellement cancérigènes par le biais de l'alimentation ou la profession, également les infections virales particulièrement celles de l'EBV et du VIH.

À la lumière de ce travail de recherche, nous voyons les perspectives suivantes :

- La nécessité de création de registre de cancers spécialisés et la sensibilisation du personnel hospitalier à l'importance du dossier médical qui doit être le plus exhaustif possible. Sans ces deux composantes, il nous sera impossible de mener des études épidémiologiques exploitables.
- Il serait intéressant d'introduire dans les structures de prise en charge des lymphomes, et des hémopathies malignes de manière générale, en Algérie les techniques de cytogénétique et de biologie moléculaire. Il serait utile de rapporter aux responsables des structures hospitalières l'impact que pourrait représenter l'emploi de ces outils pour la prise en charge des patients.

Références bibliographiques

1. **ABAD MT, TAOUSSI S, OUKID F et al.** 2012. Epidémiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie. (Période : 2008-2012). *En ligne. SAH.*
2. **The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.** 1997. A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. *Blood.* 89(11): 3909-18.
3. **ANANYA M et MANDAL DM.** 2014. Histoire de Lymphome Hodgkinien. Révisé par : Sortie Robertson, BSC. (www.news-medical.net/health/Hodgkins-Lymphoma-History-French.aspx).
4. **ANDREAS E. ANAS Y.** 2015. Hematologic Malignancies- Hodgkin Lymphoma, A comprehensive Overview. Second edition. *Springer International Publishing.* 1-437.
5. **American Cancer Society.** 2017. Cancer Facts & Figures. En ligne. *Atlanta Ga.*
6. **ATTARI M T, TAOUSSI S, LAMRAOUI F et al.** 2014. IX^{ème} congrès national. *Révue Algérienne d'Hématologie.*
7. **BERTHOU.** 2006. Maladie de Hodgkin (Item 164). *En ligne. C40 ECN.*
8. **BONNET A et BERNARD S.** 2015. Le lymphome hodgkinien. *Hématologie.* 21 : 130-138.
9. **BOURIACH A.** 2012. Cytogénétique et classification des hémopathies malignes : thèse de DES : université d'Oran. Pagination multiples.
10. **BRAEUNINGER A, RALF K, JOHN J et al.** 1997. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in lymphocyte predominant Hodgkin disease represent clonal populations of germinal center-derived tumor B cells. *Proc. Natl Acad. Sci.* 94 :9337-9342.
11. **BRUCH JF, PAUMIER RI, SIZARET D et al.** 2014. Etude historique des lymphomes et de leurs classifications. *Francophone des laboratoires.* 458: 59-65.
12. **CALLAN MFC.** 2004. The immune response to Epstein-Barr virus. *Microbes and infection /Institut Pasteur.* 6(10):937-945.
13. **CASTILLO JJ, DALIA S, SHUM H.** 2011. Meta-analysis of the association between cigarette smoking and incidence of Hodgkin's Lymphoma. *Journal of Clinical Oncology. American Society of Clinical Oncology.* 29(29): 3900-6.
14. **CHETEILL B.** 2010. Lymphomes médiastinaux : anatomie pathologique. *Pneumologie clinique.* 66: 28-31.
15. **CHIARONI J et LEGRAND D.** 2010. La sécurité immuno-hématologique des receveurs. *Hématologie.* 16 (2) : 156-61.
16. **DROUET F, CAHU X, POINTREAU et al.** 2010. Lymphome de Hodgkin. *Cancer/Radiothérapie.* 14 Suppl. 1: S198-S209.
17. **DUBOIS R.** 2015. Étude moléculaire du lymphome de Hodgkin par la technique d'oncoscan TM après microdissection. *Thèse de doctorat en ligne. Université de Lille.* P 10-37.

18. FERME C et REMAN O. 2011. Lymphome de Hodgkin de l'adulte. *EMC-Hématologie*. 1-17.
19. FERLAY J, SOERJOMATARAM I, DIKSHIT R *et al.* 2012. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*. 136.
20. FRANK X ZHAO. 2008. Nodular Lymphocyte-Predominant Hodgkin Lymphoma or T-cell/Histiocyte Rich Large B-cell Lymphoma: The Problem in "Grey Zone" *Lymphomas*. 1(3) : 300-305.
21. FRITZ A, PERCY C, ANDRAW J. 2008. Classification internationale des maladies pour l'oncologie. Troisième édition. *Organisation Mondiale de la Santé*. P 46-75.
22. FUGMANN SD, LEE AI, SHOCKETTPE *et al.* 2000. The RAG proteins and V(D)J recombination : complexes, ends, and transposition. *Annu Rev Immunol*.18: 495.
23. GARBAN F, ZELEK L, SOTTO JJ. 2001. Lymphomes Non Hodgkiniens. Guide pratique des hémopathies maligne. *MMI Ed*. P 65-70.
24. GAULARD P, BROUSSE N. 2004. Classical Hodgkin's lymphoma: biology and grey zones. *Ann Pathol*. 24 (04) : 330-48.
25. GHAOUTI M. 2014. Le lymphome de hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paragranulome hodgkinien de Poppema et Lennert. *Thèse de doctorat : Université sidi Mohammed ben Abdellah*, Faculté de médecine et de pharmacie, Fès. P 85.
26. GIRARDET CH, BAUR AS, DELACRETAZ F. 2001. Nouvelle classification OMS des lymphomes : est-elle utile pour le clinicien et son patient. *Revue Médicale Suisse*. 3 : 21733.
27. GREINER A, STEPHANIE T, MAIKE B *et al.* 2005. Differential expression of activation-induced cytidine deaminase (AID) in nodular lymphocyte-predominant and classical Hodgkin lymphoma. *J. Pathol*. 205 : 541-547.
28. HAMDY L. 2013. Facteurs de risques immunologiques associés au Lymphome Hodgkinien de l'enfant. *Thèse de doctorat : Université Paris-Sud 11*. P 10-36.
29. HAMDY M C, ATOUI S, ROUABAH H *et al.* 2016. Premier Atlas Cancer 2014-2016. Registre du cancer réseau régional, Est et sud-Est Algérie. P 52-55.
30. HAMLADJI MR, BALDUZZI A, LABOPIN R *et al.* 2006. Healthy sibling donation of G-CSF primed stem cells: A call for research. *Pediatric Blood and Cancer*. 46(4): 407-408.
31. HARDIE DR. 2010. Human gamma-herpesviruses: a review of 2 divergent paths to oncogenesis. *Transfus Apher Sci*. 42(2):177-183.
32. HARRIS NL, JAFFE ES, STEIN H *et al.* 1994. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms : A Proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*. 84: 1361- 92.

33. **HERBAUX C.** 2013. Hématologie Onco - Hématologie. *Vernazobres Grego.* P 496.
34. **HOEHN K, ELAINE N, MARIE B.** 2010. Anatomie et physiologie humaines. 8^{ème} édition américaine : 731-872.
35. **HOERNI B.** 2001. Cancérologie et hématologie. *Masson, Paris.* 210-211.
36. **HUTT-FLETCHER LM.** 2007. Epstein-Barr virus entry. *J Virol.* 81(15):7825-7832.
37. **Institu National du Cancer.** 2013. Tumeur maligne, affection maligne du tissu lymphatique ou hématopoïétique : Lymphome de Hodgkin classique de l'adulte. *HAS.*
38. **Institu National du Cancer.** 2014. Comprendre le Lymphome Hodgkinien. *France Lymphome Espoir (FLE).* P 26.
39. **International Agency For Research on Cancer (IARC).** 2012. Arsenic, metals, fibres and dusts: a review of human carcinogens.
40. **JACOMET C, LESENS B, VILLEMAGNE B et al.** 2006. Lymphomes non hodgkiniens et hodgkiniens et infection VIH : fréquence, pronostic et reconstitution immune sous trithérapie antirétrovirale. CHU de Clermont-Ferrand, 1991-2003. *Science Direct.* 36(3) :157-162.
41. **JAFFE ES, HARRIS NL, STEIN H et al.** 2001. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon, France: *IARC Press.*
42. **JULIE B, CANIONI D, MOLIN TJ.** 2017. Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures : ce qui va changer dans la pratique quotidienne. *Francophone des laboratoires.* 488 : 48-39.
43. **KANZLER H, KUPPERS R, HANSMANN ML et al.** 1996. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells. *J. Exp. Med.* 184:1495-1505.
44. **KASHKAR H, HAEFS C, SHIN H et al.** 2003. XIAP-mediated caspase inhibition in Hodgkin's lymphoma-derived B cells. *J Exp Med.* 198: 341-7.
45. **KENNEDY N AA, HANLEY P, BOLLARD CM.** 2011. Hodgkin disease and the rôle of the immune system. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 28(3) :176-86.
46. **KLIMM B, DIEHL V, ENGER A.** 2005. Maladie de Hodgkin. *Med suisse.* 1: 1954.
47. **KNECHT H, SILKEilke B, SABINE M et al.** 2010. 3D structural and functional characterization of the transition from Hodgkin to Reed-Sternberg cells. *Annals of Anatomy.* 192 :302-308.
48. **KUPPERS R.** 2009. The biology of Hodgkin's lymphoma. *Nat. Rev. Cancer.* 9 :15-27.
49. **LAMQUAMI S.** 2010. Prévalence de l'hépatite B et C au cours des lymphomes. *Thèse de doctorat: université de Sidi Mohammed Ben Abedallah. En ligne.* P 22-23.

50. **LEGRAND A.** 2009. Hodgkin à Prédominance lymphoïde nodulaire. ANABIBLE, laboratoire d'anatomie pathologique.
51. **Ligue Suisse Contre le Cancer.** 2010. Les lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens. 2^{ème} édition. Berne. P 7-9.
52. **LIM MS.** 2009. Commentary on the WHO 2008 classification of neoplasms arising from histiocytic and other accessory cells. *J Hematop.* 2 : 75-76.
53. **LORA V, HOOPER, DAN et al.** 2012. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science.* 336: 1268-1273.
54. **MANI H, JAFFE ES.** 2009. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with new insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma.* 9 : 206-16.
55. **MARTINEZ V.** 2011. Lymphomes associés à l'infection par le VIH. La lettre de l'infectiologue. Tome XXVI. 5 : 180-183.
56. **MASSON.** 2014. Hématologie. 2^{ème} édition. *Société française d'hématologie.* 4-21.
57. **MATHAS S, LIETZ A, ANAGNOSTOPOULOS I et al.** 2004. C-FLIP mediates resistance of Hodgkin/Reed-Sternberg cells to death receptor-induced apoptosis. *J Exp Med.* 199 :1041-1052.
58. **MAYNADIE M, JANORAY-MANIVET I, MONNEREAU A et al.** 2008. Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005. *INVS.*
59. **MEHTA A, ATUL B, HOFFBRAND V.** 2003. Hématologie. 1^{ère} édition. *Science médicales.* P 8.
60. **MERTESMANN R, ENEGELHARDT M, BERGER DP.** 2011. Précis d'hématologie et d'oncologie: Hémopathies malignes. Section 7. *Verlag France, Paris : Springer.* 464-483.
61. **MORTON LM, WANG SS, DEVESA SS et al.** 2006. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 107 (1): 265-76.
62. **NAGATA K, TANAKA K, OGAWA K et al.** 1999. Selective expression of a novel surface molecule by human Th2 cells *in vivo.* *J Immunol.* 162:1278-1286.
63. **NASRI SIHAM.** 2008. Les aspects anatomopathologiques et immunohistochimiques de la maladie de HODGKIN. *Faculté de Médecine et de Pharmacie de Fès.* P 1-94.
64. **THE NON-HODGKIN'S LYMPHOMA PATHOLOGIC CLASSIFICATION PROJECT.** 1982. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer.* 49 (10): 2112-35.
65. **NIENS M, JARRET RF, HEPKEMA B et al.** 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.

66. **PALSER AL, GRAYSON NE, WHITE RE et al.** 2015. Genome Diversity of Epstein-Barr virus from Multiple Tumor Types and Normal Infection. *J Virol.* 89 (10) : 5222-37.
67. **PARHAM P.** 2003. Le système immunitaire. *De Boeck.* P 406.
68. **PICAUT C.**2006. Contribution a l'étude statistique de la formule leucocytaire manuelle. *Thèse de doctorat de vétérinaire.* Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse. P 19-21.
69. **PUJALS A, GAULARD P, WIELS J.** 2013. Propriétés oncogéniques du virus d'Epstein Barr et pathologies associées. *Correspondances en Onco-Théranostic.* 2(2): 80-84.
70. **RENNE C, WILLENBROCK K, KUPPERS R et al.** 2005. Paracrine-activated receptor tyrosine kinases in classic Hodgkin lymphoma. *Blood.* 105: 4051-4059.
71. **SALMERON G.** 2010. Physiopathogénie de lymphome du Hodgkin. *Hématologie.* 16 (3) : 253-9.
72. **SALLES G.** 2012. Maladie de Hodgkin : Diagnostic, classification internationale a visée pronostique, évolution et principes du traitement. Service d'hématologie, Centre d'hospitalier Lyon-Sud. P 24.
73. **SCHNITZ R, STANELLE J, HANSMANN ML et al.** 2009. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol.* 4:151-74.
74. **SHAFFER A L, A Rosenwald, LOUIS M.** 2002. Lymphoid malignancies: the darkside of B-cell differentiation. *Nat Rev Immunol.* 2(12) : 920-32.
75. **STANSFELD A, DIEBOLD J, KAPANCI Y et al.** 1988. Updated Kiel classification for lymphomas. *Lancet.* 1(8580): 292-3.
76. **STEIDL C, CONNORS JM, GASCOYNE RD.** 2011. Molecular pathogenesis of Hodgkin's lymphoma: increasing evidence of the importance of the microenvironment. *J Clin Oncol.* 29(14) :1812-26.
77. **STEIN H, BOB R.** 2009. Is Hodgkin lymphoma just another B-cell lymphoma. *Curr Hematol Malig Rep.* 4(3):125-8.
78. **STEVEN H, SWERDLOW, ELIAS CAMPO et al.** 2016. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 127(20): 2375-2387.
79. **SWERDLOW S H, CAMPO E, HARRIS N L et al.** 2008. WHO classification of Tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues. *IARC.*
80. **TEREZA C, LIONEL K.** 2011. Hématologie et Oncohématologie. 2^{ème} édition. Paris. *Elsevier /Masson.* P 342.
81. **THOMAS CLUZEAU.** 2010. Lymphome Hodgkinien et infection VIH. *Hématologie.* 16(2) : 170-171.
82. **URAYAMA KY, JARRETT RF, HJALGRIM H et al.** 2012. Genome-wide association study of classical Hodgkin lymphoma and Epstein-Barr virus status-defined subgroups. *J Natl Cancer Inst.* 1 04(3): 240-53.

83. **VESTERAARD H, Westergaard T, Wohlfahrt J *et al.*** 2010. Tonsillitis, tonsillectomy and Hodgkin's lymphoma. *International Journal of Cancer*. Hoboken, NJ: *Wiley-Liss, Inc.* 127(3):633-7.
84. **VIVIER E, TOMASELLO E, BARATIN M *et al.*** 2008. Functions of natural killer cells. *Nat Immunol.* 9(5) :503-10.
85. **ZEGGAI S, HARIR N, TOUHAMI H *et al.*** 2013. Profil histoépidémiologique des lymphomes des adultes dans l'Ouest algérien : à propos de 1 544 cas. *J Afr Cancer.* 5 :127-132.

Annexes

Annexe I : Classification OMS (2008) des lymphomes (Schnitzer, 2009).

Lymphomes B	Lymphomes T
Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes B	Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes T
Leucémie/Lymphome Lymphoblastique avec ou sans anomalie génétique	Leucémie/Lymphome Lymphoblastique
Tumeurs développées à partir des cellules B matures	Tumeurs développées à partir des cellules T et NK matures
Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire	Avec présentation le plus souvent leucémique
Leucémie prolymphocytaire	Leucémie prolymphocytaire
Lymphome splénique de la zone marginale	Leucémie/Lymphome agressive NK (EBV+)
<i>Lymphomes/Leucémies spléniques inclassables (lymphomes spléniques diffus de la pulpe rouge à petits lymphocytes)^a</i>	Leucémie/Lymphome de l'adulte HTLV+
Leucémie à tricholeucocytes	Leucémie à grands lymphocytes granuleux
Lymphome lymphoplasmocytaire (et mal. de Waldenström)	<i>Lymphoprolifération chronique à cellules NK^a</i>
Myélome	Avec présentation le plus souvent ganglionnaire
Maladie des chaînes lourdes (α , γ , μ)	Lymphome T périphérique sans autre spécification
Plasmocytome solitaire osseux	Lymphome T angio-immunoblastique
Plasmocytome extraosseux	Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK ^{+a}
Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	<i>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK^{-a}</i>
Lymphome ganglionnaire de la zone marginale (variante : forme de l'enfant)	Avec présentation le plus souvent extraganglionnaire
Lymphome folliculaire (et ses variantes : lymphome folliculaire pédiatrique, lymphome primitif intestinal, autres lymphomes folliculaires extraganglionnaires, lymphomes folliculaires in situ)	Lymphome T/NK extraganglionnaire de type nasal
Lymphome centrofolliculaire primitivement cutané ^a	Lymphome T intestinal associé à une entéropathie
Lymphome du manteau	Lymphome hépatosplénique
Lymphome B diffus à grandes cellules sans autre spécification (variantes : centroblastique, immunoblastique, anaplasique)	Lymphoprolifération systémique EBV+ de l'enfant ^a
Lymphome B riche en cellules T/histiocytes ^a	Lymphome d'allure hydroa vacciniforme ^a
Lymphome B médiastinal (thymique)	Avec présentation cutanée
Lymphome à grandes cellules primitivement cutané (type des membres) ^a	Mycosis fungoïde
Lymphome à grandes cellules du système nerveux central ^a	Syndrome de Sézary
Lymphome intravasculaire	Lymphome T sous-cutané de type paniculite
Lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique ^a	Lymphoprolifération primitive cutanée CD30+ (lymphome anaplasique à grandes cellules et papuloses lymphomatoïdes)
Granulomatose lymphomatoïde	Lymphome primitif cutané gamma/delta ^a
<i>Lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé^a</i>	<i>Lymphome primitif cutané agressif épidermotrope CD8^{+a}</i>
Lymphome à grandes cellules ALK ^{+a}	<i>Lymphome primitif cutané à cellules petites/moyennes CD4^{+a}</i>
Lymphome plasmoblastique	
Lymphome primitif des séreuses	
Lymphome HHV8+ associé à la maladie de Castleman multicentrique	
Lymphome de Burkitt	
Lymphome B inclassable de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Burkitt ^a	
Lymphome de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique ^a	
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation	Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation
Hyperplasie plasmocytaire	Prolifération monomorphe post-transplantation
Prolifération de type mononucléose infectieuse	
Lymphoprolifération polymorphe EBV+	
Prolifération monomorphe EBV+ ou EBV-	

^a Nouvelles entités ; en italique les entités provisoires.

**Annexe II : Classification OMS révisée en 2016 des tumeurs du tissu lymphoïde ;
résumé des principales modifications (Julie *et al.*, 2017).**

Entités	Modifications
Lymphome lymphocytaire / Leucémie lymphoïde chronique (LLC) Lymphocytose B monoclonale * (MBL)	Le diagnostic de LLC ne peut pas être établi en l'absence de maladie extra-médullaire si la lymphocytose sanguine est $< 5 \times 10^9 \text{ G L}^{-1}$ même s'il existe des cytopénies ou des symptômes liés à cette maladie. La classification révisée différencie une MBL à « faible taux » ($< 0,5 \times 10^9 \text{ G L}^{-1}$) risquant peu de progresser vers la LLC, d'une MBL à « taux élevé » nécessitant un suivi médical annuel.
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> *	Nouvelle dénomination du lymphome folliculaire <i>in situ</i> (2008), reflétant le faible risque de progression vers un lymphome folliculaire.
Lymphome folliculaire de type pédiatrique*	Survient chez l'enfant et l'adulte jeune, le plus souvent de stade localisé avec une approche thérapeutique de type « wait and watch » et un pronostic excellent.
Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4 *	Nouvelle entité provisoire, se distinguant du lymphome folliculaire de type pédiatrique et des DLBCL NOS, de forme localisée et de bon pronostic.
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i> *	Nouvelle dénomination du lymphome à cellules du manteau <i>in situ</i> (2008), reflétant le faible risque de progression et le bon pronostic.
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS) GCB et DLBCL NOS ABC	Au minimum, l'immunohistochimie par l'algorithme de Hans doit être mise en œuvre pour distinguer les DLBCL de phénotype GCB et ABC (non GCB). Une technique d'expression ciblée associée est souhaitable.
Lymphome <i>Burkitt-like</i> avec aberration 11q *	Nouvelle entité provisoire de morphologie proche d'un lymphome de Burkitt, sans réarrangement au locus de <i>MYC</i> .
Lymphome B de haut grade, NOS *	Nouvelle entité remplaçant le lymphome diffus à grandes cellules B de diagnostic difficile avec un lymphome de Burkitt (2008). Elle inclut les formes blastoïde ou intermédiaire sans réarrangement de <i>MYC</i> et <i>BCL2</i> et/ou <i>BCL6</i> .
Lymphome B de haut grade avec réarrangement de <i>MYC</i> et <i>BCL2</i> et/ou <i>BCL6</i> *	Il s'agit des lymphomes à grandes cellules B appelés « double-triple hit » du fait d'un réarrangement aux loci de <i>MYC</i> et <i>BCL2</i> et/ou <i>BCL6</i> .
DLBCL EBV+, NOS *	Nouvelle dénomination du lymphome diffus à grandes cellules B du sujet âgé (2008) car ce lymphome peut survenir chez les sujets jeunes.
Ulcère cutanéomuqueux EBV+ *	Nouvelle entité anatomo-clinique survenant dans un contexte d'immunosuppression ou chez le sujet âgé.
Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance	Anciennement lymphoprolifération (2008), le terme de lymphome reflète l'agressivité de la pathologie, il s'agit de le distinguer d'une infection chronique et active par le virus EBV.
Syndrome lymphoprolifératif de type <i>hydroa vacciniiforme-like</i> *	Anciennement lymphome (2008), le terme de lymphoprolifération reflète le caractère plus indolent de cette pathologie, se rapprochant de l'infection chronique et active à l'EBV.
Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH * (<i>T-cell Follicular Helper</i>)	Un nouveau groupe de lymphomes d'origine TFH incluant le lymphome T angio-immunoblastique, le lymphome T folliculaire et les lymphomes T périphériques de phénotype TFH.
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK- *	Cette entité provisoire (2008) est maintenant acceptée comme définitive, un réarrangement au locus de <i>IRF4/DUSP22</i> est notamment retrouvé dans cette entité dont les critères diagnostiques sont les mêmes que ceux du lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK+.
Lymphome à grandes cellules anaplasiques, associé à un implant mammaire *	Nouvelle entité provisoire à distinguer des lymphomes à grandes cellules anaplasiques ALK1 négatif, de forme localisée dans la majorité des cas et de bon pronostic.
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation (PTLD) de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride *	Nouvelle entité de PTLD associée au virus EBV, se présentant sous la forme d'une hyperplasie lymphoïde folliculaire floride avec présence de nombreuses cellules EBV+ au sein des centres germinatifs.

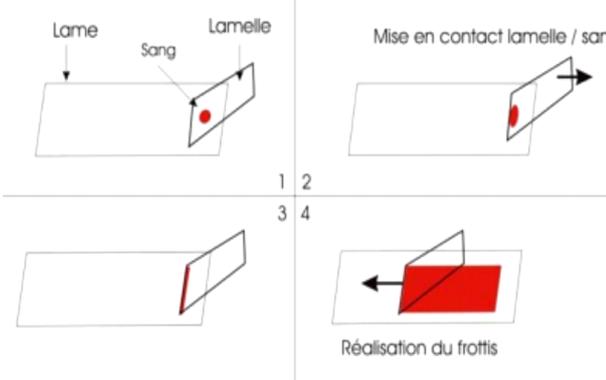
**Annexe III : Classification des lymphomes associés au VIH selon l'OMS
(Martinez, 2011).**

Tableau I. Classification des lymphomes associés au VIH selon l'OMS.
<p>Lymphomes observés aussi chez le sujet immunocompétent</p> <ul style="list-style-type: none"> Lymphome de Burkitt classique Lymphome de Burkitt à différenciation lymphoplasmacytoïde ou atypique Lymphome diffus à grandes cellules B Lymphome B de la zone marginale et lymphome du MALT* Lymphome T pléiomorphe Maladie de Hodgkin <p>Lymphomes observés plus spécifiquement chez le sujet infecté par le VIH</p> <ul style="list-style-type: none"> Lymphome des séreuses Lymphome plasmablastique de la bouche <p>Lymphomes observés aussi dans les autres causes d'immunodépression</p> <ul style="list-style-type: none"> Syndrome lymphoprolifératif B

**Annexe IV : Classification d'Ann Arbor - Modifications dites « de Cotswolds »
(Dubois, 2015).**

Stade	Description
Stade I	Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'une seule structure lymphoïde (médiastin = 1 ; cervical gauche = 1 ; rate = 1 ; anneau de Waldeyer = 1)
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les deux hiles sont considérés indépendamment du médiastin comme des « régions » ganglionnaires). Le nombre de territoires ganglionnaires est indiqué en indice (II _n)
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme
III1	Atteinte sous-diaphragmatique limitée à la rate, aux ganglions du hile splénique, aux ganglions cœliaques ou du tronc porte
III2	Atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques s'associant ou non à l'atteinte détaillée dans le stade III1
Stade IV	Atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte du foie ou de la moelle osseuse
A	Absence de signes généraux
B	Présence de fièvre, sueurs, ou amaigrissement
X	Importante masse tumorale : <ul style="list-style-type: none"> • 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
E	Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint

Annexe V : Protocole de la réalisation d'un frottis sanguin (Picaut, 2006).

Etapes	Précisions
1 - Homogénéiser le sang	- Manipuler délicatement. - Attendre quelques instants après l'agitation avant d'ouvrir.
2 - Ouvrir le tube	- Saisir le bouchon avec un papier, poser le bouchon sur le papier.
3 - Déposer une goutte de sang à 1 cm de l'extrémité de la lame (1)	 <p>Mise en contact lamelle / sang</p> <p>Réalisation du frottis</p>
4 - Faire glisser la seconde lame à étalement inclinée de 45° vers la goutte de sang jusqu'à la toucher (2).	
5 - Laisser s'étaler la goutte de sang le long de l'arête de la lame à étalement (3).	
6 - Glisser la lame en tirant ou en poussant : tout le sang doit être étalé avant d'atteindre l'autre extrémité de la lame (4).	
7 - Sécher le frottis par agitation dans l'air.	- Le séchage doit être rapide afin d'éviter que les cellules ne se rétractent.
8 - Marquer la lame au feutre, côté frottis.	

Coloration d'un frottis sanguin

La reconnaissance des différentes cellules du sang nécessite une coloration du frottis par le MGG :

Matériel : - La lame de frottis ; Bac de coloration inox + barrettes de support ; Flacons compte-gouttes ; Papier essuie-tout ; Eau distillée ; Un bécher 100mL pour prélever de l'eau distillée au compte-gouttes ; Colorants (MGG) ; Cristalliseur pour la récupération des eaux de rinçage.

Etapes	Manipulations	Durées d'action
1 - Coloration au May - Grünwald	- a : Placer la lame du frottis sur les barrettes de support horizontal d'un bac de coloration. - b : Recouvrir le frottis de 15 gouttes de colorant.	3 minutes
2 - Coloration au May - Grünwald (suite)	- c : Ajouter 15 gouttes d'eau distillée.	2 minutes
3 - Coloration au Giemsa	- a : Eliminer le May - Grünwald sous un faible courant d'eau distillée. - b : Déposer 2 gouttes de Giemsa puis 20 gouttes d'eau distillée	10 minutes
Séchage	- a : Rincer par un faible jet d'eau distillée. - b : Laisser sécher la lame à l'air, en position inclinée, après avoir essuyé la face inférieure avec du papier essuie-tout.	Au moins 5 minutes

Annexe VI : Questionnaire.

Patient N° :

FICHE DE RENSEGNEMENT

Nom :

Prénom :

Sexe : femme

homme

Age :ans

Profession :

Adresse :

Consanguinité : Oui

Non

Situation familiale : marié(e)

célibataire

Nombre d'enfants :

ATCD :

Personnels :

Médicaux :

Chirurgicaux :

Habitudes toxiques :

Familiaux :

Médicaux :

Chirurgicaux :

Maladies génétiques dans la famille :

.....

Présence de cancers dans la famille :

.....

Motif de consultation :le.....

Date de diagnostic :

Type histologique de LH :

.....

Présence d'infection par EBV :

Examen clinique : signes positifs :

Amaigrissement : %

Fièvre :° la durée : Jours

Sueurs nocturnes :

État général :

ECOG :

	Oui	Non	Remarques
Hépatomégalie			
Splénomégalie			
Hypertrophie au niveau d'Anneau de Waldeyer			

Syndrome tumoral :

ADP \ Critères	Nombre	Taille	Signes inflammatoires	Siège	Symétrie	Asymétrie	Consistance
Superficielle							
Médiastinales							
Rétro-péritonéales							

Autres signes :

.....

Résultat de biopsie ostéo-médullaire :

.....

.....

Examens biologiques :

- FNS
- Frottis sanguin
- Biochimie
- Myélogramme
- Électrophorèses des protéines
- Sérologie

Groupage phénotype :

Bilan inflammatoire : VS 1 ère heure (normal < 20 mm/h) :

CRP : (normal < 6 mg/l) :

Autres :

Bilan Radiologique :

- RX :
 - Thorax :
 - IMT =
 - Abdomino-pelvienne :
- Échographie :
 - Cardiaque :
 - Abdomino-pelvienne :
- TDM :
 - Thoracique :
 - Abdomino-pelvienne :
- Autres :

Score de pronostic

- SPI=

Traitement :
.....

Durée du traitement :

Rémission complète :

Poursuite évolutive :

Rechute, date de rechute : le / /

Si patient décédé :

Date de décès :

Cause de décès (en clair) :

Au total :

.....
.....
.....

Résumés

Statistical and histological study of Hodgkin's lymphoma in the region of Constantine

Abstract:

Hodgkin's disease is a neoplastic affection of lymphoid tissue representing 1% of all cancers; it is characterized by the presence of typical Malignant Reed-Sternberg cells.

To study the characteristics of this hematologic malignancy, we performed a statistical retrospective study of 70 cases at the hematology department of the Benbadis University Hospital- Constantine. This study allowed us to identify the clinical, histo-pathological and immuno-histo-chemical characteristics of this sickness. We also learned and applied, histological techniques used for the management of LH.

The results of the statistical investigation revealed a predominance of female sex (57%) as well as a marked peak frequency in the elderly population aged 26 to 35 years old (41%). A constant sign of this lymphoid hematological: the appearance of deep ADP (mediastinal in 33% of cases) and superficial (cervical in 24% of cases). Our results highlight several clinical and biological signs associated with this failure: night sweats (the most frequent in 31% of cases), leukocytosis (in 41% of cases) and an increase in sedimentation speed, as well as the rate of the reactive C protein (in 59% of the cases).

The results of the anatomo-pathological study show the prevalence of the sclerodular type (in more than 63% of cases). The results of the immuno-histo-chemical study show the positivity of CD30 and CD15 in 53% of patients indicating the presence of Reed Sternberg tumor cells. Anatomo-pathological and immuno-histo-chemical studies are essential for the confirmation of the diagnosis and the implementation of an adequate therapeutic strategy. Although this disease is dangerous or even deadly, it remains curable with early diagnosis and good care.

Keywords: Hodgkin lymphoma, epidemiology, histology, immuno-histo-chemistry.

دراسة إحصائية ونسجية لسرطان الغدد اللمفاوية في منطقة قسنطينة.

الملخص:

مرض هودجكين هو ورم خبيث في الأنسجة اللمفاوية والذي يمثل 1 ٪ من جميع أنواع السرطانات. وهو يتميز بوجود خلايا ريد ستيرنبرغ النموذجية.

لدراسة الخصائص الدموية لهذا الورم الخبيث، أجرينا دراسة إحصائية استيعابية على 70 حالة في قسم أمراض الدم في مستشفى ابن باديس الجامعي في قسنطينة. ولقد سمحت لنا هذه الدراسة إلى تحديد الخصائص السريرية، المرضية النسيجية والمناعية لهذا المرض. كما كانت لنا الفرصة في تعلم وتطبيق التقنيات النسيجية المستخدمة لإدارة LH.

وكشفت نتائج التحقيق الإحصائي الذي قمنا به على هيمنة الجنس الأنثوي (57٪) في مجمل الحالات، وكذلك على وجود نسبة معتبرة من الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 26 إلى 35 سنة (41٪). وكعلامة بارزة لهذا المرض الدموي الليمفاوي هو ظهور الغدد الليمفاوية العميقة (الصدرية في 33٪ من الحالات) والسطحية (في عنق الرحم بنسبة 24٪ من الحالات). كما تسلط نتائجنا الضوء على العديد من العلامات السريرية والبيولوجية المرتبطة بهذا المرض ك: التعرق الليلي (الأكثر شيوعاً في 31٪ من الحالات)، زيادة عدد الكريات البيضاء (41٪ من الحالات) وزيادة سرعة الترسيب، بالإضافة إلى ارتفاع معدل التفاعل للبروتين سي C (في 59 ٪ من الحالات).

وخلصت الدراسة التشريحية إلى انتشار النوع الثنائي في أكثر من 63 ٪ من الحالات المرضية. كما تظهر نتائج الدراسة المناعية الكيميائية على ظهور CD30 و CD15 في 53٪ من المرضى مما يدل على وجود خلايا ريد ستيرنبرغ الورمية. زيادة على ذلك تعتبر الدراسات التشريحية السريرية والمرضية النسيجية المناعية ضرورية لتأكيد حسن التشخيص ولتنفيذ استراتيجية علاجية مناسبة. على الرغم من أن هذا المرض خطير أو حتى مميت، إلا أنه يبقى قابلاً للشفاء مع التشخيص المبكر والرعاية الجيدة.

الكلمات المفتاحية: مرض هودجكين، علم الأوبئة، الأنسجة، المرضية النسيجية والمناعية.

Année universitaire : 2017 - 2018

Présenté par : DAOUDI Meriem

Étude statistique et histologique des lymphomes de Hodgkin dans la région de Constantine

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique

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 typiques.

Pour étudier les caractéristiques de cette hémopathie maligne, nous avons réalisé une étude statistique, rétrospective, sur 70 dossiers au niveau du service d'hématologie du CHU Benbadis - Constantine. Cette étude nous a permis de cerner les caractéristiques cliniques, histo-pathologiques et immuno-histochimiques de cette maladie. Nous avons également appris, puis appliqué, les techniques histologiques utilisées pour la prise en charge des LH.

Les résultats de l'enquête statistique ont révélé une prédominance du sexe féminine (57%) ainsi qu'un pic de fréquence marqué chez la population âgée de 26 à 35 ans (41%). Un signe constant de cette hémopathie lymphoïde : l'apparition des ADP profondes (médiastinales chez 33% des cas) et superficielles (cervicales chez 24% des cas). Nos résultats mettent en évidence plusieurs signes cliniques et biologiques associés à ce dysfonctionnement : les sueurs nocturnes (les plus fréquentes chez 31% des cas), une hyperleucocytose (chez 41% des cas) et une augmentation de la vitesse de sédimentation ainsi que du taux de la protéine C réactive (chez 59% des cas).

Les résultats de l'étude anatomo-pathologique montrent la prédominance du type scléronodulaire (chez plus de 63% des cas). Les résultats de l'étude immuno-histochimique montrent la positivité du CD30 et CD15 chez 53% des patients indiquant la présence des cellules tumorales de Reed Sternberg. L'étude anatomo-pathologique et immuno-histochimique sont indispensables pour la confirmation du diagnostic et la mise en place d'une stratégie thérapeutique adéquate. Certes cette maladie est dangereuse voire mortelle, toutefois elle reste curable avec un diagnostic précoce et une bonne prise en charge.

Mots-clefs : lymphome de Hodgkin, épidémiologie, histologie, immuno-histochimie.

Laboratoires de recherche :

Laboratoire de Biologie Moléculaire et Cellulaire (Université des Frères Mentouri, Constantine 1),
Laboratoire d'hématologie (CHU Benbadis - Constantine).

Président du jury : Pr SATTA Dalila - Professeur - UFM Constantine 1.

Rapporteur : Dr REZGOUN Mohamed Larbi - MC.A - UFM Constantine 1.

Examineur : Dr BENHIZIA Hayet - MC.B - UFM Constantine 1.