



ROYAUME DU MAROC  
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT  
FACULTE DE MEDECINE ET DE  
PHARMACIE  
RABAT



Année : 2023

Thèse N° : 145

## EPSTEIN-BARR VIRUS ET HÉMOPATHIES MALIGNES.

*Thèse*

Présentée et soutenue publiquement le:     /     / 2023

PAR

**Madame QADDI Salma**

*Née le 19 Février 1998 à Rabat*

Pour l'Obtention du Diplôme de

**Docteur en Médecine**

**Mots Clés** : Epstein-Barr virus, lymphome, lymphoprolifération, hémopathies malignes.

**Membres du Jury** :

**Monsieur Azlarab MASRAR**  
Professeur d'Hématologie Biologique

**Président du jury**

**Madame Souad BENKIRANE**  
Professeur d'Hématologie Biologique

**Directeur de thèse**

**Monsieur Anass JEAIDI**  
Professeur d'Hématologie Biologique

**Juge**

**Monsieur Hafid ZAHID**  
Professeur d'Hématologie Biologique

**Juge**



وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسِيرَی اللّٰهُ عَمَلُكُمْ وَرَسُولُهُ  
وَالْمُؤْمِنُونَ ۖ وَسَتُرْدُّونَ إِلَىٰ عِلْمِ الْغَيْبِ  
وَالشَّهَادَةِ فَيَنْبِئُكُمْ بِمَا كُنْتُمْ تَعْمَلُونَ

صَدَقَ اللّٰهُ الْعَظِيمُ

### **DOYENS HONORAIRES :**

|              |                                    |
|--------------|------------------------------------|
| 1962 _ 1969: | Professeur Abdelmalek FARAJ        |
| 1969 _ 1974: | Professeur Abdellatif BERBICH      |
| 1974 _ 1981: | Professeur Bachir LAZRAK           |
| 1981 _ 1989: | Professeur Taieb CHKILI            |
| 1989 _ 1997: | Professeur Mohamed Tahar ALAOUI    |
| 1997 _ 2003: | Professeur Abdelmajid BELMAHI      |
| 2003 _ 2013: | Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI |
| 2013 _ 2022: | Professeur Mohamed ADNAOUI         |

### **ORGANISATION DECANALE :**

- **Doyen**  
*Professeur Brahim LEKEHAL*
- **Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines**  
*Professeur Amal THIMOU*
- **Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération**  
*Professeur Taoufiq DAKKA*
- **Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie**  
*Professeur Younes RAHALI*
- **Secrétaire Général**  
*Mr. Mohamed KARRA*

### **SERVICES ADMINISTRATIFS :**

- **Chef du Service des Affaires Administratives**  
*Mr. Abdellah KHALED*
- **Chef du Service des Affaires Estudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats**  
*Mr. Azzeddine BOULAAJOUL*
- **Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages**  
*Mr. Najib MOUNIR*
- **Chef du service des Finances**  
*Mr. Rachid BENNIS*
- **Chef du Service Informatique**  
*Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI*

## 1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

### PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

#### Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz  
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi  
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)  
Anesthésie -Réanimation  
Pathologie Chirurgicale

#### Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne

#### Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

#### Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim  
Pr. BAYAHIA Rabéa  
Pr. BELKOUCHI Abdelkader  
Pr. BERRAHO Amina  
Pr. BEZAD Rachid  
[Orangers Rabat](#)  
Pr. CHERRAH Yahia  
Pr. SOULAYMANI Rachida  
[Pharmacovigilance](#)

Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des](#)  
  
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)  
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de](#)

#### Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed  
Pr. BENSOUDA Adil  
Pr. EL OUAHABI Abdessamad  
Pr. FELLAT Rokaya  
Pr. JIDDANE Mohamed  
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de la FMPT](#)  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Anatomie  
Microbiologie

#### Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha  
Pr. CAOUI Malika  
Pr. CHRAIBI Abdelmjid  
[la FMFA](#)  
Pr. EL AMRANI Sabah  
Pr. ERROUGANI Abdelkader  
Pr. ESSAKALI Malika  
Pr. ETTAYEBI Fouad  
Pr. IFRINE Lahssan  
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de](#)  
  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)  
Immunologie  
Chirurgie pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Dermatologie

### **Mars 1994**

Pr. ABBAR Mohamed\*  
Pr. BENTAHILA Abdelali  
Pr. BERRADA Mohamed Saleh  
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae  
Pr. LAKHDAR Amina  
Pr. MOUANE Nezha

### **Mars 1995**

Pr. ABOUQUAL Redouane  
Pr. AMRAOUI Mohamed  
Pr. BAIDADA Abdelaziz  
Pr. BARGACH Samir  
Pr. EL MESNAOUI Abbes  
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila  
Pr. IBEN ATTYA ANDALOSSI Ahmed  
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia  
Pr. SEFIANI Abdelaziz  
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

### **Décembre 1996**

Pr. BELKACEM Rachid  
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
Pr. GAOUZI Ahmed  
Pr. OUZEDDOUN Naima  
Pr. ZBIR EL Mehdi\*

### **Novembre 1997**

Pr. ALAMI Mohamed Hassan  
Pr. BIROUK Nazha  
Pr. FELLAT Nadia  
Pr. KADDOURI Noureddine  
Pr. KOUTANI Abdellatif  
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid  
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ  
Pr. TOUFIQ Jallal  
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

### **Novembre 1998**

Pr. BENOMAR ALI  
Pr. BOUGTAB Abdesslam  
Pr. ER-RIHANI Hassan  
Pr. BENKIRANE Majid\*

### **Janvier 2000**

Pr. ABID Ahmed\*  
Pr. AIT OUAMAR Hassan  
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd

Urologie [Inspecteur du SSM](#)  
Pédiatrie  
Traumatologie – Orthopédie  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Génétique  
Réanimation Médicale

Chirurgie      Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Néphrologie  
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V Rabat](#)

Gynécologie-Obstétrique  
Neurologie  
Cardiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)  
Gynécologie Obstétrique

Neurologie [Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Hématologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Pédiatrie

Pr. BOURKADI Jamal-Eddine  
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
Pr. EL FTOUH Mustapha  
Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
Pr. TACHINANTE Rajae  
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

### **Novembre 2000**

Pr. AIDI Saadia  
Pr. AJANA Fatima Zohra  
Pr. BENAMR Said  
Pr. CHERTI Mohammed  
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
Pr. EL HASSANI Amine  
Pr. EL KHADER Khalid  
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

### **Décembre 2001**

Pr. BALKHI Hicham\*  
Pr. BENABDELJIL Maria  
Pr. BENAMAR Loubna  
Pr. BENELBARHDADI Imane  
Pr. BENNANI Rajae  
Pr. BENOUACHANE Thami  
Pr. BEZZA Ahmed\*  
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi  
Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
Pr. CHAT Latifa  
Pr. EL HIJRI Ahmed  
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
Pr. EL MADHI Tarik  
Pr. EL OUNANI Mohamed  
Pr. ETTAIR Said  
Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
Pr. HRORA Abdelmalek  
Pr. KABIRI EL Hassane\*  
Pr. LAMRANI Moulay Omar  
Pr. LEKEHAL Brahim  
Pr. MEDARHRI Jalil  
Pr. MOHSINE Raouf  
Pr. NOUINI Yassine  
Pr. SABBAH Farid  
Pr. SEFIANI Yasser  
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Pneumo-phtisiologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Urologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Pédiatrie

Anesthésie-Réanimation  
Neurologie  
Néphrologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Rhumatologie  
Anatomie  
Radiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie -  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique – [Doyen de la FMPR](#)  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie

## **Décembre 2002**

Pr. AMEUR Ahmed\*  
Pr. AMRI Rachida  
Pr. AOURLARH Aziz\*  
Pr. BAMOU Youssef\*  
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
Pr. BENZEKRI Laila  
Pr. BENZZOUBEIR Nadia  
Pr. BERNOUSSI Zakiya  
Pr. CHOHO Abdelkrim\*  
Pr. CHKIRATE Bouchra  
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair  
Pr. FILALI ADIB Abdelhai  
Pr. HAJJI Zakia  
Pr. KRIOUILE Yamina  
Pr. OUJILAL Abdelilah  
Pr. RAISS Mohamed  
Pr. THIMOU Amal  
Pr. ZENTAR Aziz\*

## **Janvier 2004**

Pr. ABDELLAH El Hassan  
Pr. AMRANI Mariam  
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas  
Pr. BENKIRANE Ahmed\*  
Pr. BOULAADAS Malik  
Pr. BOURAZZA Ahmed\*  
Pr. CHAGAR Belkacem\*  
Pr. CHERRADI Nadia  
Pr. EL FENNI Jamal\*  
Pr. EL HANCHI ZAKI  
Pr. EL KHORASSANI Mohamed  
Pr. HACHI Hafid  
Pr. KHARMAZ Mohamed  
Pr. MOUGHIL Said  
Pr. OUBAAZ Abdelbarre\*  
Pr. TARIB Abdelilah\*  
Pr. TIJAMI Fouad  
Pr. ZARZUR Jamila

## **Janvier 2005**

Pr. ABBASSI Abdellah  
Pr. AL KANDRY Sif Eddine\*  
Pr. ALLALI Fadoua  
Pr. AMAZOUZI Abdellah  
Pr. BAHIRI Rachid  
Pr. BARKAT Amina

Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie [Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès](#)  
Biochimie-Chimie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie pédiatrique  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie [V-D chargé Aff Acad. Est.](#)  
Chirurgie Générale [Directeur de l' ERPLM](#)

Ophtalmologie  
Anatomie Pathologique  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gastro-Entérologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Neurologie  
Traumatologie orthopédie [Directeur HM Avicenne-Marrakech](#)  
Anatomie Pathologique  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Chirurgie Générale  
Traumatologie orthopédie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Pharmacie Clinique  
Chirurgie Générale  
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Rhumatologie  
Ophtalmologie  
Rhumatologie [Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)  
Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif\*  
Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
Pr. HESSISSEN Leila  
Pr. JIDAL Mohamed\*  
Pr. LAAROUSSI Mohamed  
Pr. LYAGOUBI Mohammed  
Pr. ZERAIDI Najia

#### **AVRIL 2006**

Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
Pr. BENCHEIKH Razika  
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
Pr. DOGHMI Nawal  
Pr. FELLAT Ibtissam  
Pr. FAROUDY Mamoun  
Pr. HARMOUCHE Hicham  
Pr. IDRIS LAHLOU Amine\*  
Pr. JROUNDI Laila  
Pr. KARMOUNI Tariq  
Pr. KILI Amina  
Pr. KISRA Hassan  
Pr. KISRA Mounir  
Pr. LAATIRIS Abdelkader\*  
Pr. LMIMOUNI Badreddine\*  
Pr. MANSOURI Hamid\*  
Pr. OUANASS Abderrazzak  
Pr. SAFI Soumaya\*  
Pr. SOUALHI Mouna  
Pr. TELLAL Saida\*  
Pr. ZAHRAOUI Rachida

#### **Octobre 2007**

Pr. ABIDI Khalid  
Pr. ACHACHI Leila  
Pr. AMHAJJI Larbi\*  
Pr. AOUI Sarra  
Pr. BAITE Abdelouahed\*  
Pr. BALOUCH Lhousaine\*  
Pr. BENZIANE Hamid\*  
Pr. BOUTIMZINE Nourdine  
Pr. CHERKAOUI Naoual\*  
Pr. EL BEKKALI Youssef\*  
Pr. EL ABSI Mohamed  
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Cardiologie  
Biophysique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire  
Parasitologie  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Hématologie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie - Pédiatrique  
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.](#)  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie  
Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Pharmacie Galénique  
Parasitologie  
Radiothérapie  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Pneumo – Phtisiologie  
Biochimie  
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale  
Pneumo phtisiologie  
Traumatologie orthopédie  
Parasitologie  
Anesthésie Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Pharmacie clinique  
Ophtalmologie  
Pharmacie galénique  
Chirurgie cardio-vasculaire  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation

Pr. EL OMARI Fatima  
 Pr. GHARIB Nouredine  
 Pr. HADADI Khalid\*  
 Pr. ICHOU Mohamed\*  
 Pr. ISMAILI Nadia  
 Pr. KEBDANI Tayeb  
 Pr. LOUZI Lhoussain\*  
 Pr. MADANI Naoufel  
 Pr. MARC Karima  
 Pr. MASRAR Azlarab  
 Pr. OUZZIF Ez zohra\*  
 Pr. SEFFAR Myriame  
 Pr. SEKHSOKH Yessine\*  
 Pr. SIFAT Hassan\*  
 Pr. TACHFOUTI Samira  
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq\*  
 Pr. TANANE Mansour\*  
 Pr. TLIGUI Houssain  
 Pr. TOUATI Zakia

### **Mars 2009**

Pr. ABOUZAHIR Ali\*  
 Pr. AGADR Aomar\*  
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim\*  
 Pr. AKHADDAR Ali\*  
 Pr. ALLALI Nazik  
 Pr. AMINE Bouchra  
 Pr. ARKHA Yassir  
 Pr. BELYAMANI Lahcen\*  
 Pr. BJIJOU Younes  
 Pr. BOUHSAIN Sanae\*  
 Pr. BOUI Mohammed\*  
 Pr. BOUNAIM Ahmed\*  
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha\*  
 Pr. CHTATA Hassan Toufik\*  
 Pr. DOGHMI Kamal\*  
 Pr. EL MALKI Hady Omar  
 Pr. EL OUENNASS Mostapha\*  
 Pr. ENNIBI Khalid\*  
 Pr. FATHI Khalid  
 Pr. HASSIKOU Hasna\*  
 Pr. KABBAJ Nawal  
 Pr. KABIRI Meryem  
 Pr. KARBOUBI Lamya  
 Pr. LAMSAOURI Jamal\*  
 Pr. MARMADE Lahcen  
 Pr. MESKINI Toufik  
 Pr. MSSROURI Rahal

Psychiatrie  
 Chirurgie plastique et réparatrice  
 Radiothérapie  
 Oncologie médicale  
 Dermatologie  
 Radiothérapie  
 Microbiologie  
 Réanimation Médicale  
 Pneumo phtisiologie  
 Hématologie biologique  
 Biochimie-Chimie  
 Microbiologie  
 Microbiologie  
 Radiothérapie  
 Ophtalmologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Parasitologie  
 Cardiologie

Médecine interne  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale  
 Neuro-chirurgie  
 Radiologie  
 Rhumatologie  
 Neuro-chirurgie [Directeur Hôp. des Spécialités Rabat](#)  
 Anesthésie Réanimation [Directeur de la Clinique Royale](#)  
 Anatomie [Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid](#)  
 Biochimie-Chimie  
 Dermatologie  
 Chirurgie Générale  
 Traumatologie-orthopédie  
 Chirurgie Vasculaire Périphérique  
 Hématologie clinique  
 Chirurgie Générale  
 Microbiologie  
 Médecine interne  
 Gynécologie obstétrique  
 Rhumatologie  
 Gastro-Entérologie  
 Pédiatrie  
 Pédiatrie  
 Chimie Thérapeutique  
 Chirurgie Cardio-vasculaire  
 Pédiatrie  
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade  
Pr. OUKERRAJ Latifa  
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani\*

### **Mars 2010**

Pr. FILALI Karim\*  
Pr. CHEMSI Mohamed\*

### **Octobre 2010**

Pr. ALILOU Mustapha  
Pr. AMEZIANE Taoufiq\*  
Pr. BELAGUID Abdelaziz  
Pr. CHADLI Mariama\*  
Pr. DAMI Abdellah\*  
Pr. DENDANE Mohammed Anouar  
Pr. EL HAFIDI Naima  
Pr. EL KHARRAS Abdennasser\*  
Pr. EL MAZOUZ Samir  
Pr. EL SAYEGH Hachem  
Pr. ERRABIH Ikram  
Pr. LAMALMI Najat  
Pr. MOSADIK Ahlam  
Pr. MOUJAHID Mountassir\*  
Pr. ZOUAIDIA Fouad

### **Décembre 2010**

Pr. ZNATI Kaoutar

### **Mai 2012**

Pr. AMRANI Abdelouahed  
Pr. ABOUELALAA Khalil\*  
Pr. BENCHEBBA Driss\*  
Pr. DRISSI Mohamed\*  
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna  
Pr. EL OUAZZANI Hanane\*  
Pr. ER-RAJI Mounir  
Pr. JAHID Ahmed

### **Février 2013**

Pr. AHID Samir

### **l'UM6SS**

Pr. AIT EL CADI Mina  
Pr. AMRANI HANCHI Laila  
Pr. AMOR Mourad  
Pr. AWAB Almahdi  
Pr. BELAYACHI Jihane  
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain  
Pr. BENCHEKROUN Laila  
Pr. BENKIRANE Souad  
Pr. BENSGHIR Mustapha\*

Radiologie  
Cardiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie-Réanimation [Directeur ERSSM](#)  
Médecine Aéronautique

Anesthésie Réanimation  
Médecine Interne  
Physiologie  
Microbiologie  
Biochimie- Chimie  
Chirurgie pédiatrique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Plastique et Réparatrice  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique  
Anesthésie Réanimation  
Traumatologie-orthopédie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Pneumophtisiologie  
Chirurgie pédiatrique  
Anatomie Pathologique

Pharmacologie [Doyen de la Faculté de Pharmacie de](#)

Toxicologie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Réanimation Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Biochimie-Chimie  
Hématologie  
Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed\*  
 Pr. BOUATIA Mustapha  
 Pr. BOUABID Ahmed Salim\*  
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba  
 Pr. CHAIB Ali\*  
 Pr. DENDANE Tarek  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali  
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa  
 Pr. ELFATEMI NIZARE  
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae  
 Pr. EL HARTI Jaouad  
 Pr. EL JAOUDI Rachid\*  
 Pr. EL KABABRI Maria  
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma  
 Pr. EL KHLOUFI Samir  
 Pr. EL KORAICHI Alae  
 Pr. EN-NOUALI Hassane\*  
 Pr. ERGUIG Laila  
 Pr. FIKRI Meryem  
 Pr. GHFIR Imade  
 Pr. IMANE Zineb  
 Pr. IRAQI Hind  
 Pr. KABBAJ Hakima  
 Pr. KADIRI Mohamed\*  
 Pr. LATIB Rachida  
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra  
 Pr. MEDDAH Bouchra  
 Pr. MELHAOUI Adyl  
 Pr. MRABTI Hind  
 Pr. NEJJARI Rachid  
 Pr. OUBEJJA Houda  
 Pr. OUKABLI Mohamed\*  
 Pr. RAHALI Younes  
 Pr. RATBI Ilham  
 Pr. RAHMANI Mounia  
 Pr. REDA Karim\*  
 Pr. REGRAGUI Wafa  
 Pr. RKAIN Hanan  
 Pr. ROSTOM Samira  
 Pr. ROUAS Lamiaa  
 Pr. ROUIBAA Fedoua\*  
 Pr. SALIHOUN Mouna  
 Pr. SAYAH Rochde  
 Pr. SEDDIK Hassan\*  
 Pr. ZERHOUNI Hicham

Néphrologie  
 Chimie Analytique et Bromatologie  
 Traumatologie orthopédie  
 Anatomie  
 Cardiologie *Président de la Lique N. de L. contre les M. CV*  
 Réanimation Médicale  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Neuro-chirurgie  
 Médecine Nucléaire  
 Chimie Thérapeutique  
 Toxicologie  
 Pédiatrie  
 Anatomie Pathologique  
 Anatomie  
 Anesthésie Réanimation  
 Radiologie  
 Physiologie  
 Radiologie  
 Médecine Nucléaire  
 Pédiatrie  
 Endocrinologie et maladies métaboliques  
 Microbiologie  
 Psychiatrie  
 Radiologie  
 Médecine Interne  
 Pharmacologie  
 Neuro-chirurgie  
 Oncologie Médicale  
 Pharmacognosie  
 Chirurgie Pédiatrique  
 Anatomie Pathologique  
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*  
 Génétique  
 Neurologie  
 Ophtalmologie  
 Neurologie  
 Physiologie  
 Rhumatologie  
 Anatomie Pathologique  
 Gastro-Entérologie  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie Cardio-Vasculaire  
 Gastro-Entérologie  
 Chirurgie pédiatrique

Pr. ZINE Ali\*

**AVRIL 2013**

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM\*

**MAI 2013**

Pr. BOUSLIMAN Yassir\*

**JUIN 2013**

Pr. BENALI Bennaceur

**MARS 2014**

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed\*

Pr. BOUCHIKH

Pr. EL KABBAJ Driss\*

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira\*

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale\*

Pr. HERRAK Laila

Pr. JEAIDI Anass\*

Pr. KOUACH Jaouad\*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef\*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

**DECEMBRE 2014**

Pr. ABILKASSEM Rachid\*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham\*

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. DERRAJI Soufiane\*

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim\*

Pr. EL MARJANY Mohammed\*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed\*

Pr. LAKHAL Zouhair\*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim\*

**AOUT 2015**

Pr. MEZIANE Meryem

Pr. TAHIRI Latifa

Traumatologie orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Toxicologie

Médecine du Travail

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Mohammed Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Hématologie Biologique

Génécologie-Obstétrique

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Médecine Interne

Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Biochimie-Chimie

Pharmacie Clinique

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie pédiatrique

Psychiatrie

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

Dermatologie

Rhumatologie

### **JANVIER 2016**

Pr. BENKABBOU Amine  
Pr. EL ASRI Fouad\*  
Pr. ERRAMI Nouredine\*

Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Oto-Rhino-Laryngologie

### **JUIN 2017**

Pr. ABI Rachid\*  
Pr. ASFALOU Ilyasse\*  
Pr. BOUAITI El Arbi\*  
Pr. BOUTAYEB Saber  
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim  
Pr. HAFIDI Jawad  
Pr. MAJBAR Mohammed Anas  
Pr. OURAINI Saloua\*  
Pr. RAZINE Rachid  
Pr. SOUADKA Amine  
Pr. ZRARA Abdelhamid\*

Microbiologie  
Cardiologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Oncologie Médicale  
Oncologie Médicale  
Anatomie  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Chirurgie Générale  
Immunologie

### **PROFESSEURS AGREGES :**

#### **MAI 2018**

Pr. AMMOURI Wafa  
Pr. BENTALHA Aziza  
Pr. EL AHMADI Brahim  
Pr. EL HARRECH Youness\*  
Pr. EL KACEMI Hanan  
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa  
Pr. FATIHI Jamal\*  
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah  
Pr. JROUNDI Imane  
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil  
Pr. TADILI Sidi Jawad  
Pr. TANZ Rachid\*

Médecine interne  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Urologie  
Radiothérapie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Oncologie Médicale

#### **NOVEMBRE 2018**

Pr. AMELLAL Mina  
Pr. SOULY Karim  
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie  
Microbiologie  
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

**NOVEMBRE 2019**

Pr. AATIF Taoufiq\*  
Pr. ACHBOUK Abdelhafid\*  
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid  
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah\*  
Pr. BASSIR Rida Allah  
Pr. BOUATTAR Tarik  
Pr. BOUFETTAL Monsef  
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed\*  
Pr. BOUZELMAT Hicham\*  
Pr. BOUKHRIS Jalal\*  
Pr. CHAFRY Bouchaib\*  
Pr. CHAHDI Hafsa\*  
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD\*  
Pr. DAMIRI Amal\*  
Pr. DOGHMI Nawfal\*  
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir  
Pr. EL ANNAZ Hicham\*  
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi\*  
Pr. EL HJOUI Abderrahman\*  
Pr. EL KAOUI Hakim\*  
Pr. EL WALI Abderrahman\*  
Pr. EN-NAFAA Issam\*  
Pr. HAMAMA Jalal\*  
Pr. HEMMAOUI Bouchaib\*  
Pr. HJIRA Naouafal\*  
Pr. JIRA Mohamed\*  
Pr. JNENE Asmaa  
Pr. LARAQUI Hicham\*  
Pr. MAHFOUD Tarik\*  
Pr. MEZIANE Mohammed\*  
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes\*  
Pr. MOUZARI Yassine\*  
Pr. NAOUI Hafida\*  
Pr. OBTEL MAJDOULINE  
Pr. OURRAI ABDELHAKIM\*  
Pr. SAOUAB RACHIDA\*  
Pr. SBITTI YASSIR\*  
Pr. ZADDOUG OMAR\*  
Pr. ZIDOUH SAAD\*

**NOVEMBRE 2020**

Pr. LALYA ISSAM\*

Néphrologie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Radiothérapie  
Gynécologie-Obstétrique  
Anatomie  
Néphrologie  
Anatomie  
Chirurgie-Générale  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Traumatologie-Orthopédie  
Anatomie Pathologique  
Neuro-chirurgie  
Anatomie Pathologique  
Anesthésie-Réanimation  
Pharmacie-Galénique  
Virologie  
Gynécologie-Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Radiologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Dermatologie  
Médecine interne  
Physiologie  
Chirurgie-Générale  
Oncologie Médicale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Ophtalmologie  
Parasitologie-Mycologie  
Médecine préventive, santé publique et Hygiène  
Pédiatrie  
Radiologie  
Oncologie Médicale  
Traumatologie-Orthopédie  
Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

## **SEPTEMBRE 2021**

|                                    |                                           |
|------------------------------------|-------------------------------------------|
| Pr. ABABOU Karim*                  | Chirurgie Réparatrice et Plastique        |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*        | Oncologie Médicale                        |
| Pr. ATOUF OUAFI                    | Immunologie                               |
| Pr. BAKALI Youness                 | Chirurgie Générale                        |
| Pr. BAMOUS Mehdi*                  | CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE               |
| Pr. BELBACHIR Siham                | Psychiatrie                               |
| Pr. BELKOUCH Ahmed*                | Médecine des Urgences et des Catastrophes |
| Pr. BENNIS Azzelarab*              | Traumatologie-Orthopédie                  |
| Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham          | Génétique                                 |
| Pr. DOUMIRI Mouhssine              | Anesthésie-Réanimation                    |
| Pr. EDDERAI Meryem*                | Radiologie                                |
| Pr. EL KTAIBI Abderrahim*          | Anatomie Pathologique                     |
| Pr. EL MAAROUFI Hicham*            | Hématologie Clinique                      |
| Pr. EL OMRI Naoual*                | Médecine Interne                          |
| Pr. EL QATNI Mohamed*              | Médecine Interne                          |
| Pr. FAHRY Aicha*                   | Pharmacie Galénique                       |
| Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina* | Néphrologie                               |
| Pr. IKEN Maryem*                   | Parasitologie                             |
| Pr. JAAFARI Abdelhamid*            | Anesthésie-Réanimation                    |
| Pr. KHALFI Lahcen*                 | Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale |
| Pr. KHEYI Jamal*                   | Cardiologie                               |
| Pr. Khibri Hajar                   | Médecine Interne                          |
| Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae         | Radiologie                                |
| Pr. LABOUDI Fouad                  | Psychiatrie                               |
| Pr. LAHKIM Mohamed*                | Radiologie                                |
| Pr. MEKAOUI Nour                   | Pédiatrie                                 |
| Pr. MOJEMMI Brahim                 | Chimie Analytique                         |
| Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad      | Neurochirurgie                            |
| Pr. SATTE AMAL*                    | Neurologie                                |
| Pr. SOUHI Hicham*                  | Pneumo-phtisiologie                       |
| Pr. TADLAOUI Yasmina*              | Pharmacie Clinique                        |
| Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*         | Virologie                                 |
| Pr. ZAHID Hafid*                   | Hématologie                               |
| Pr. ZAJJARI Yassir*                | Néphrologie                               |
| Pr. ZAKARYA Imane*                 | Pharmacognosie                            |

---

**(\*) Enseignants Chercheurs Militaires**

## 2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

### **PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :**

|                                |                                                                 |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| Pr. ABOUDRAR Saadia            | Physiologie                                                     |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima         | Biochimie-Chimie                                                |
| Pr. ALAOUI KATIM               | Pharmacologie                                                   |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie                                          |
| Pr. ANSAR M'hammed             | Chimie Organique et Pharmacie Chimique                          |
| Pr. BARKIYOU Malika            | Histologie-Embryologie                                          |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed            | Génétique Humaine                                               |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz        | Applications Pharmaceutiques                                    |
| Pr. DAKKA Taoufiq              | Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i> |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbes     | Pharmacologie                                                   |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine          | Biologie moléculaire/Biotechnologie                             |
| Pr. RIDHA Ahlam                | Chimie                                                          |
| Pr. TOUATI Driss               | Pharmacognosie                                                  |
| Pr. ZAHIDI Ahmed               | Pharmacologie                                                   |

### **PROFESSEURS HABILITES :**

|                                  |                                              |
|----------------------------------|----------------------------------------------|
| Pr. AANNIZ Tarik                 | Microbiologie et Biologie moléculaire        |
| Pr. BENZEID Hanane               | Chimie                                       |
| Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia | Biochimie-Chimie                             |
| Pr. CHERGUI Abdelhak             | Botanique, Biologie et physiologie végétales |
| Pr. DOUKKALI Anass               | Chimie Analytique                            |
| Pr. EL BAKKALI Mustapha          | Physiologie                                  |
| Pr. EL JASTIMI Jamila            | Chimie                                       |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine         | Histologie-Embryologie                       |
| Pr. LAZRAK Fatima                | Chimie                                       |
| Pr. LYAHYAI Jaber                | Génétique                                    |
| Pr. OUADGHIRI Mouna              | Microbiologie et Biologie                    |
| Pr. RAMLI Youssef                | Chimie Organique Pharmaco-Chimie             |
| Pr. SERRAGUI Samira              | Pharmacologie                                |
| Pr. TAZI Ahnini                  | Génétique ( <i>mis en disponibilité</i> )    |
| Pr. YAGOUBI Maamar               | Eau, Environnement                           |

---

Mise à jour le 20/02/2023

KHALED Abdellah

Chef du Service des Affaires Administratives

FMPR

*Le Doyen*

# DEDICACES

*Je dédie ce travail,*

*À Allah*

*Le tout Puissant et Miséricordieux qui m'a guidé et aidé à bien mener ce modeste travail. Je Vous dois ce que je suis devenue, louanges et remerciements pour Votre clémence et miséricorde.*

*À mon père bien aimé, Brahim,*

*Parce que sans toi je n'en serais pas arrivée là aujourd'hui.*

*À l'être qui m'a prodigué tant d'amour que de bonheur, qui a fait tant de sacrifices pour mon éducation, grâce à toi j'ai été capable de mener ces études jusqu'à leur terme.*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les efforts que tu n'as cessé de faire pour mes frères et moi depuis toujours.*

*Puisse Allah te préserver et t'accorder santé, bonheur et longue vie pour que je puisse te rendre ce que je te dois.*

*Je t'aime Papa.*

*À ma très chère mère, Hayat,*

*Ma raison de vivre, ma meilleure amie, ma fierté, à celle qui m'a donnée la vie, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même.*

*Ce couronnement n'aurait peut-être jamais vu le jour si tu n'avais été aussi présente et déterminée.*

*Tu m'as autant soutenu dans mes moments de faiblesse que de gloire, tu m'as supporté lors de mes épisodes de vulnérabilité répondant à ton devoir de maman tendre, attentionnée et infatigable pendant ces longues années.*

*Ensemble, nous avons vaincu tous les obstacles qui jalonnaient ce parcours et tu as toujours su être mon refuge.*

*Puisse Dieu m'aider pour te rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.*

*Puisse Dieu te garder longtemps auprès de nous.*

*Maman tu peux t'en réjouir, ce doctorat est aussi le tien.*

*Je t'aime Maman.*

*À mes chers grands frères, Si Mohammed, Imad et Yacine,*

*Nul mot ne saurait exprimer ma gratitude et mes profonds sentiments fraternels pour vous.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien inconditionnel et votre générosité depuis ma naissance.*

*Vous êtes pour moi un exemple de droiture, de patience et de persévérance.*

*Que Dieu vous accorde vos souhaits les plus profonds et longue vie.*

*Et leurs épouses, Simona, Asmae et Meriem,*

*Pour votre amour et vos encouragements qui m'ont été d'une énorme aide au cours de ce long parcours.*

*Veuillez trouver ici le symbole de ma reconnaissance et grande estime envers vous.*

*À ma petite famille, mes neveux et nièces, Aliyah, Amin, Yazid, Yousra, Ali, Amel,  
Kaouthar et Youssef.*

*Vous êtes ma fierté et je vous aime du fond du cœur.*

*Que Dieu vous préserve.*

*À la mémoire de mes grands-parents,*

*Le destin ne nous a pas laissé la chance de jouir de ce moment ensemble et de vous exprimer tout mon respect  
mais je vous porte dans mon cœur.*

*Puisse Dieu tout Puissant vous accorde sa clémence, sa miséricorde et vous accueille dans son saint paradis.*

*À mes amies et camarades, à mes souvenirs d'enfance,*

*Au souvenir de ces années pendant lesquelles nous avons partagées joie et difficultés.*

*Je vous souhaite plein de bonheur, succès et réussite.*

*À ma grande famille,*

*Merci pour votre présence. Vous retrouvez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.*

*À toutes les personnes souffrant de cancer, que Dieu nous aide à apaiser vos souffrances, que dieu vous  
garde et vous accorde des jours meilleurs.*

*À tous ceux qui œuvrent dans la lutte contre le cancer dans le monde.*

# **REMERCIEMENTS**

*A notre maître, Président de thèse, Monsieur le professeur Azlarab MASRAR, Chef de service d'Hématologie biologique à l'Hopital Avicenne- RABAT.*

*Nous sommes très honorés par la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de présider ce jury malgré vos multiples occupations.*

*Votre gentillesse extrême, vos qualités humaines et professionnelles, ainsi que votre compréhension à l'égard des étudiants, nous inspirent une grande admiration et un profond respect.*

*Que ce travail soit un témoignage de notre profonde gratitude.*

*A notre directeur de thèse,*

*Madame le professeur Souad BENKIRANE,*

*Professeur d'Hématologie biologique à la faculté de médecine et de pharmacie rabat.*

*Nous tenons à vous remercier très vivement pour la confiance que vous nous avez témoigné en acceptant la direction scientifique de ce travail.*

*Que vous soyez assurés de notre attachement et de notre profonde gratitude pour les moyens que vous nous avez fournis pour pouvoir voler de nos propres ailes.*

*Sous votre direction, nous avons pu bénéficier tout au long de ce travail, de vos compétences, de votre rigueur intellectuelle et scientifique, de votre dynamisme, de votre ouverture d'esprit ainsi que des suggestions de qualité que vous nous avez faites.*

*Veuillez croire à l'expression de notre grande admiration et notre profond respect.*

*A notre maître, Juge de thèse,*

*Monsieur le professeur JEALDI Anass,*

*Professeur d'hématologie biologique à l'Hôpital militaire d'instruction Mohammed V -  
Rabat.*

*Nous vous prions de bien vouloir accepter l'expression de notre profond respect pour l'honneur que vous  
nous faites en acceptant de juger notre thèse.*

*Nous apprécions en vous aussi bien la compétence pratique que la simplicité et la sympathie.*

*Veillez trouver ici, cher maître, le témoignage de notre profonde reconnaissance et sincères  
remerciements.*

*A notre maître, Juge de thèse,*

*Monsieur le professeur Zahid Hafid,*

*Professeur agrégé d'hématologie et d'immuno-hématologie à l'Hôpital militaire  
d'instruction Mohammed V - Rabat.*

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi ce jury.*

*Nous apprécions en vous le professeur modeste et calme ainsi que vos éminentes qualités humaines, de  
courtoisie et de sympathie.*

*Nous vous prions, cher maître, de bien vouloir trouver ici l'expression de notre grand respect et de nos  
vifs remerciements.*

# LISTE DES ABREVIATIONS

ABVD : doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine

Ac : Anticorps

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ARN : acide ribonucléique.

Bcl-2 : B-cell lymphoma 2

BCR : B cell receptor.

BEACOPP : Bléomycine, étoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, procarbazine, prednisone.

BL : Burkitt lymphoma

CAEBV-T/NK : chronic active Epstein-barr virus infection of T-cell and NK-cell

CALR : calreticulin

CHOP : cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone

C-MYC : Cellular myelocytomatosis.

CMH : complexe majeur d'histocompatibilité.

DA EPOCH-R : Dose adjusted EPOCH-R

Del : deletion

DLBCL: Diffuse large B-cell lymphoma

EBNA : epstein-barr nuclear antigen.

EBNA-LP : epstein-barr nuclear antigen leader protein.

EBER : epstein-barr encoded RNA.

EBV : Epstein-barr virus

EA : early antigen

EIF2A : eukaryotic translation initiation factor.

ENKTL : extranodal T/NK lymphoma

ENKTL-NT : extranodal T/NK lymphoma, nasal type

EPOCH : Etoposide, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone

FDG : fluorodesoxyglucose

GCB : B cell germinal center

GL : ganglion lymphatique

HAART : High antiretroviral therapy

HDAC : histone désacétylase.

HDP-CDV : hexadecyloxypropyl-cidofovir

HHV : Herpesvirus humain

HLA : human leukocyte antigen

HLH : hémophagocytose lymphohistiocytaire

HRS : cellule Hodgkin Reed Sternberg

HTLV : Human T lymphotropic virus

HV-LPD : hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder

ICAM : intercellular adhesion molecule

IE : immediate early.

IPS : International Prognostic Score

IRM : Imagerie par résonance magnétique

ITAM : immunoreceptor tyrosine-based activation motif.

JAK3: Janus Activated Kinase.

KSHV :herpès virus du sarcome de Kaposi

LA : late antigen.

LAL :leucémie aiguë lymphoblastique

LAM : leucémie aigue myéloblastique

LB : lymphocyte B.

LCL : lignée cellulaire lymphoblastique.

LHC : lymphome hodgkin classique

LDH : lactate déshydrogénase

LLC :leucémie lymphoïde chronique

LMP : latent membran protein.

LNH : lymphoma non hodgkinien

LP : cellule à predominance lymphocytaire

LPD : lymphoproliferative disease

MA : membran antigen

MALT : mucosa-associated lymphoid tissue

MI : mononucléose infectieuse.

miARN : microARN.

MTX : methotrexate

NCI : National cancer institute

NHANES : national health and nutrition examination surveys.

NK : Natural killers.

NLPBL : nodular lymphocyte predominant B-cell lymphoma

NLPHL : nodulat lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma

NOS : not otherwise specified

ORF : open reading frame

Ori-lyt : origine de réplication lytique.

Ori-P : origine de réplication latente.

PCR : polymerase chain reaction.

PCNSL : primary central nervous system lymphoma.

PGUS : polyclonal gammopathy of undetermined significance

PTCL : peripheral T-cell lymphoma

PVVIH : patient vivant avec le VIH

RBK-Jk : recombination signal binding protein for immunoglobulin kappa J region.

REAL : revised European American lymphoma classification.

RIS : Reduction de l'immunosuppression.

SHP : syndrome hémophagocytaire

SIDA : Syndrome d'Immunodéficience Acquise

SLPT : Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation

SMBA : Mosquito bite severe allergy

SMILE : Methotrexate, leucovin, ifosfamide, dexamethasone, etosopide, L-asparaginase

SNC : système nerveux central

SLPC : Syndrome lymphoprolifératif chronique

SLT : syndrome de lyse tumoral

SOT : transplantation d'organe solide

STAT : Signal Transducers and Activators of Transcription

TBP : TATA binding protein

TFH : Lymphocyte T folliculaire

RCRC : le registre des cancers de la région du grand Casablanca

pb : paire de base.

TEP : tomographie par émission de positrons.

TNF : Facteur de nécrose tumorale

TR : séquences terminales répétées.

UKC : updated kiel classification

VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

VCA : viral capsid antigen

WF : working formulation classification

XLP : syndrome lymphoprolifératif lié à l'X.

XMEN : X linked immunodeficiency with magnesium defect

ZAP : ZEBRA associated proteins

ZEBRA : Z epstein-barr replicating activator.

# **LISTE DES ILLUSTRATIONS**

# LISTE DES FIGURES

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1 : Burkitt, Henlé, Anthony Epstein et Yvonne Barr : Photos réelles .....                                                                                                                                                                                                                             | 5  |
| Figure 2 : Maladies associées au virus Epstein Barr : Chronologie des découvertes .....                                                                                                                                                                                                                      | 5  |
| Figure 3 : Structure du virion EBV schématisée et photographie en microscopie électronique                                                                                                                                                                                                                   | 7  |
| Figure 4 : La nomenclature des cadres de lecture ouverts (ORF) de l'EBV est basée sur le fragment de restriction BamHI dans lequel ils se trouvent. ....                                                                                                                                                     | 9  |
| Figure 5 : Organisation génomique épisomique et linéaire de l'EBV. TR : séquences terminales répétées ; U 1 à US : séquences uniques ; IR : séquences internes répétées ; OriP : origine de réplication latente ; DL et DR : séquences homologues contenant les origines de réplication lytique Orilyt ..... | 16 |
| Figure 6 : Schéma du génome du virus d'Epstein-Barr.....                                                                                                                                                                                                                                                     | 22 |
| Figure 7 : Modèles d'expression des gènes latents de l'EBV dans différentes formes de latence virale.....                                                                                                                                                                                                    | 23 |
| Figure 8 : Cascade aboutissant à la production des différentes protéines du cycle réplicatif ..                                                                                                                                                                                                              | 26 |
| Figure 9 : Protéine ZEBRA et ses différents domaines .....                                                                                                                                                                                                                                                   | 27 |
| Figure 10 : courbes illustrant la cinétique des anticorps en fonction de la durée après l'infection. ....                                                                                                                                                                                                    | 31 |
| Figure 11 : Modèles d'infection latente du virus Epstein-Barr pour atteindre la persistance virale.....                                                                                                                                                                                                      | 33 |
| Figure 12 : Modèle de transformation sans persistance. ....                                                                                                                                                                                                                                                  | 34 |
| Figure 13 : Schématisation des différentes hémopathies malignes myéloïdes et lymphoïdes .                                                                                                                                                                                                                    | 40 |
| Figure 14 : Schéma simplifié de l'hématopoïèse .....                                                                                                                                                                                                                                                         | 45 |
| Figure 15 : La classification de Kiel proposée des lymphomes non hodgkiniens en 1974 comparée à la classification de Rappaport .....                                                                                                                                                                         | 47 |
| Figure 16 : Updated Kiel Classification (UKC).....                                                                                                                                                                                                                                                           | 48 |
| Figure 17 : Les principaux changements qu'a connue la classification OMS des néoplasies hématopoïétiques et lymphoïdes 2008 lors de la révision de 2017 .....                                                                                                                                                | 50 |
| Figure 18 : Chronologie des classifications et les principaux progrès associés .....                                                                                                                                                                                                                         | 51 |
| Figure 19 : une grosse tumeur de la mâchoire et intraabdominale chez des patients atteint d'un                                                                                                                                                                                                               |    |

|                                                                                                                                                                                                                                      |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| lymphome de Burkitt.....                                                                                                                                                                                                             | 60  |
| Figure 20 : Lymphome de Burkitt, avec trois cellules lymphomateuses basophiles vacuolisées sur frottis sanguin, coloration de May-Grünwald, Giemsa .....                                                                             | 61  |
| Figure 21 : Cellules lymphomateuses observées sur le frottis médullaire après coloration au MGG (A : x500, B : x1000) .....                                                                                                          | 61  |
| Figure 22 : Lymphome de Burkitt classique (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine) avec un aspect de ciel étoilé au microscope .....                                                                                              | 62  |
| Figure 23 : Immunohistochimie du lymphome de Burkitt montrant la positivité du Ki-67)... 63                                                                                                                                          |     |
| Figure 24 : Mise en évidence d'une translocation t(8;14) par la cytogénétique moléculaire ou hybridation in situ fluorescente .....                                                                                                  | 65  |
| Figure 25 : Dans le lymphome de Burkitt, la translocation t(8;14)(q24.21;q32.33).....                                                                                                                                                | 66  |
| Figure 26 : Les caractéristiques des cellules HRS et le microenvironnement dans le lymphome de Hodgkin classique .....                                                                                                               | 72  |
| Figure 27 : Caractéristiques histologiques des sous-types de lymphomes hodgkiniens .....                                                                                                                                             | 77  |
| Figure 28 : BOM dans un cas typique de LH ; de nombreuses cellules HRS sont observées dans un infiltrat polymorphe.....                                                                                                              | 77  |
| Figure 29 : Stadification Ann Arbor des lymphomes hodgkiniens.....                                                                                                                                                                   | 80  |
| Figure 30 : Différenciation des lymphomes T systémiques EBV-positives de l'enfance des entités communes qui se chevauchent.....                                                                                                      | 88  |
| Figure 31 : Histologie du lymphome T systémique de l'enfance, positif au virus Epstein-Bar (EBV). .....                                                                                                                              | 91  |
| Figure 32 : Mise à jour 2017 de la classification OMS du DLBCL : sous-types et entités associées. ....                                                                                                                               | 93  |
| Figure 33 : ganglions lymphatiques ME.. ....                                                                                                                                                                                         | 96  |
| Figure 34 : Présentation clinique de ENKTL-NT. A, B : Un homme de 60 ans, présentant une lésion nécrotique étendue de la ligne médiane, entourée d'œdème et d'érythème à l'origine d'une destruction sévère de la face moyenne ..... | 99  |
| Figure 35 : a. Grandes cellules lymphomateuses avec cytoplasme clair (HE × 10).b. Cellules tumorales détruisant les parois des vaisseaux (HE × 25) .....                                                                             | 100 |
| Figure 36 : Résultats immunohistochimiques d'un lymphome extraganglionnaire à cellules                                                                                                                                               |     |

|                                                                                                                          |     |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| NK/T .....                                                                                                               | 101 |
| Figure 37 : Illustration des composants cellulaires du microenvironnement et de l'immunophénotype dans le LTAI.....      | 104 |
| Figure 38 : Manifestations cutanées d'un lymphome T angio-immunoblastique.....                                           | 105 |
| Figure 39 : Lymphome T angio-immunoblastique. ....                                                                       | 107 |
| Figure 40 : Pathogenèse des SLPT : les grandes flèches indiquent la quantité de l'ADN EBV excrété à chaque étape.....    | 111 |
| Figure 41 : Lymphomes associés à l'EBV et voies pathogéniques moléculaires chez les personnes séropositives au VIH. .... | 122 |
| Figure 42 : Schématisation de la voie moléculaire des lymphomes associé au VIH et centre germinal.....                   | 124 |
| Figure 43 : Lymphome plasmablastique de l'estomac se présentant comme une grande masse blanchâtre sur la coupe .....     | 128 |

# LISTE DES TABLEAUX

|                                                                                                                  |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| Tableau 1 : Nomenclature des Herpesvirus humains. ....                                                           | 6   |
| Tableau 2 : Schématisation de l’histoire naturelle de l’infection. ....                                          | 14  |
| Tableau 3 : Modèles d'expression des protéines virales latentes dans les pathologies associées à l'EBV.. ....    | 24  |
| Tableau 4 : Gènes lytiques précoces et leurs rôles.....                                                          | 28  |
| Tableau 5 : Différentes lymphoproliférations et leurs association à l’EBV, type de cellule, type de latence..... | 53  |
| Tableau 6 : Récapitulation des troubles lymphoprolifératifs des cellules T et NK associés à l'EBV. ....          | 85  |
| Tableau 7 : Caractéristiques des différents sous types des SLPT .....                                            | 113 |
| Tableau 8 : Classification des lymphomes associés au VIH.....                                                    | 120 |

# SOMMAIRE

|                                                                                                          |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Introduction .....</b>                                                                                | <b>1</b>  |
| <b>CHAPITRE I : Epstein Barr virus : Virologie générale, biologie et pathogenèse de l'infection.....</b> | <b>3</b>  |
| 1. Aperçu historique de l'EBV.....                                                                       | 4         |
| 2. Structure et caractéristiques du virus .....                                                          | 6         |
| 2.1. Taxonomie du virus.....                                                                             | 6         |
| 2.2. Structure du virus .....                                                                            | 7         |
| 2.3. Transmission .....                                                                                  | 9         |
| 2.4. Cellules cibles .....                                                                               | 10        |
| 3. Épidémiologie :.....                                                                                  | 11        |
| 3.1. Âge et sexe .....                                                                                   | 11        |
| 3.2. Facteurs génétiques .....                                                                           | 12        |
| 3.3. Facteurs socio-économiques : .....                                                                  | 12        |
| 3.4. Facteurs géographiques :.....                                                                       | 13        |
| 4. Histoire naturelle de l'infection à EBV. ....                                                         | 14        |
| 4.1. Phases précoces .....                                                                               | 15        |
| 4.2. Le cycle latent de l'EBV : Phases de latences, types et transformation.....                         | 17        |
| 4.3. Le cycle réplicatif de l'EBV : .....                                                                | 24        |
| 4.4. Contrôle immunitaire de l'infection. ....                                                           | 30        |
| 5. Outils virologiques de détection du virus. ....                                                       | 31        |
| 6. Persistance virale et néoplasies associées à l'EBV.....                                               | 32        |
| <b>CHAPITRE II : Hémopathies malignes : Grands principes.....</b>                                        | <b>35</b> |
| 1. Généralités : .....                                                                                   | 36        |
| 1.1. Définition : .....                                                                                  | 36        |
| 1.2. Hémopathies malignes aiguës :.....                                                                  | 36        |
| 1.3. Hémopathies malignes chroniques.....                                                                | 37        |
| 2. Oncogenèse :.....                                                                                     | 40        |
| 2.1. Facteurs favorisant la survenue des hémopathies malignes. ....                                      | 40        |

|                                                                                             |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| .2.2 Physiopathologie des hémopathies malignes : .....                                      | 44        |
| 3. Classification des hémopathies malignes : .....                                          | 46        |
| 3.1. Historique des classifications : .....                                                 | 46        |
| 3.2. Classification OMS : .....                                                             | 49        |
| <b>CHAPITRE III : HÉMOPATHIES MALIGNES ASSOCIÉES À L'EBV. ....</b>                          | <b>52</b> |
| 1. Lymphoproliférations associées à l'EBV sans déficit immunitaire caractérisé : .....      | 54        |
| 1.1. Lymphome de Burkitt : .....                                                            | 54        |
| 1.1.1. Physiopathologie : .....                                                             | 55        |
| 1.1.1.1 Facteurs exogènes : .....                                                           | 55        |
| 1.1.1.2 Implication de l'EBV dans la genèse du lymphome de Burkitt : .....                  | 55        |
| 1.1.2. Épidémiologie : .....                                                                | 57        |
| 1.1.3. Diagnostic positif et bilan d'extension: .....                                       | 59        |
| 1.1.3.1 Manifestations cliniques : .....                                                    | 59        |
| 1.1.3.2 Diagnostic biologique : .....                                                       | 60        |
| 1.1.3.3 Diagnostic radiologique et bilan d'extension: .....                                 | 66        |
| 1.1.4. Lymphome de Burkitt dans la classification OMS:.....                                 | 67        |
| 1.1.5. Options thérapeutiques : .....                                                       | 68        |
| 1.1.6. Évolution et pronostic : .....                                                       | 69        |
| 1.2. Lymphome de Hodgkin : .....                                                            | 70        |
| 1.2.1. Physiopathologie : .....                                                             | 70        |
| 1.2.1.1 Facteurs de risque des lymphomes hodgkiniens associés au virus d'Epstein-Barr. .... | 70        |
| 1.2.1.2 Rôle de l'EBV : .....                                                               | 71        |
| 1.2.2. Épidémiologie : .....                                                                | 73        |
| 1.2.3. Diagnostic positif et bilan d'extension : .....                                      | 74        |
| 1.2.3.1 Présentation clinique : .....                                                       | 74        |
| 1.2.3.2 Diagnostic biologique : .....                                                       | 75        |
| 1.2.3.3 Diagnostic radiologique et bilan d'extension : .....                                | 78        |
| 1.2.4. Classification : .....                                                               | 80        |
| 1.2.5. Traitement et pronostic : .....                                                      | 81        |

|                                                                                      |            |
|--------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 1.2.6. Évolution de la maladie : .....                                               | 83         |
| 1.3. Lymphome T systémique EBV+ de l'enfant.....                                     | 83         |
| 1.3.1. Définition : .....                                                            | 86         |
| 1.3.2. Physiopathologie de l'infection des cellules T par l'EBV : .....              | 86         |
| 1.3.3. Épidémiologie : .....                                                         | 89         |
| 1.3.4. Diagnostic positif du lymphome T systémique de l'enfant positif à l'EBV : ... | 89         |
| 1.3.4.1 Diagnostic clinique : .....                                                  | 89         |
| 1.3.4.2 Diagnostic biologique : .....                                                | 90         |
| 1.3.5. Traitement et évolution : .....                                               | 92         |
| 1.4. Autres : .....                                                                  | 93         |
| 1.4.1. Lymphomes B diffus à grandes cellules positifs à l'EBV NOS : .....            | 93         |
| 1.4.2. Lymphomes T/NK extra ganglionnaire, de type nasal : .....                     | 97         |
| 1.4.3. Lymphomes angio-immunoblastiques : .....                                      | 103        |
| 2. Lymphoproliférations EBV+ avec déficit immunitaire acquis : .....                 | 109        |
| 2.1. Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation : .....                      | 109        |
| 2.1.1. Physiopathologie : .....                                                      | 110        |
| 2.1.2. Classification OMS des SLPT : .....                                           | 112        |
| 2.1.3. Diagnostic et suivi des SLPT associés à l'EBV : .....                         | 114        |
| 2.1.4. Traitement et prévention des SLPT : .....                                     | 116        |
| 2.2. Lymphomes associés au VIH : .....                                               | 118        |
| 2.2.1. Classification et étude anatomopathologique/ immunohistochimique : .....      | 119        |
| 2.2.2. Mécanismes physiopathologiques : .....                                        | 123        |
| 2.2.3. Lymphomes observés plus spécifiquement chez les patients VIH+ : .....         | 125        |
| 2.2.3.1 Lymphome des séreuses : .....                                                | 125        |
| 2.2.3.2 Lymphome plasmablastique : .....                                             | 127        |
| <b>Conclusion.....</b>                                                               | <b>130</b> |
| <b>Résumés.....</b>                                                                  | <b>132</b> |
| <b>Bibliographie.....</b>                                                            | <b>136</b> |

# **INTRODUCTION**

Epstein Barr virus est un virus ubiquitaire appartenant à la famille des Herpesviridae. Il est l'un des virus les plus répandus chez l'Homme. Plus de 95 % des adultes dans le monde sont séropositifs pour l'EBV et porteurs d'une infection latente dans leurs lymphocytes B. La primo-infection est généralement asymptomatique ou paucisymptomatique. Néanmoins, elle peut être dans certains cas à l'origine d'une mononucléose infectieuse.

L'EBV est un virus lymphotrope à fort potentiel oncogène, il infecte préférentiellement les cellules B de l'immunité humorale via leurs récepteurs CD21 mais peut toucher également les cellules de lignée T ou NK à une fréquence moindre.

Depuis sa découverte, maintes études menées à travers les années ont pu conclure à l'association de l'EBV à certaines hémopathies malignes, principalement lymphoïdes, telles que le lymphome de Burkitt, le lymphome de Hodgkin.. Ce spectre a été élargi par la suite à d'autres lymphoproliférations B et T incluant donc de nouveaux types de lymphomes à savoir le lymphome T extranglionnaire, le syndrome lymphoprolifératif post-transplantation..

Son rôle a été également démontré dans certains cancers épithéliaux comme le cancer gastrique et le carcinome indifférencié du cavum.

L'implication de l'EBV dans la genèse des hémopathies malignes est controversée et toujours sujette à multiples études continues en temps réel. Cependant, sa coexistence avec le développement de nombreuses lymphoproliférations et cancers épithéliaux laisse penser que sa présence est loin d'être fortuite.

L'objectif de ce travail est de faire une revue bibliographique et une mise au point sur le rôle de l'EpsteinBarr virus dans la pathogenèse des hémopathies malignes selon les dernières actualités.

Cette thèse comporte 3 parties. La première partie est consacrée aux principales caractéristiques du virus, en particulier son cycle viral et les mécanismes de transformation qui en découlent. Dans la deuxième partie, on va traiter les aspects généraux des hémopathies malignes. Enfin, la troisième partie détaille les principales pathologies malignes associées à l'EBV chez le patient immunocompétent ainsi que le patient immunodéprimé.

# **CHAPITRE I : EPSTEIN BARR VIRUS : VIROLOGIE GÉNÉRALE, BIOLOGIE ET PATHOGENÈSE DE L'INFECTION.**

## **1. Aperçu historique de l'EBV**

La découverte de l'Epstein Barr virus date de 1958, Denis Burkitt décrit des cas de tumeurs à localisation maxillaire chez des enfants de l'Afrique de l'Est, ayant décédés par la suite.

En 1961, Burkitt et Gregory O'Connor décrivirent un lymphome dont la croissance était extrêmement rapide, se développant principalement dans la mâchoire, l'abdomen et plus rarement au niveau des glandes salivaires, les os.. et dont l'origine fut mise sur le compte d'une infection virale.

Burkitt évoqua la possibilité d'un virus véhiculé par les insectes du fait que ces lymphomes étaient endémiques dans les régions chaudes et humides de l'Afrique, en particulier l'Afrique équatoriale. Une théorie qui s'avéra fausse lorsqu'on détermina que la transmission du virus était salivaire (1).

Anthony Epstein s'intéressa de près aux hypothèses de Dr Burkitt et qui en 1961, le rejoigna dans ses recherches. Avec l'aide de son étudiante Yvonne Barr Et B. Achton, ils réussirent à isoler une particule dont la morphologie se rapprochait de celle des herpès virus en microscopie électronique, dans la culture in vitro des cellules tumorales d'un patient atteint d'un lymphome de Burkitt. Cette particule fut nommée ainsi en l'honneur de Michael Anthony Epstein et son étudiante Yvonne Barr (1).

En 1968, Dr Henlé et son épouse établirent avec leur équipe de recherche un lien entre la mononucléose infectieuse et l'Epstein Barr virus. Cette équipe de recherche va montrer donc que les individus atteints de lymphome de Burkitt, mais aussi la majorité des individus indemnes de lymphome, possèdent des anticorps vis-à-vis du virus EBV. C'est en ce même temps qu'ils tentèrent d'établir une relation entre la mononucléose infectieuse (MNI) et le virus EBV. Ceci fut déduit essentiellement lorsqu'on nota une séroconversion des anticorps anti EBV chez un sujet atteint d'une mononucléose infectieuse.

La propriété fondamentale de l'EBV s'agit d'immortaliser des cellules particulières : les lymphocytes B et donc le développement d'une lignée lymphoblastique continue (2). La primo infection est parfois associée à une manifestation aigüe : la mononucléose infectieuse. La persistance virale peut, quant à elle être associée à de graves cas de cancers chez l'individu sain ou immunodéprimé.



Dr Burkitt Denis

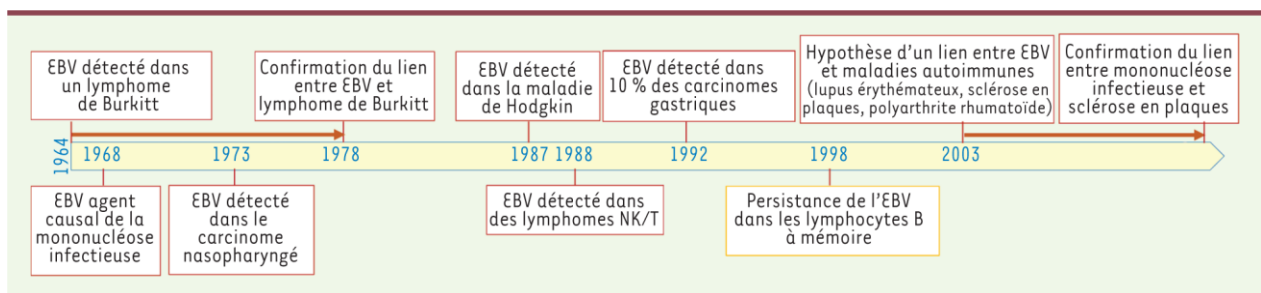
Dr Henlé

Dr Anthony Epstein

Yvonne Barr

**Figure 1 : Burkitt, Henlé, Anthony Epstein et Yvonne Barr : Photos réelles (3).**

En outre de son association aux cancers épithéliaux précédemment mentionnés, depuis 2003 le virus est également suspecté d'être impliqué dans des maladies auto-immunes comme le lupus érythémateux ou la sclérose en plaques (4).



**Figure 2 : Maladies associées au virus Epstein Barr : Chronologie des découvertes (5).**

## 2. Structure et caractéristiques du virus

### 2.1. Taxonomie du virus

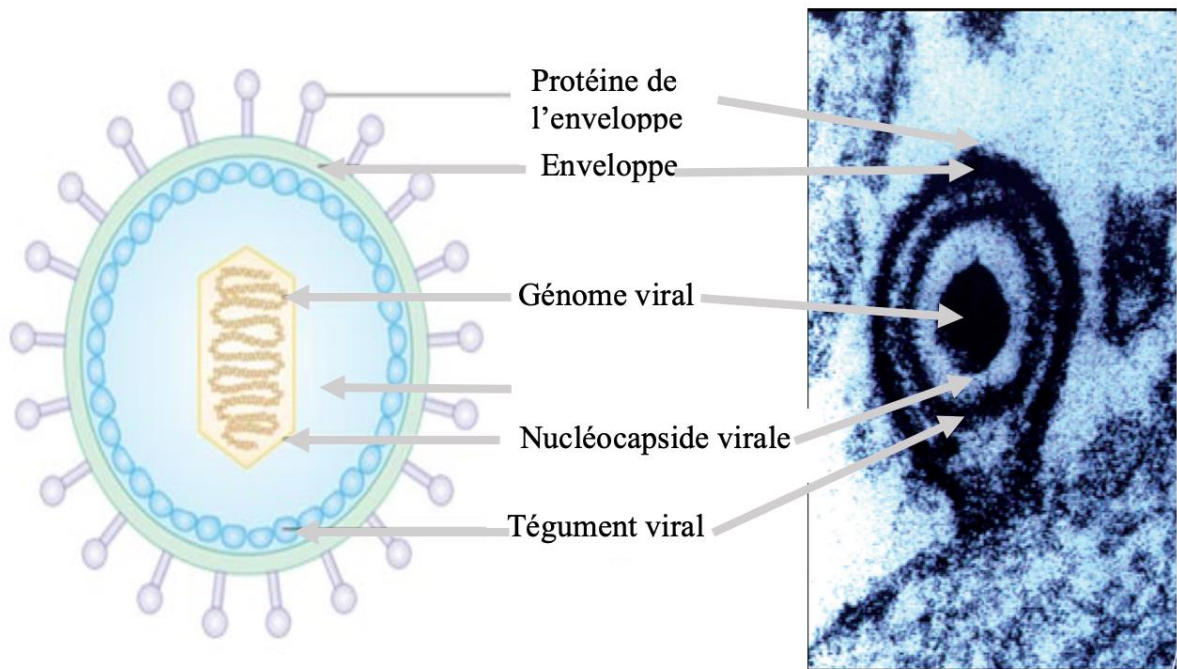
Le virus Epstein-Barr (EBV), premier virus tumoral humain isolé, a été identifié en 1964 par le groupe d'Epstein dans une lignée cellulaire dérivée d'un lymphome de Burkitt. L'EBV est un herpèsvirus humain, classé dans la sous-famille des gammaherpesvirus, et est le prototype du genre Lymphocryptovirus (6). Conformément à la nomenclature systématique adoptée pour tous les herpèsvirus humains, la désignation officielle de l'EBV est herpèsvirus humain 4 (HHV-4). (Tableau I)

**Tableau 1 : Nomenclature des Herpesvirus humains (International Committee on Taxonomy of Viruses 2021) (7).**

| Abréviations | Nom complet                                    | Sous famille       |
|--------------|------------------------------------------------|--------------------|
| HHV1         | Herpes virus simplex 1 (HSV-1)                 | Alphaherpesvirinae |
| HHV2         | Herpes virus simplex 2 (HSV-2)                 |                    |
| HHV3         | Varicella Zoster Virus (VZV)                   |                    |
| HHV4         | Epstein Barr Virus (EBV)                       | Gammaherpesvirinae |
| HHV5         | Cytomégalovirus                                | Betaherpesvirinae  |
| HHV6         | Human herpes virus 6 (HHV-6)                   |                    |
| HHV7         | Human herpes virus 7 (HHV-7)                   |                    |
| HHV8         | Kaposi's Sarcoma associated herpes virus (KSV) | Gammaherpesvirinae |

## 2.2. Structure du virus

L'EBV est un virus à acide désoxyribonucléique (ADN) double brin (6,8), de forme asymétrique et qui n'est pas rigoureusement sphérique. Doté d'une taille d'environ 120 à 200 nm, la structure du virion est similaire à celle des autres herpesvirus. Elle consiste en un noyau protéique torique enveloppant l'ADN viral à l'intérieur d'une capside icosaédrique de 162 capsomères, entourée d'une bicouche lipidique dérivée des membranes de la cellule hôte, d'un tégument viral, structure protéique amorphe, qui tapisse l'espace entre les capsomères et le noyau ainsi qu'une enveloppe extérieure fragile où s'insèrent les différentes glycoprotéines. C'est cette fragilité qui explique l'aisance de la transmission des virions essentiellement par les liquides biologiques, surtout la salive, et par le contact rapproché (6). (Figure 3)



**Figure 3 : Structure du virion EBV schématisée et photographie en microscopie électronique (9).**

### **I-2-3) Génome de l'EBV**

L'EBV a été le premier herpèsvirus dont le génome a été entièrement cloné et séquencé (10).-

Le génome de l'EBV est composé d'un ADN linéaire à double brin dont la taille est relativement grande de ~ 172 kilobase paires (kbp) codant pour plus de 85 gènes (11). Le virus possède une série de répétitions directes (TR) terminales de 0,5 kbp et des séquences répétées internes (IR) qui divisent le génome en domaines de séquence courts et longs. Il est donc composé de 2 domaines uniques :

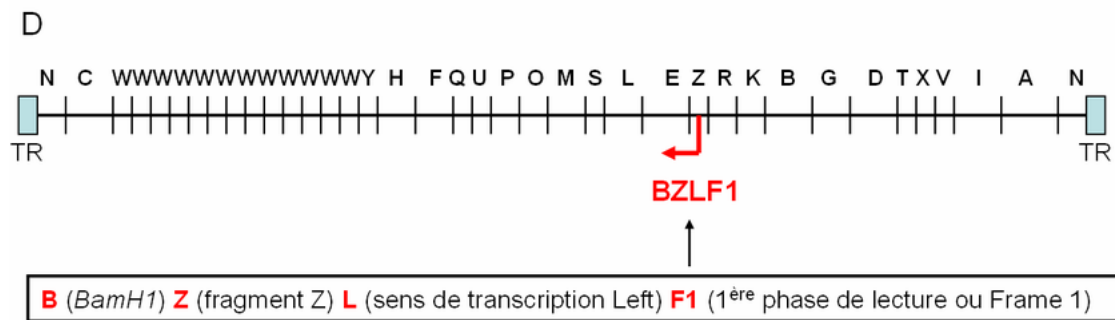
- Un domaine court de 15 000 paires de base (pb).
- Un domaine long de 50 000 pb.

Ces 2 domaines sont séparés par des séquences répétées en tandem de 3071 pb. Ces répétitions servent d'indicateur pour déterminer si la source de l'EBV dans les cellules infectées provient du même progéniteur (12).

La plupart des protéines codées par le génome de l'EBV sont impliquées dans le métabolisme des nucléotides afin de maintenir la réplication de l'ADN viral, et pour construire les compartiments structuraux du virus tels que l'ADN viral, la nucléocapside, les protéines tégmentaires et l'enveloppe.

En outre, le génome de l'EBV est constitué de plusieurs gènes latents qui ne sont pas traduits pendant la phase lytique ainsi qu'un certain nombre de gènes d'ARN associés à la latence qui sont exprimés pendant la période de latence. Depuis que le génome de l'EBV a été séquencé à partir d'un fragment d'ADN EBV BamHI cloné, les cadres ouverts de lecture (ORF), les gènes et les sites de transcription ou de traitement de l'ARN sont fréquemment référencés à des fragments BamHI spécifiques, de A à Z, selon un ordre décroissant de la taille du fragment et en fonction de leur sens de réplication, les fragments ont également été divisés en gènes latents ou lytiques. Une nomenclature permet de les nommer selon le fragment de restriction BamHI dans lequel ils sont trouvés, l'orientation de la transcription (leftward ou rightward) et la phase de lecture (frame) (12).

Cette nomenclature est détaillée davantage sur la figure 4.



**Figure 4 : La nomenclature des cadres de lecture ouverts (ORF) de l'EBV est basée sur le fragment de restriction BamHI dans lequel ils se trouvent (6).**

### 2.3. Transmission

Le réservoir du virus est strictement humain. Dans sa forme latente, 95 % des adultes hébergent le virus de manière asymptomatique.

Par sa fragilité, l'EBV est facilement transmissible par les contacts humains très étroits.

L'infection s'effectue essentiellement par la salive -d'où la dénomination 'Maladie du baiser'-, l'agent pathogène peut être détecté dans les sécrétions oropharyngées chez les patients avec une mononucléose infectieuse, les patients immunodéprimés et à un taux plus faible chez des individus sains séropositifs pour l'EBV. Bien que le site précis de réplication de l'EBV chez les porteurs sains demeure inconnu, il a été prouvé que le virus se réplique dans les cellules épithéliales différenciées de l'oropharynx, dans les glandes salivaires et dans les cellules gingivales. Les organes cibles de la primo-infection sont donc majoritairement localisés dans la zone oropharyngée (13).

La transmission par voie sexuelle est possible selon certaines observations (14). Certes, les preuves dans ce sens restent assez non concluantes. Des charges transitoires d'ADN d'EBV ont été détectées dans les échantillons de cytologie cervicale chez certaines femmes, on a toutefois noté qu'il est difficile de distinguer dans cette étude si la transmission se fait par la salive ou par contact génital.

La transmission mère-enfant, par voie placentaire, a été décrite comme rare. Les infections primaires à EBV pendant la grossesse sont peu fréquentes en raison d'une faible incidence de susceptibilité. Cependant, lorsqu'elles surviennent, l'EBV peut traverser le placenta et provoquer une infection placentaire. L'infection fœtale, si elle se produit, semble avoir peu de conséquences sur l'issue de la grossesse, mais de rares cas d'anomalies congénitales chez l'embryon et le fœtus en développement, attribuées à l'EBV ont été décrites. Dans la majorité des cas décrits, il s'agit d'une atteinte placentaire, cardiaque ou ophtalmique (15).

L'allaitement maternel pourrait être une éventuelle source de transmission du virus. L'ADN de l'EBV a été détecté dans le lait maternel de mères bien portantes et autres infectées par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), mais aucune de ces études n'a été étayée davantage pour déterminer si le lait maternel contenait l'agent infectieux du fait que la comparaison de la transmission de l'EBV entre des populations géographiquement différentes est difficile (la prévalence de l'infection à EBV chez les nourrissons varie considérablement en fonction de la géographie) (16).

Il a été tout de même signalé que la transplantation d'organes et la transfusion sanguine peuvent également entraîner la propagation de l'EBV (12).

## **2.4. Cellules cibles**

Le virus est transmis d'un hôte à l'autre par la salive. L'infection commence donc au niveau de l'épithélium oropharyngé. Les lymphocytes B sont infectés lorsqu'ils circulent à proximité de ces cellules. (Cette séquence d'événements est, cependant, toujours controversée) (17).

Le virus d'Epstein-Barr infecte préférentiellement les lymphocytes B par l'intermédiaire de la liaison de la principale glycoprotéine de l'enveloppe virale gp350 au récepteur CD21 situé à la surface des cellules B, ainsi que par la liaison d'une seconde glycoprotéine, gp42, aux molécules du CMH de classe II (18).

Récemment, un nouveau récepteur pour l'EBV a été découvert. Il s'agit de la molécule CD35, découverte chez un patient qui est génétiquement déficient en CD21. Des modèles de transduction in vitro ont pu démontrer que les cellules pré-B exprimant CD35 sans CD21 et mises en contact avec de l'EBV deviennent des cellules infectées de manière latente (19).

En plus de son tropisme bien connu pour les LB, les cibles de l'infection par le virus incluent également les cellules épithéliales, des cellules T et des cellules de lignées naturelles macrocytaires, granulocytaires et NK (17).

Ces cellules peuvent être infectées par différents mécanismes et par des voies distinctes, encore mal élucidées (18).

### **3. Épidémiologie :**

#### **3.1. Âge et sexe**

##### **-Âge :**

L'infection est contractée chez les enfants dès les premières années de leur vie dans les pays du tiers monde. La séroconversion est le plus souvent observée chez les enfants de 3 à 4 ans. En revanche, l'infection est souvent retardée jusqu'à l'adolescence dans les pays développés (20).

Dans certains pays développés, un mode d'infection bimodal, avec des pics chez les enfants de moins de 5 ans et de nouveau après 10 ans, a été décrit. Le deuxième pic peut-être expliqué par une contamination intrafamiliale avec de jeunes enfants ou avec des partenaires intimes lors de l'adolescence (20,21).

Chez les individus séropositifs, le taux des anticorps EBV varie selon l'âge suivant une courbe en forme de U, avec des titres élevés chez les nourrissons et les personnes âgées (plus de 50 ans). Le titre élevé d'anticorps chez les nourrissons reflète probablement une infection primaire, tandis que chez les personnes âgées, il peut être dû à une réactivation âge-dépendante en raison d'une probable déplétion de la réponse immunitaire cellulaire (20).

##### **-Sexe :**

Il n'existe pas de différence significative entre la séoprévalence EBV chez les 2 sexes que ce soit chez l'enfant ou le jeune adulte. On note que la majorité des infections ont lieu en début de vie entre 5 et 25 ans.

Le titre des anticorps chez les femmes est généralement plus élevé mais ne diffère pas de manière flagrante de ce qui est retrouvé pour d'autres virus. Ceci est conforme avec la notion

générale que les femmes développent des anticorps plus vigoureux que les hommes en réponse à une infection ou encore à une vaccination (22).

### **3.2. Facteurs génétiques**

Il est bien établi que la variation génétique de l'hôte est un élément primordial de la pathogenèse des maladies infectieuses et qu'elle peut conduire à de nouveaux tests et traitements pour les infections primaires et leurs complications à long terme, ce qui n'est pas moins vrai pour l'EBV (23).

Le séquençage de l'exome entier ou du génome est une approche puissante pour mettre en évidence des mutations rares, ainsi que pour identifier des présentations atypiques de pathologies génétiques avec implication de l'EBV, comme le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X (XLP) ou des mutations inconnues jusqu'alors qui imitent des conditions connues de sensibilité à l'EBV (24).

Les mutations du gène PRF1 (Protéine cytolytique sécrétée par les lymphocytes T CD8+ et les lymphocytes NK) qui réduisent ou éliminent la fonction PRF1 ont été identifiées comme une cause de certaines lymphoproliférations induites par l'EBV (25).

Au niveau d'une population, la compréhension de la base génétique de la susceptibilité à l'infection par l'EBV ou aux maladies liées à l'EBV aide à identifier les patients qui bénéficieraient d'un éventuel vaccin contre l'EBV (26) et pourrait donc contribuer au développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

### **3.3. Facteurs socio-économiques :**

Les conditions socio-économiques défavorables représentent un facteur de risque important de primo-infection plus précoce. Les enfants contractent l'infection primaire par l'EBV à un âge plus avancé dans les pays développés par rapport aux enfants originaires de pays en voie de développement. La consommation d'alcool, l'activité physique et le stress ne constituent pas des facteurs de risque, cependant le comportement sexuel en fait partie (27,28).

Ce résultat est cohérent avec les données de la National Health and Nutrition Examination Surveys (NHANES). Dans l'enquête NHANES, la prévalence des anticorps EBV chez les enfants américains âgés de 6 à 19 ans a diminué de 72 % en moyenne en 2003-2004 à 65 % en 2009-2010 (29). Une diminution de la primo-infection à EBV, en particulier chez les enfants, a également été observée en Angleterre et au Pays de Galles (30) et au Japon (31).

Cela peut être mis sur le compte de l'amélioration du niveau socio-économique, du fait qu'un revenu stable et un niveau d'éducation plus élevé étaient significativement associés à une plus faible prévalence des anticorps anti-EBV dans l'étude NHANES (29).

### **3.4. Facteurs géographiques :**

La variation géographique constitue un caractère notable du virus. L'EBV est classé en 2 types : EBV 1 et 2, en fonction de la variation de la séquence des gènes EBNA. La classification initiale était basée sur les différences EBNA-2 identifiées dans les isolats d'EBV provenant de lignées cellulaires lymphoblastiques (LCL) (32).

L'EBV type 1 est plus fréquemment détecté chez des individus d'origine caucasienne et asiatique. Les études dans les populations caucasiennes en bonne santé montrent que 74 % des personnes testées sont infectées par le type 1, 19 % par le type 2 et 7 % par les deux types d'EBV.

Bien que la distribution de l'EBV de type 1 et de type 2 dans d'autres populations soit moins bien comprise, l'EBV de type 2 a été détecté chez 24 % des individus au Kenya, ce qui suggère que ce type pourrait en effet être plus répandu en Afrique (32).

L'ubiquité de l'EBV et le fait qu'il provoque par conséquent une infection répandue et largement asymptomatique suggère que la distribution géographique spécifique des tumeurs malignes associées à l'EBV, telles que le lymphome de Burkitt et le carcinome nasopharyngé endémiques, n'est probablement pas due à des différences dans l'infection par l'EBV mais plutôt à l'activation de la réplication virale par des cofacteurs supplémentaires (13,33).

Le lymphome de Burkitt est plus fréquemment retrouvé en Afrique équatoriale (dans cette région, le BL est reconnu comme la tumeur infantile la plus répandue) que dans les autres régions du monde (34).

L'incidence du lymphome Hodgkinien est plus élevée en Europe, en Amérique du Nord et du Sud, et est moins fréquente en Chine (35).

En parallèle, l'incidence du cancer du nasopharynx est plus élevée en Chine du Sud, en Asie du Sud-Est et, à une fréquence moindre, dans les régions maghrébines de l'Afrique du Nord ainsi que dans l'Arctique, que dans les autres régions autour du monde. Cependant, le lien étroit entre le cancer du nasopharynx et l'EBV est observé dans toutes les régions évaluées (36–38).

#### 4. Histoire naturelle de l'infection à EBV.

Epstein-Barr virus est l'exemple prototypique d'un virus qui possède deux cycles réplicatifs ; un cycle lytique essentiellement mis en jeu au moment de la primo-infection et un cycle latent lui permettant de persister de manière prolongée dans les cellules hôtes (39).

Après la résolution de l'épisode de primo-infection, l'EBV entre dans une phase de latence où il établit une persistance à vie dans les lymphocytes B mémoire de l'hôte.

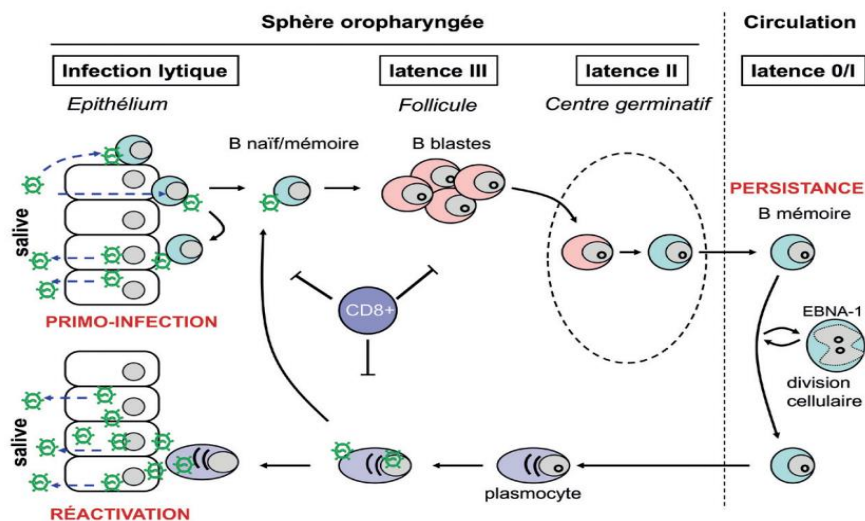


Tableau 2 : Schématisation de l'histoire naturelle de l'infection (1).

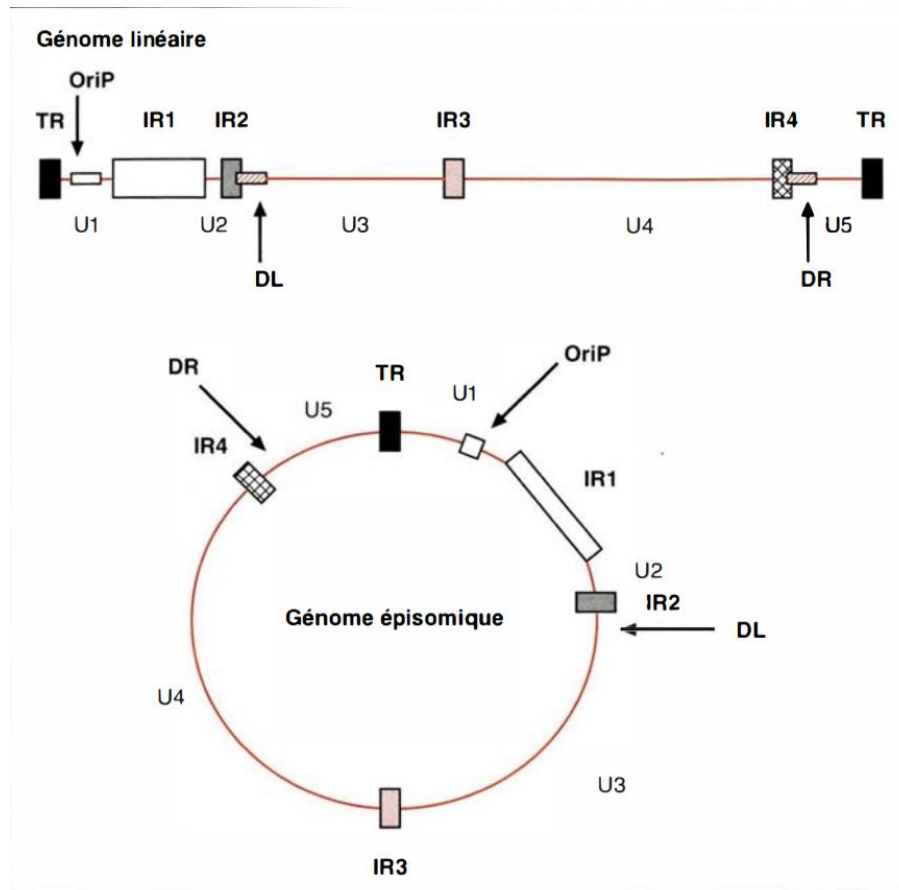
#### **4.1. Phases précoces**

La primo-infection survient après un contact salivaire oropharyngé pendant l'enfance ou l'adolescence. Elle est le plus souvent silencieuse, toutefois elle peut être symptomatique et responsable de la mononucléose infectieuse si elle survient plus tardivement (40).

Après la primo-infection, le virus persiste dans l'organisme établissant donc un équilibre entre le virus et l'hôte. Les cellules épithéliales de l'oropharynx représentent à la fois le site primaire de l'infection et le lieu privilégié où se déroule la production virale à partir duquel les lymphocytes B sont infectés lors de leur passage dans les tissus lympho-épithéliaux pharyngés (40). Le virus commence à se répliquer et se propage ainsi dans tout le corps. Il s'agit de la période d'incubation, qui dure environ six (quatre à sept) semaines et conduit à une activation des lymphocytes T cytotoxiques CD8<sup>+</sup> et des cellules Natural killers NK. L'activation des CD8<sup>+</sup>, dans le cadre de la primo-infection, permet de déclencher une réponse immunitaire à médiation cellulaire à l'origine de la présentation clinique de la MI (41). 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 qui est présent à la surface de la cellule cible. D'autres molécules de surface agissent comme corécepteurs pour l'infection des lymphocytes B, notamment le complexe d'histocompatibilité de classe II (CMH II) liant la glycoprotéine virale, la gp42. Il y a ensuite fusion de la membrane cellulaire et de l'enveloppe du virus grâce à la glycoprotéine virale gp85. Une fois dans la cellule, le génome linéaire du virion se circularise formant alors un épisode circulaire (Figure 6) ; les cellules prolifèrent puis entrent en latence (42).

Cependant, lorsque l'EBV infecte les LB, il est capable de restreindre l'expression de ses gènes à neuf protéines sur environ 100 (dont la plus importante est le gène de l'EBV), évitant ainsi la reconnaissance par les CD8<sup>+</sup>, ce qui entraîne une infection latente dans les lymphocytes B naïfs ou des lymphocytes B mémoires. Ainsi, l'EBV persiste à vie dans quelques lymphocytes B mémoires (41).

L'EBV infecte les cellules épithéliales par un mécanisme indépendant de CD21. La gH sert de médiateur à l'attachement de l'EBV aux cellules épithéliales CD21-négatives (42). Des preuves de plus en plus nombreuses suggèrent que l'EBV infecte également les cellules T et NK au cours de la primo-infection (détectées dans le sang périphérique et amygdales de patients atteints de MNI). Le mécanisme sous-jacent à l'infection par l'EBV des cellules T et NK n'exprimant pas le CD21, n'a pas encore été élucidé (43).



**Figure 5 : Organisation génomique épisomique et linéaire de l'EBV. TR : séquences terminales répétées ; U 1 à U5 : séquences uniques ; IR : séquences internes répétées ; OriP : origine de réplication latente ; DL et DR : séquences homologues contenant les origines de réplication lytique Orilyt (40).**

## **4.2. Le cycle latent de l'EBV : Phases de latences, types et transformation.**

La latence virale est définie par la persistance du génome EBV au niveau des LB sous forme épisomique. En effet, le but est de répliquer faiblement l'épisome afin d'assurer la survie du virus à long terme. L'ADN polymérase cellulaire assure cette fonction au cours du cycle cellulaire normal en utilisant l'origine de réplication latente Ori-P.

C'est ce phénomène de persistance virale qui dérégule la réponse immunitaire et conduit aux manifestations cancéreuses dont le point de départ repose sur l'immortalisation des LB.

Les gènes latents codés par l'EBV sont un ensemble de gènes viraux exprimés dans les cellules infectées de façon latente. Ils comprennent des protéines codées par le virus, des ARN non-polyadénylés et des microARN. Différents schémas d'expression des gènes latents ont été observés dans différents types de cellules infectées par l'EBV. Les produits des gènes latents viraux contribuent à la transformation des lymphocytes B médiée par l'EBV et contribuent dans certains cas à la pathogenèse de multiples proliférations malignes.

Il existe différentes formes de latence virale qui est définie par l'expression de protéines spécifiques :

- 6 protéines nucléaires EBNA (Epstein Barr Nuclear Antigens) : EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA-3, EBNA-3C, EBNA-LP (Leader Protein).
- 3 protéines membranaires LMP (Latent Membran Proteins) : LMP-1, LMP-2A, LMP-2B.
- 2 ARN non-polyadénylés : EBER-1 (Epstein-Barr virus-encoded small RNAs1) et EBER-2.
- Des transcrits de la région BamH1 (BARTs).
- Ces éléments sont présents dans les LCL, les cellules B amygdaliennes naïves des porteurs de virus sains et presque toutes les cellules B amygdaliennes des personnes atteintes de MNI (44).

- ***Les protéines nucléaires EBNA :***

Dans la phase initiale de l'infection des LB par le virus EBV, les transcrits codant pour EBNA2 et EBNA-LP sont les premiers à être exprimés à partir du promoteur viral Wp (BamHI W). Ensuite, les protéines EBNA2 et EBNA-LP régulent la transcription à partir des promoteurs viraux et cellulaires. EBNA2 contribue à l'activation du promoteur du gène latent viral Cp (promoteur BamHI C), qui commande les gènes latents viraux, notamment EBNA1 et EBNA3s (3A, 3B et 3C). EBNA2 agit également comme transactivateur qui recrute des protéines cellulaires telles que RBP-J $\kappa$  (Recombination signal for immunoglobulin  $\kappa$  J region). EBNA2 est également nécessaire pour la transactivation du promoteur de LMP1 (LMP1p). Ainsi, EBNA2 active l'expression de EBNA1, EBNA3s, et LMP1, qui sont indispensables pour la transformation des LB.

En outre, il trans-active également les gènes cellulaires comme CD23, et CD21 et l'oncogène c-myc. Tous ces mécanismes favorisent la prolifération des LB.

EBNA1 est une molécule clé pour maintenir les génomes EBV sous forme épisomique dans les cellules infectées de façon latente. En l'absence de EBNA1, le génome EBV ne peut pas être maintenu de façon épisomique et, par conséquent, les génomes EBV doivent s'intégrer dans les chromosomes de l'hôte afin d'exprimer de manière stable toutes les protéines virales latentes nécessaires à la transformation des cellules B (45,46).

De même, il fonctionne comme un transactivateur de l'expression génétique virale. Par sa liaison à la séquence ori-P, il contribue à l'activation de Cp, qui conduit l'expression de EBNA2, EBNA3s et EBNA1 lui-même (45).

Un virus recombinant dépourvu du gène EBNA1 peut quand même transformer les lymphocytes B, mais l'efficacité de la transformation est plusieurs milliers de fois moindre (47).

Quant aux gènes EBNA3, ils sont positionnés en tandem dans le génome de l'EBV, et ils sont transcrits à partir de promoteurs très en amont, Cp ou Wp. Comme les EBNA2, les EBNA3 contribuent également à la régulation transcriptionnelle des promoteurs viraux et cellulaires.

Une expérimentation menée a révélé que EBNA3B n'est pas nécessaire pour l'immortalisation des cellules B, la délétion complète de l'exon codant EBNA3B ne perturbe ni l'immortalisation ni la croissance des cellules B in vitro (48). En revanche, EBNA3A et EBNA3C sont indispensables puisqu'ils agissent sur la croissance et la survie des cellules lymphoblastiques par leur interaction avec le facteur RBP-J $\kappa$ . La base moléculaire de cette différence reste inconnue.

EBNA-LP est codée par le gène BWRF1. Elle constitue, avec EBNA2, la première protéine à être exprimée à partir du promoteur Wp dans le cadre de l'infection. Elle est dispensable pour le processus d'immortalisation des LB mais accroît son efficacité. En outre, EBNA-LP permet de potentialiser l'activité transcriptionnelle de l'EBNA2 (49).

- ***Les protéines membranaires LMP :***

LMP1 est l'oncogène majeur du virus. C'est une protéine membranaire avec six domaines transmembranaires et un domaine de signalisation intracellulaire C-terminal, auquel les molécules de signalisation cellulaire se lient. Elle est transcrite à partir de la région BamHI N du génome viral et du gène BNL1 (BamHI N Leftward Frame1).

Doté d'une activité anti-apoptique, LMP1 appartient à la famille des récepteurs du TNF alpha et se comporte comme un homologue fonctionnel du CD40. Il active les voies NF- $\kappa$ B, c-jun N terminal kinase (JNK) et p38/MAPK. L'activation de la voie NF- $\kappa$ B s'avère nécessaire pour maintenir la croissance des cellules lymphoblastiques puisque son inhibition entraîne l'apoptose (50). LMP-1 est indispensable à l'immortalisation par l'EBV, il est également fortement exprimé dans les lymphomes hodgkiniens EBV-positifs et les carcinomes nasopharyngés et les carcinomes nasopharyngés.

LMP-2 (LMP-2A et LMP-2B) sont codés par le même gène mais par deux exons différents présentant ainsi un épissage alternatif. La transcription ne peut-être initiée que lorsque le génome est épisomique puisqu'elle est initiée à partir des régions terminales répétées.

LMP-2A et -2B sont dotés de 12 domaines transmembranaires suivis d'un domaine transmembranaire hydrophile carboxy-terminal. La partie amino-terminale de LMP-2A permet la transduction du signal. La LMP-2A, beaucoup plus étudiée que la LMP-2B, envoie un signal

de survie à la cellule hôte et empêche le passage de la latence au cycle lytique. LMP-2A imite l'activité du BCR activé (51). LMP-2B régule l'accumulation de LMP-2A, régulant de ce fait négativement la fonction LMP-2A (52). Ainsi, l'une des principales propriétés de ce dernier est la modulation de la signalisation induite par BCR. D'une part, LMP-2A imite la signalisation BCR, et d'une autre part, il agit comme un facteur négatif dominant, bloquant l'activation de BCR. La protéine LMP-2A possède un motif ITAM qui lui permet d'interagir avec les tyrosine kinases Lyn et Syk impliquées dans la signalisation BCR (53) en augmentant la dégradation de ces kinases, induisant ainsi un blocage de la signalisation BCR (54).

- ***ARN non-polyadénylés : EBER-1 (Epstein-Barr virus-encoded small RNAs) et EBER-2 :***

L'EBV code pour un grand nombre de petits ARN qui sont abondamment exprimés dans les cellules infectées. Les petits ARN non codants les plus étudiés sont appelés EBER (55). Deux EBER majeurs sont fortement exprimés par l'EBV dans toutes les cellules infectées et sont des transcrits PolIII qui sont non polyadénylés. À leur suppression, aucun rôle effectif n'a été démontré par rapport à la transformation des LB in vitro (55,56). Cependant, leur contribution à la prolifération en induisant la croissance de colonies in vitro et de tumeurs in vivo démontre certains des rôles potentiellement importants de ces deux petits ARN.

D'autres rôles particuliers des EBER comprennent l'inhibition de la phosphorylation de EIF2a liée à la PKR ( Proteine Kinase R ) qui conduit à l'inhibition de la synthèse des protéines (57,58). Plus récemment, des études ont montré que le EBER2 se lie à l'ARN naissant pour réguler le facteur de transcription PAX5 en se liant à son site dans les répétitions terminales (59). Ceci démontre clairement une fonction vitale des EBER dans la réplication du virus. En outre, cela met en évidence également la contributions des facteurs cellulaires ainsi que des répétitions terminales du virus dans ce processus critique qui assure l'intégrité de l'ADN viral au cours de la réplication (60).

- ***Des transcrits de la région BamH1 (BARTs)***

Les autres petits ARN proviennent principalement de deux régions majeures du génome de l'EBV, le cadre de lecture droit 1 du fragment H de BamH1 (BHRF1) et les transcriptions droites du fragment A de BamH1 (BARTs) qui codent cumulativement plus de 25 miARN (56,61).

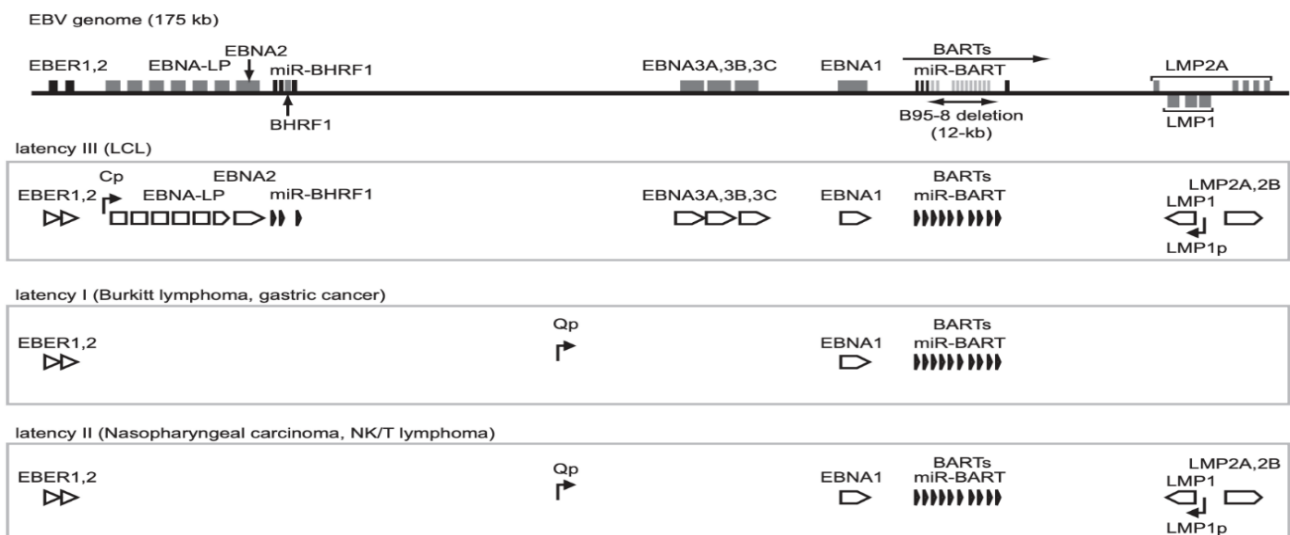
Les miARN EBERs et BARTs sont exprimés dans toutes les cellules infectées, et ont décrit des programmes de latence. Cependant, les miARN BHRF1 sont limités et détectés principalement dans le programme de latence III et au début de l'infection, lorsque le génome subit une transcription active. Il est probable que ces programmes de latence présentent un certain degré de plasticité, comme on le voit dans d'autres programmes décrits, appelés latence IIa et IIb. Cependant, il est devenu acceptable de reconnaître qu'il y a toujours des exceptions à la règle en ce qui concerne les programmes de latence de l'EBV (60).

Il est admis que ces petits ARN fournissent probablement un certain degré de survivabilité aux cellules infectées pour le maintien à long terme du génome viral chez l'hôte immunocompétent (60).



### - Les programmes de latence :

Différents schémas de transcription virale peuvent être observés dans chacune des malignités associées à l'EBV et ont été nommées selon leurs types : latence 0, I, II et III (59). Dans le lymphome de Burkitt endémique et sporadique, l'EBV exprime généralement une latence restreinte de type I caractérisée par l'expression des gènes viraux EBNA1, EBERS et BART (48). Dans le carcinome nasopharyngé, l'EBV présente typiquement une latence caractéristique de type II associée à l'expression de gènes viraux supplémentaires, tels que LMP1 et LMP2A (43). Dans les maladies lymphoprolifératives chez les immunodéprimés, l'EBV exprime un programme de latence de type III avec un panel complet d'expression de gènes viraux qui inclut les gènes EBNA2 (58). La latence de type 0 est réservée aux LB mémoires quiescentes, où aucun gène viral n'est exprimé (4). Les fonctions uniques des protéines de latence de l'EBV affectent le développement des LB et la formation d'anomalies distinctes de ces cellules.



**Figure 7 : Modèles d'expression des gènes latents de l'EBV dans différentes formes de latence virale (45).**

Le panneau supérieur représente une illustration schématique du génome EBV, tandis que les panneaux du dessous illustrent les schémas d'expression des gènes latents dans différentes formes de latence. Divers produits géniques latents viraux, dont des protéines, les ARN non codants et les microARN, sont illustrés. Les promoteurs des gènes latents viraux sont indiqués par des flèches. Les détails de l'épissage de l'ARNm ne sont pas fidèlement représentés.

**Tableau 3 : Modèles d'expression des protéines virales latentes dans les pathologies associées à l'EBV (63). Le signe + indique que le gène est exprimé dans la maladie, le signe - qu'il n'est pas exprimé et les deux ensemble que le gène peut ou ne peut pas être exprimé. UNPC : cancer du nasopharynx, MI : mononucléose infectieuse.**

| Type de latence | EBNA1 | EBNA2 | EBNA3 | LMP1 | LMP2 | EBER | Maladie conséquente                   |
|-----------------|-------|-------|-------|------|------|------|---------------------------------------|
| Type 1          | +     | -     | -     | -    | -    | +    | Lymphome de Burkitt                   |
| Type 2          | +     | -     | -     | +    | +    | +    | Lymphome de Hodgkin, UNPC, Lymphome T |
| Type 3          | +     | +     | +     | +    | +    | +    | MI                                    |
| Type 0          | +/-   | -     | -     | -    | +    | +    | Individu sain                         |

#### **4.3. Le cycle réplicatif de l'EBV :**

Pour pouvoir assimiler au mieux les processus induisant la pathologie tumorale dans le cadre d'une infection à EBV, la compréhension des différentes étapes de son cycle biologique s'avère primordiale.

Le passage de la latence au cycle lytique est appelé réactivation. L'EBV peut être induit par des agents chimiques ou biologiques comme l'histone désacétylase (HDAC), le 12-O-tétradécanoyl phorbol-13-acétate (TPA) et les ionophores de calcium (64).

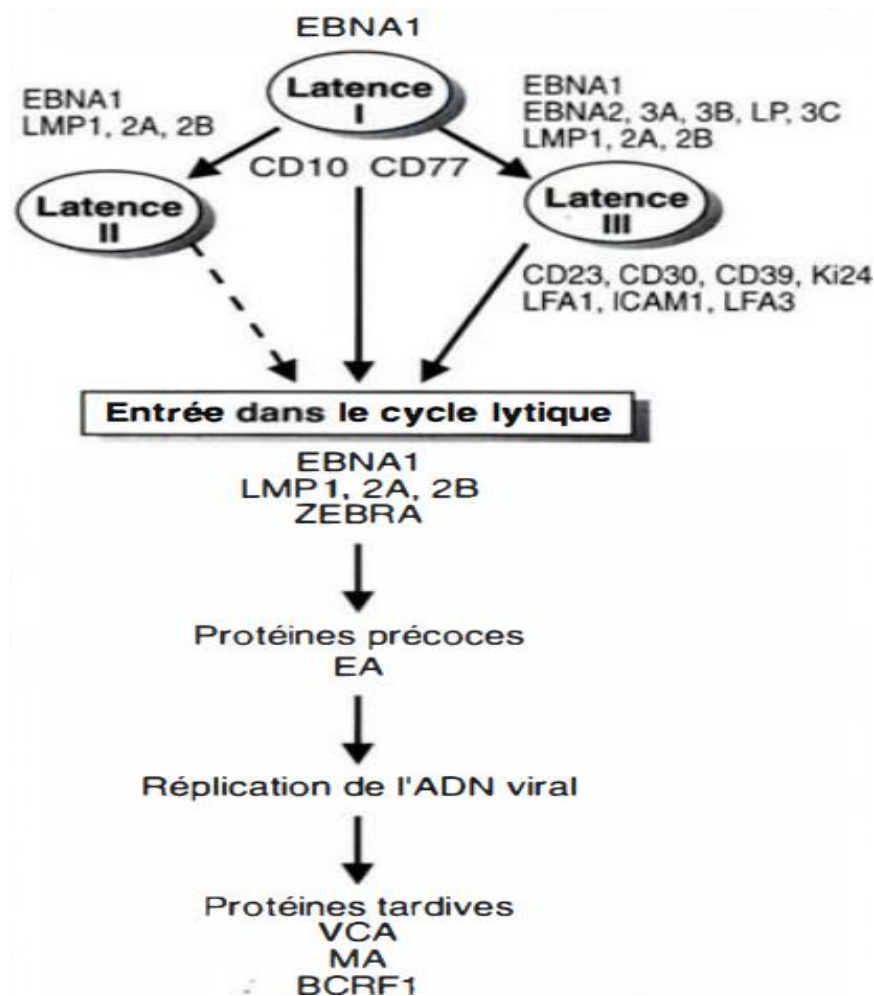
Le cycle lytique se produit au niveau du tissu lympho-épithélial pharyngé de l'anneau de Waldeyer sur une durée allant de 16h à 24h. Au cours de ce cycle, le génome du virus se présente comme linéaire et extrachromosomique.

La réplication lytique de l'EBV requise pour la propagation horizontale du virus d'une cellule à une autre et d'un hôte à l'autre, constitue un aspect essentiel de la pathogenèse virale et se produit à la fois dans les cellules épithéliales et les lymphocytes B.

Elle est médiée par l'ADN polymérase codée par le virus, qui utilise l'origine de réplication oriLyt, aboutissant à la libération de particules virales infectieuses (65). La production des virions est déclenchée par l'expression de la protéine ZEBRA (Z Epstein-Barr replication activator) qui est codée par le gène BZLF1. Le promoteur PZ du gène BZLF1 possède des motifs API similaires à ceux des proto-oncogènes cellulaires c-jun et c-jos. ZEBRA active la transcription de son propre gène et celle du gène BRLF1 qui code pour la protéine R. Ces protéines liées à l'ADN induisent l'expression des gènes EA (early antigens). Il en suit la réplication du génome viral, linéarisé à partir des séquences OriLyt, et une cascade d'événements aboutissant à la production de virions. L'interaction de protéines tardives avec ZEBRA, les ZAP (ZEBRA associated proteins), pourraient entraîner l'inhibition de l'action de ZEBRA sur les gènes précoces et tardifs de l'EBV, et être à l'origine de la latence après l'infection des lymphocytes. Après la réplication du génome viral, les antigènes tardifs MA (membrane antigens), VCA (viral capsid antigens) et BCRF1 sont exprimés. BCRF1 possède 70 % d'homologie avec l'interleukine 10 et inhibe la synthèse d'interféron  $\gamma$  impliqué dans les défenses immunitaires antivirale (66).

Il est toutefois important de noter que l'EBV (comme d'autres gammaherpèsvirus) peut également subir une réactivation lytique abortive, entraînant une lyse cellulaire précoce.

Bien que de nombreux efforts pour comprendre la base moléculaire de ces troubles se sont concentrés sur la latence virale, les cycles lytiques de l'EBV sont maintenant largement acceptés comme des contributeurs majeurs à l'oncogenèse et pourraient être des cibles éventuelles dans le développement de nouvelles approches diagnostiques et thérapeutiques (65).



**Figure 8 : Cascade aboutissant à la production des différentes protéines du cycle réplcatif (40).**

Comme discuté précédemment, après le cycle de latence, les virus se maintiennent à l'état latent dans les LCL. Toutefois, dans certaines cellules, le virus peut être réactivé lors du cycle lytique. Mais, il est considéré comme difficile d'étudier le cycle lytique dû à l'absence d'un modèle cellulaire approprié (67).

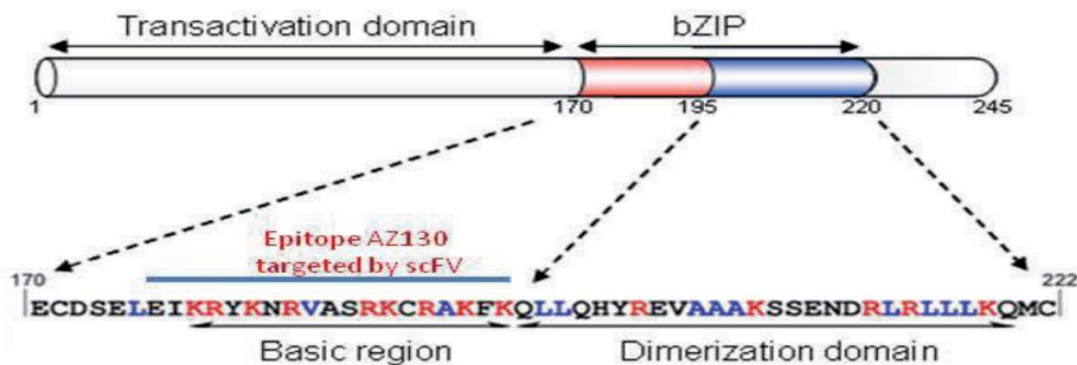
En plus des protéines latentes de l'EBV dont le rôle a été démontré, les protéines lytiques ont pu prouver leur efficacité quant à la propagation virale qui peut être assurée uniquement par l'exécution du cycle lytique. Les gènes lytiques EBV sont exprimés dans le cadre d'une cascade bien coordonnée. Les différentes protéines impliquées dans le cette cascade sont classées en 3 grands groupes :

- Protéines très précoces ou immédiates ( Immediate early : IE ),
- Protéines précoces ( Early antigens : EA ),
- Protéines tardives ( Late antigens : LA ) (68).

**a) Protéines très précoces ou immédiates :**

L'expression des protéines précoces immédiates, Zta ou ZEBRA et Rta ou R (codées par BZLF1 et BRLF1, respectivement), sont nécessaires et suffisantes pour initier la phase lytique de l'infection par l'EBV. Zta et Rta s'activent mutuellement et déclenchent l'expression d'un panel de protéines lytiques précoces (BMRF1, BALF1, BHRF1 et autres). Ainsi, la réplication de l'ADN viral et, plus tard, l'expression des protéines lytiques tardives sont initiées par les protéines lytiques immédiates et précoces de l'EBV (69).

ZEBRA constitue un facteur de transcription indispensable à la commutation "infection latente-infection lytique" qui agit en se liant à l'origine de réplication oriLyt et permet de lever la latence du virus dans les LB et de le faire entrer dans le cycle réplcatif. Il joue également un rôle dans la réplication de l'ADN viral pendant le cycle lytique. ( Figure 10)



**Figure 9 : Protéine ZEBRA et ses différents domaines (65) .**

En revanche, Rta joue un rôle essentiel dans le passage de l'EBV de la latence au cycle lytique dans les LB et les cellules épithéliales infectés (6). Elle possède trois domaines fonctionnels, un domaine de liaison à l'ADN, un domaine de dimérisation et un domaine d'activation de la transcription (24). L'activité de liaison à l'ADN de Rta est régulée par une séquence intrinsèque

de 55 acides aminés appelée séquence inhibitrice de liaison à l'ADN (DBIS) (70).

Si le rôle de Rta dans l'activation de la transcription est bien établi, les preuves de son implication dans le processus de réplication de l'ADN viral sont contradictoires ; Rta n'est pas nécessaire pour la réplication d'un plasmide contenant de l'oriLyt, cependant, plusieurs autres sources de preuves indirectes suggèrent toujours que Rta joue un rôle important dans la réplication de l'ADN viral (70).

#### ***b) Protéines précoces ( Early antigens : EA )***

Les protéines précoces sont des antigènes lytiques produits par le virus avant la réplication de l'ADN viral. Il s'agit principalement d'enzymes virales nécessaires à la réplication du génome. Le complexe classique des protéines précoces, également défini par microscopie à immunofluorescence, est constitué de composants diffus et restreints (71).

Elles permettent la régulation de l'expression des protéines tardives. Une fois la réplication terminée, l'ADN viral est clivé au niveau des régions terminales donnant naissance à un ADN linéaire et complet qui va être par la suite inclut dans de nouveaux virions infectants.

Nous retrouvons dans le tableau suivant (III) certaines protéines précoces ainsi que leurs rôles.

**Tableau 4 : Gènes lytiques précoces et leurs rôles (65) .**

| <i><b>Les gènes lytiques</b></i> | <i><b>Homologues</b></i> | <i><b>Fonctions lytiques</b></i>                                                                                    |
|----------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| -BHRF1 et BALF1                  | BCL-2                    | -Action antiapoptique                                                                                               |
| -BARF1                           | Récepteur c-fms          | -Immunomodulateur protégeant le virus des monocytes et des macrophages par inhibition la sécrétion des interférons. |
| -BALF2                           |                          | -Protéine de liaison à l'ADN                                                                                        |
| -Protéine EB2 (SM)               |                          | -Se lie aux ARNm et améliore leur stabilité entraine leur transport vers le noyau.                                  |
| -BMRF1                           |                          | -Facteur de progressivité.                                                                                          |

### ***c) Protéines tardives : ( Late antigens : LA )***

Les gènes tardives codent les protéines structurales qui mènent à la formation du virion et donc à l'expression des protéines de la capsid ainsi que les glycoprotéines de l'enveloppe. Les  $\beta$ - et  $\gamma$ -herpèsvirus ont développé un mécanisme commun d'expression des protéines tardives. Le promoteur de ces protéines possède généralement une boîte TATA non canonique (TATT), et le complexe régulateur du gène viral tardif, composé de BcRF1, BDLF3.5, BDLF4, BFRF2, BGLF3 et BVLF1, qui se lie à la boîte TATA non canonique et recrute des facteurs induisant la transcription du gène tardif. Le mécanisme précis n'est toujours pas clair. Toutefois, on admet que le BcRF1 serait la TBP ( TATA Binding Protein ) non canonique, et certains de ses composants ou de ses homologues interagiraient avec l'ARN polymérase II, renforçant ainsi la transcription à partir du TATA non canonique (72). L'EBV code pour un certain nombre de glycoprotéines dont onze ont été décrites. Les glycoprotéines présentes dans le complexe MA classique ( Membran antigen ) sont gp350/220, définie précédemment comme protéine majeure permettant la fixation des LB ; cette protéine est codée par l'ORF BLLF1- et gH (gp85, BXLF2). Les antigènes de membrane sont des glycoprotéines intégrées au niveau de la membrane du virus formant des spicules et ils sont fortement glycosylés (72).

En plus des glycoprotéines du virion décrites ci-dessus, certaines variétés du complexe VCA immunologiquement définies ont été caractérisés comme produits d'ORF spécifiques. La principale protéine de capsid est p160 (BcLF1) et trois petites protéines de capsid : p18, p23 et p40 (BFRF3, BLRF2 et BDRF1) ont été identifiées (73,74).

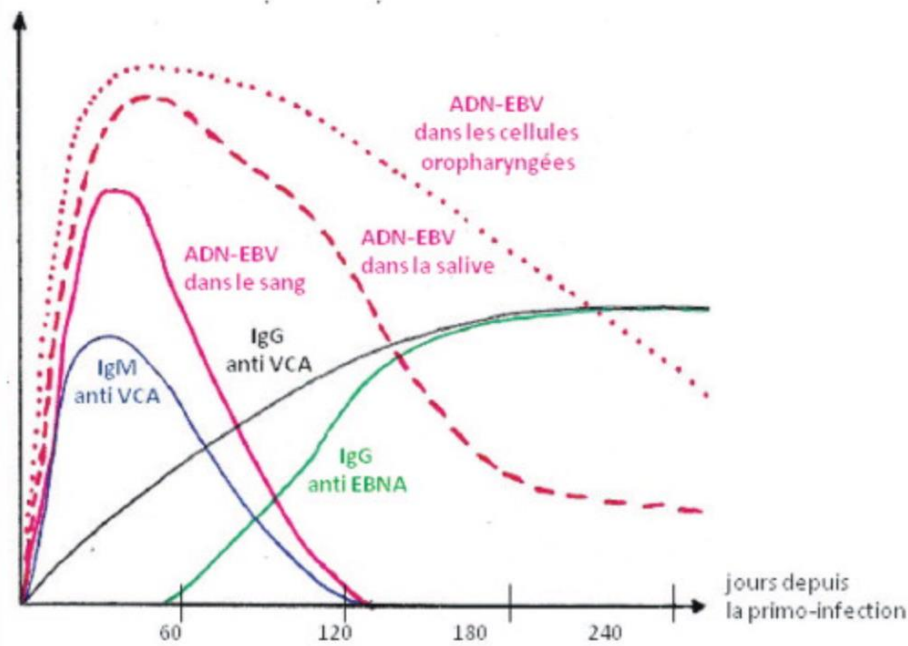
La protéine BcRF1 (vIL-10) est très similaire à une cytokine anti-inflammatoire, IL-10. D'une part, la vIL-10 favorise la prolifération des lymphocytes B. D'une autre part, elle sert à réprimer l'immunité Th1. Elle n'est pas essentielle à la réplication du virus ni à la transformation des LB sur la culture cellulaire, mais elle peut être impliquée dans la régulation immunitaire ou la croissance cellulaire B in vivo. À noter que la vIL-10 est exprimée immédiatement après l'infection pendant la phase pré-latence et qu'elle entrave les activités des cellules NK et T (72).

#### **4.4. Contrôle immunitaire de l'infection.**

La capacité de l'EBV à persister, malgré des réponses immunitaires effectrices contre lui, indique que le virus a développé des stratégies pour échapper au système immunitaire. L'EBV code pour une cytokine et un récepteur de cytokine qui peuvent être importants pour moduler le système immunitaire afin de permettre une infection persistante (63).

Le virus illicite à la fois l'immunité innée, humorale et à médiation cellulaire chez les hôtes infectés (75). Les réponses immunitaires innées, peuvent être impliquées lors de l'infection primaire par l'EBV. Des études ont démontré des corrélations directes et inverses entre les cellules NK, la gravité des symptômes et la charge EBV chez les patients atteints de MI, ce qui suggère que ces cellules jouent un rôle dans la protection contre l'infection EBV ou dans la pathogenèse de la MI (28,76). Ceci a été clairement mis en évidence devant la déplétion *in vivo* des cellules NK des souris humanisées qui a provoqué des symptômes plus graves et une incidence plus élevée de la maladie que chez les hôtes ayant un taux normal en cellules NK (77,78). Ainsi, un échec du contrôle viral précoce par les cellules NK pourrait conduire à la MI. D'une autre part, l'infection primaire par EBV est associée à l'apparition rapide d'anticorps destinés contre VCA, EA et MA, avec une réponse sérologique ultérieure aux protéines EBNA. Dans la MI, ces réponses sont accentuées et s'accompagnent d'auto-anticorps tels que le facteur rhumatoïde. Ces auto-anticorps sont le résultat de l'activation des LB polyclonales induite par le virus même (75).

Chez le porteur chronique et asymptomatique du virus, on retrouve les anticorps anti VCA, MA et EBNA, dont les titres restent remarquablement stables. Parmi ces anticorps, ceux contre MA sont particulièrement importants puisqu'ils ont une capacité de neutralisation du virus et peuvent également médier une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (75). L'immunité à médiation cellulaire joue un rôle important dans le contrôle l'infection par l'EBV. Ceci est mis en évidence par l'effet de l'immunosuppression sur les personnes infectées par l'EBV qui se traduit par une augmentation de l'excrétion du virus et est associé à un risque accru de développer des lymphomes positifs à l'EBV. Le développement et le maintien de lymphocytes T cytotoxiques spécifiques de l'EBV est particulièrement important pour le contrôle de l'infection virale, ils sont capables de reconnaître efficacement les antigènes latents de l'EBV et empêchent ainsi la prolifération de la maladie (75).



**Figure 10 : courbes illustrant la cinétique des anticorps en fonction de la durée après l'infection (19).**

## **5. Outils virologiques de détection du virus.**

La détection de l'EBV n'est généralement pas nécessaire pour poser un diagnostic de MI aiguë, cependant la sérologie demeure la méthode de référence pour le diagnostic de l'infection à EBV. Plusieurs techniques sont disponibles pour la détection directe de l'EBV.

Le test d'immortalisation évalue la capacité de l'échantillon (salive, sang périphérique, tissu des ganglions lymphatiques) à provoquer une transformation lymphoblastique des lymphocytes cultivés en laboratoire. Il s'agit d'un test lent (6 à 8 semaines) et qui nécessite des installations spécialisées (71).

L'immunofluorescence, la coloration immunoperoxydase, le Western blot ou l'immunoblot de protéines peuvent être utilisés pour mettre en évidence les antigènes viraux latents (par exemple, EBNA) dans les tissus. Mais la méthode la plus spécifique pour mettre en évidence l'EBV dans le matériel pathologique est l'hybridation de l'acide nucléique. Deux techniques sont actuellement largement utilisées : (1) l'hybridation in situ, qui identifie les cellules contenant

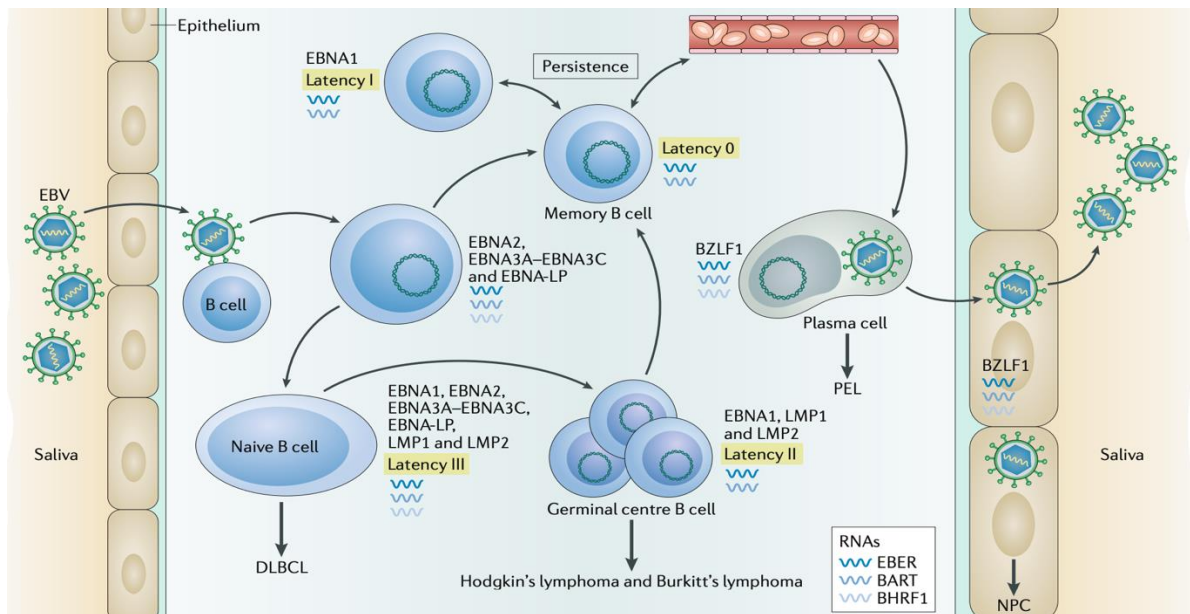
l'acide nucléique de l'EBV ; et (2) la réaction en chaîne par polymérase (PCR), qui permet d'amplifier un segment d'ADN du virus. La PCR est généralement plus sensible que les tests d'immortalisation (79). Dans de nombreux cas d'infection aiguë et chez certains individus asymptomatiques et en bonne santé atteints d'une infection primaire, l'ADN de l'EBV peut être détecté dans le sang jusqu'à 50 jours par PCR. La charge d'ADN de l'EBV dans le sang et la lymphocytose CD8<sup>+</sup> sont en corrélation avec la gravité de l'infection. Les quantités médianes d'ADN EBV contenues dans le sang au cours de la MI aiguë sont de 103 à 104 génomes copies/mL (28,80).

L'hybridation in situ pour les abondants mircoARN codés par l'EBV (EBER, qui sont exprimés en phase de latence) est une technique spécifique et sensible pour détecter les cellules infectées par l'EBV dans les spécimens pathologiques. Il est souvent possible de déterminer le nombre et le type de cellules infectées (81).

## **6. Persistance virale et néoplasies associées à l'EBV.**

L'infection persistante par l'EBV peut être considérée comme un cercle perpétuel d'infection, de différenciation, de réactivation et de réinfection qui exploite pratiquement tous les aspects de la biologie des cellules B matures. L'expansion du virus est contrebalancée par la réponse immunitaire. C'est ce cycle d'infection, associé à l'infection quiescente des LB périphériques mémoire, qui permet au virus d'être maintenu à des niveaux extrêmement bas et stables, caractéristiques d'une infection persistante (82). Le virus d'Epstein-Barr (EBV) persiste dans les LB mémoires circulantes sans expression de la protéine virale (latence 0). Ce n'est que pendant la prolifération homéostatique de ces cellules que l'EBNA1 est exprimé de façon transitoire. Lors de son passage par l'épithélium muqueux en provenance de la salive, le virus infecte les LB des tissus lymphoïdes secondaires tels que les amygdales. Cette infection entraîne l'apparition de l'antigène nucléaire d'Epstein-Barr 2 (EBNA2), qui dépend de la prolifération des cellules infectées. Les LB mémoire infectées peuvent se différencier directement en latence 0 après l'infection. D'une autre part, l'EBV entraîne les LB naïves dans une transformation complète de latence III (au cours de laquelle EBNA1, EBNA2, EBNA3A-EBNA3C, EBNA-LP, LMP1 et LMP2 sont exprimés) et cette activation conduit à leur différenciation via la latence IIa (dans lesquelles EBNA1, LMP1 et

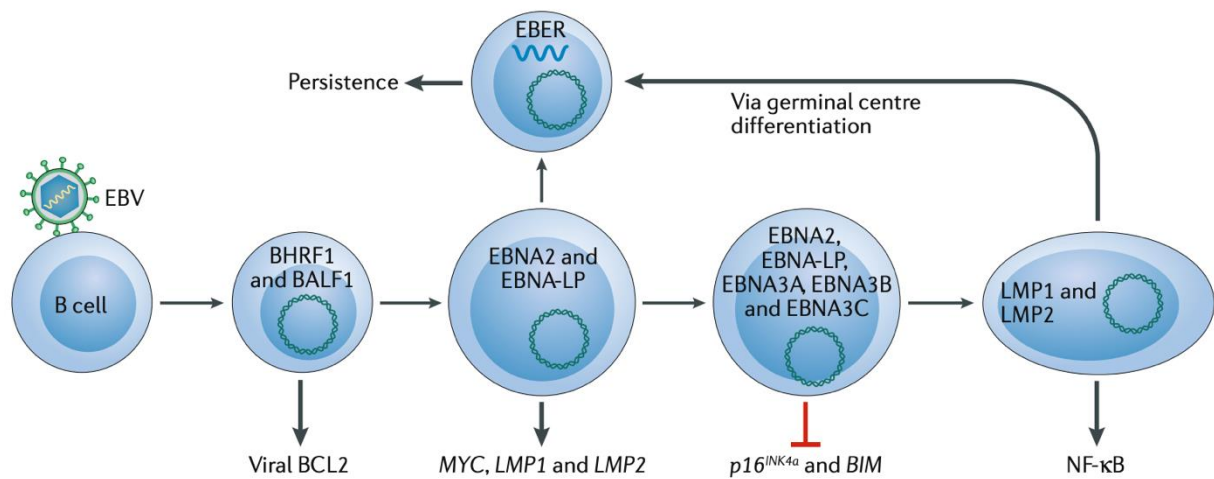
LMP2 sont exprimées) en LB mémoires de latence type 0. On admet que cette voie de différenciation du centre germinal fournit les précurseurs du lymphome diffus à grandes cellules B associé à l'EBV, le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), le lymphome de Hodgkin et le lymphome de Burkitt. À partir des LB mémoire circulantes, L'EBV réactive la réplication lytique lors de la différenciation des plasmocytes. Cette réactivation lytique permet très probablement l'infection des cellules épithéliales par le côté basolatéral donnant lieu à des carcinomes associés à l'EBV, par exemple le carcinome nasopharyngé (NPC) (83).



**Figure 11 : Modèles d'infection latente du virus Epstein-Barr pour atteindre la persistance virale (84).**

Le modèle de différenciation linéaire ci-dessus, allant de la latence III à la latence II, puis à la latence 0 ou I, est également appelé modèle de persistance de l'EBV par le centre germinal (82). Ce modèle a été proposé initialement sur la base d'une diminution successive de l'expression de la protéine EBV latente le long du processus de la différenciation des LB, suggérant que l'EBV dirige cette différenciation par le biais de ses oncogènes (85). En contrepartie, la persistance sans transformation suggère que l'EBV peut atteindre le pool des LB mémoires sans l'expression de la protéine de latence III comme condition sine qua non, et ceci en dehors du centre germinal.

Dans ce cadre, lors de l'infection des LB par le virus d'Epstein-Barr, les homologues viraux du BCL2 -BHRF1 et BALF1- sont exprimés pendant les 3 premiers jours pour assurer la survie de la cellule hôte. Par la suite, l'antigène nucléaire 2 d'Epstein-Barr d'Epstein-Barr (EBNA2) stimule la prolifération cellulaire par l'intermédiaire de l'oncogène viral MYC et coopère avec le peptide leader de l'EBNA (EBNA-LP) pour l'expression de LMP1 et LMP2. L'induction de l'apoptose qui en résulte par p16INK4a et BIM est bloquée par EBNA3A et EBNA3C. Après plusieurs semaines, l'expression de LMP1 et LMP2 active la transcription du facteur nucléaire- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) achevant ainsi la transformation des LB. La persistance de l'EBV dans les cellules B mémoire sans expression du gène viral peut être atteinte après la transformation par différenciation dans les centres germinaux, ou directement à partir de la prolifération des cellules B induite par EBNA2 en dehors des centres germinaux (44).



**Figure 12 : Modèle de transformation sans persistance (84) .**

## **CHAPITRE II : HEMOPATHIES MALIGNES : GRANDS PRINCIPES.**

## **1. Généralités :**

### **1.1. Définition :**

Les hémopathies malignes représentent le quatrième cancer le plus fréquemment diagnostiqué dans les pays économiquement développés (86) et couvrent un large éventail de maladies dont la présentation est très variable. Elles proviennent du tissu hématopoïétique ou lymphoïde et se manifestent cliniquement sous forme de 4 grandes catégories : les leucémies, les syndromes lymphoprolifératifs, syndromes myélodysplasiques et syndromes myéloprolifératifs (87). Le sous-typage se base essentiellement sur le type cellulaire, le stade de maturation et le degré de différenciation. Tous ces éléments peuvent être déterminés par le phénotypage cellulaire (88).

Dans les hémopathies malignes, l'hématopoïèse normale est perturbée en raison de son infiltration par des cellules tumorales et la croissance anarchique d'une cellule souche ou progénitrice génétiquement modifiée conservant sa capacité d'auto-renouvellement (87,88). La prolifération des cellules hématopoïétiques matures est responsable d'hémopathies chroniques d'évolution lente. En revanche, celle des cellules immatures entraîne des hémopathies aiguës d'évolution rapide.

### **1.2. Hémopathies malignes aiguës :**

#### **La leucémie aiguë :**

Les leucémies aiguës représentent un groupe hétérogène de pathologies hématologiques malignes d'apparition rapide en quelques semaines à quelques mois engageant le pronostic vital à court terme en cas d'absence de traitement. Elles résultent d'une prolifération excessive d'une cellule immature avec blocage de la prolifération au stade précoce de blaste.

Elles sont subdivisées, selon l'orientation cytologique de la cellule blastique pathologique, en leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL) et myéloblastiques (LAM). Les progrès récents en matière de compréhension biologique et génétique de ces maladies ont permis d'améliorer le traitement. Les chimiothérapies spécifiques ou traitements dits "ciblés", les progrès de la greffe de moelle osseuse et l'amélioration des soins de support ont réussi donc à améliorer progressivement le pronostic.

La leucémie myéloïde aiguë (LAM) est la forme la plus courante de leucémie aiguë chez les adultes et est caractérisée par l'infiltration de la moelle osseuse (89,90), du sang et d'autres tissus par des cellules prolifératives, clonales, anormalement différenciées du système hématopoïétique. Alors qu'elle était incurable il y a 50 ans, la LAM est aujourd'hui guérie chez 35 à 40 % des patients adultes âgés de 60 ans ou moins et chez 5 à 15 % des patients âgés de plus de 60 ans. L'exposition prolongée à des produits pétrochimiques, à des solvants tels que le benzène, à des pesticides et aux rayonnements ionisants constituent des facteurs de risque environnementaux de survenue des LAM (89).

Quant à la leucémie lymphoïde aiguë (LAL), elle est considérée comme la tumeur maligne la plus fréquente chez l'enfant avec un pic de prévalence entre 2 et 5 ans (91). La majorité des LAL surviennent chez des individus bien portants. Les facteurs prédisposants, tels que la susceptibilité génétique héréditaire ou l'exposition à l'environnement, n'ont été identifiés que chez certains patients. La LAL se caractérise par des anomalies chromosomiques et des modifications génétiques qui peuvent perturber les processus normaux de maturation, entraînant le blocage de la différenciation et la prolifération des cellules transformées (92,93).

### **1.3. Hémopathies malignes chroniques.**

#### **Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques (SLPC):**

Ils regroupent une grande ensemble d'entités allant de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à des maladies plus agressives, chacune avec des caractéristiques biologiques spécifiques. Pour établir un diagnostic précis, l'examen des frottis sanguins constitue la première étape : elle sera complétée ensuite par l'étude de l'expression des molécules membranaires et, éventuellement, dans les cas difficiles, par une analyse histologique, cytogénétique et/ou moléculaire. Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques (SLPC) regroupent un ensemble, relativement hétérogène, d'hémopathies malignes tant par la nature des cellules malignes que par les stratégies thérapeutiques spécifiques ou leur pronostic très variable. C'est une prolifération maligne sans blocage de maturation, touchant les cellules de la lignée lymphoïde (lymphocytes ou plasmocytes), qui peut être localisée au niveau de la moelle osseuse et du sang (Leucémie lymphoïde chronique, Waldenström), la moelle osseuse uniquement (Myélome Multiple) ou les organes lymphoïdes secondaires (lymphomes). Auparavant et pendant longtemps, ces

syndromes ont été classés uniquement sur la base de leur présentation morphologique. Cependant, le développement des techniques d'immunophénotypage et l'introduction de la cytogénétique et de la biologie moléculaire ont permis de les reclasser en introduisant certains sous-types dans ce vaste groupe d'hémopathies malignes (94) .

### **Les syndromes myéloprolifératifs :**

Les syndromes myéloprolifératifs sont des troubles hématopoïétiques clonaux caractérisés, en phase chronique, par une surproduction de cellules hématopoïétiques différenciées, ayant en commun des mutations qui activent de manière constitutive les voies de transduction des signaux physiologiques responsables de l'hématopoïèse.

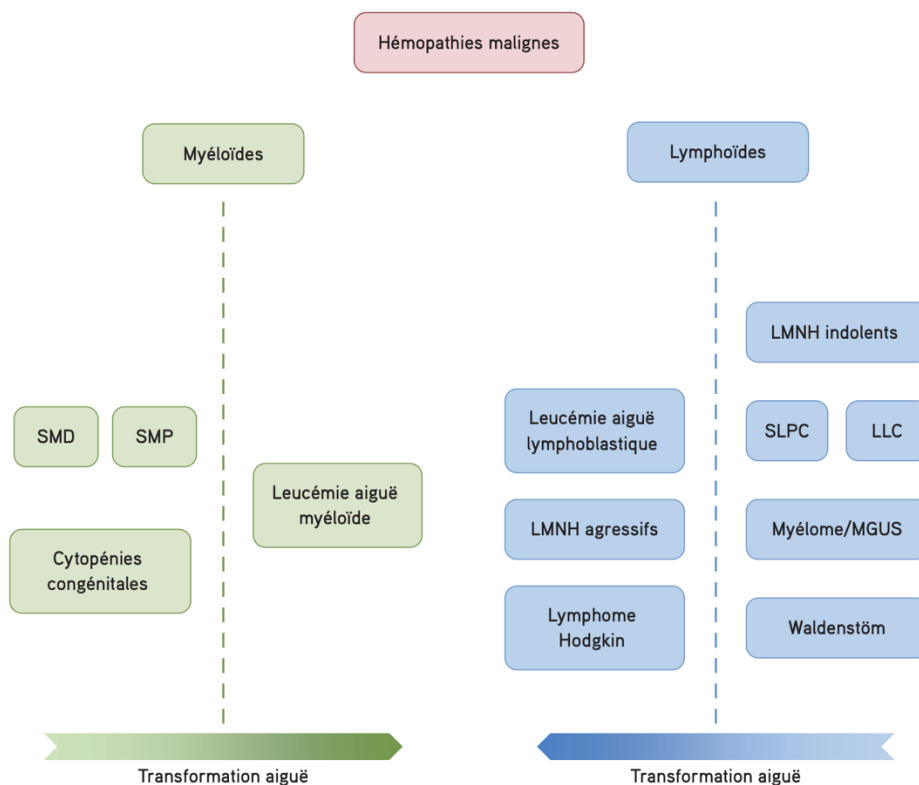
La dernière décennie a été marquée par des avancées spectaculaires dans la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaire de la myéloprolifération excessive ce qui a permis de mieux comprendre sa pathogenèse. Le défi actuel est d'intégrer ces nouvelles connaissances afin d'améliorer le diagnostic, l'évaluation du risque, la prévention et le traitement (95).

- La polyglobulie vraie constitue le syndrome myéloprolifératif le plus fréquent, et est la conséquence phénotypique ultime des mutations du gène JAK2 et, dans de rares cas, de mutations du gène CALR ou LNK. Elle se caractérise par une érythrocytose, avec une augmentation progressive dans le temps de l'érythropoïèse, de la granulopoïèse et de la thrombopoïèse. Les complications les plus fréquentes sont les thromboses artérielles et veineuses dues à l'hyperviscosité induite par le volume des globules rouges, les accidents ischémiques transitoires, la migraine oculaire ou l'érythromélgie due à l'activation des plaquettes ; le prurit aquagénique dû à l'activation des basophiles ; la maladie de von Willebrand acquise et pseudo-hyperkaliémie due à une thrombocytose extrême ; une splénomégalie due à la migration des cellules souches hématopoïétiques concernées hors de la moelle (hématopoïèse extramédullaire) ; et chez certains patients, une éventuelle transformation en insuffisance médullaire, une myélofibrose ou une leucémie aiguë (96).
- La thrombocytose essentielle est le trouble myéloprolifératif le plus indolent. Elle est caractérisée par la thrombocytose seule et est causée par les mutations JAK2, V617F, CALR ou le récepteur de la thrombopoïétine MPL et, plus rarement, par des variantes

mononucléotidiques germinales. Les complications comprennent des accidents ischémiques transitoires, des migraines oculaires, des érythromélgies, la maladie de von Willebrand acquise et une pseudohyperkaliémie due à une thrombocytose extrême, et plus rarement, une thrombose artérielle ou veineuse et une transformation en insuffisance médullaire, myélofibrose ou en leucémie aiguë (96).

La thrombocytose essentielle est un diagnostic d'exclusion car le récepteur de la thrombopoïétine, MPL, est le seul récepteur du facteur de croissance hématopoïétique exprimé par les cellules souches hématopoïétiques et une thrombocytose isolée peut être la première manifestation d'une polyglobulie vraie ou d'une myélofibrose primaire.

- *La myélofibrose primitive* est la moins fréquente et la plus agressive des syndromes myéloprolifératifs, et est causée par des mutations JAK2 V617F, CALR ou MPL et se manifeste par une fibrose de la moelle osseuse, une splénomégalie due à une hématopoïèse extramédullaire, une augmentation des cellules CD34+ circulantes, une anémie, des modifications variables des numérations plaquettaire et leucocytaire et des symptômes constitutionnels dus à des cytokines inflammatoires. La maladie a une évolution progressive caractérisée par une insuffisance médullaire voire une défaillance multi-viscérale due à l'hématopoïèse extramédullaire (96).



**Figure 13 : Schématisation des différentes hémopathies malignes myéloïdes et lymphoïdes .**

## 2. Oncogenèse :

### 2.1. Facteurs favorisant la survenue des hémopathies malignes.

Les étiologies définitives des hémopathies malignes sont encore mal élucidées. Il est bien documenté que certains facteurs augmentent le risque de certains types de leucémie comme l'exposition au benzène et les radiations ionisantes. Cependant, de nombreux autres facteurs ont été observés comme l'âge, le sexe, le tabagisme, l'obésité, l'infection par le virus de l'hépatite C, les antécédents familiaux et l'exposition environnementale aux pesticides.. mais sans que cela soit clairement démontré (97).

**- Les facteurs infectieux (virus et bactéries):**

- . *EBV* : qui est spécifiquement le sujet de ce travail et dont on va traiter l'implication plus minutieusement dans le chapitre III.
- *HTLV1* ((Human T lymphoma/leukemia virus) : a été identifié comme étant lié au développement de types rares de leucémies et de lymphomes. Il est endémique dans certaines régions du Japon, des Caraïbes, de l'Amérique centrale et du Sud et de l'Afrique centrale et est associé au développement du lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte (ATLL), qui représente environ la moitié des tumeurs malignes lymphoïdes dans les zones endémiques. Le virus est transmis principalement de la mère à l'enfant, notamment par l'allaitement maternel. La transmission sexuelle et la transfusion sanguine sont des voies d'infection mineures. Plus d'un million de personnes sont infectées par le virus au Japon, et 10 à 20 millions dans le monde entier, mais <1000 nouveaux patients atteints d'ATLL sont diagnostiqués chaque année. La faible incidence et la longue latence suggèrent fortement que l'accumulation d'autres mutations génétiques est nécessaire pour le développement de l'ATLL (98).
- *Virus de l'hépatite C* : Des lymphomes B de faible malignité peuvent compliquer les hépatites chroniques à virus C (99).
- *Helicobacter pylori* : les mécanismes pathogéniques de l'infection par *H. pylori*, qui conduisent à l'apparition de lymphome gastrique (MALT) considéré comme le lymphome de la zone marginale le plus fréquent du tube digestif, sont clairs et consolidés de nos jours et reposent sur des preuves épidémiologiques, pathologiques, cliniques et bactériologiques (100,101).

**- Les facteurs immunologiques** : les déficits immunitaires acquis et congénitaux sont à leurs tours incriminés dans le développement des cancers hématologiques et représentent l'étiologie la plus importante.

### **. Les déficits acquis :**

- **Le SIDA :** Les personnes vivant avec le VIH ou le SIDA présentent un risque accru de développer un lymphome hodgkinien et non hodgkinien par rapport aux personnes séronégatives. Les données sur le risque de myélome multiple ou de leucémie sont incohérentes et de faible qualité mais le risque ne semble pas être accru. Des hémopathies malignes spécifiques surviennent dans différents contextes d'âge, ou selon le taux des cellules CD4, le contrôle du VIH, les co-infections virales ou l'inflammation chronique, et l'expansion de la thérapie antirétrovirale combinée a entraîné des changements démographiques et épidémiologiques variés parmi les personnes séropositives (102). Ceci sera discuté davantage dans le chapitre III.
- **La transplantation d'organe :** Plusieurs hémopathies malignes surviennent après une greffe d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques et sont dues essentiellement à l'immunosuppression prolongée requise en post-transplantation ; les syndromes lymphoprolifératifs post- transplantation et les lymphomes non hodgkiniens en constituent la majorité. La pathogenèse est différente pour chacune d'entre elles (plus de détails dans le chapitre III) (103).

### **. Les maladies dysimmunitaires congénitales :**

- **. Syndrome de Gougerot Sjörger :** Bien que le développement d'un lymphome non hodgkinien (LNH) au cours de l'évolution du syndrome de Sjögren soit rare, il représente une complication majeure et **un élément de pronostic péjoratif** avec une incidence supérieure à 40 par rapport à la normale. La plupart des LNH se développant chez les patients atteints du syndrome de Sjögren sont des lymphomes à cellules B impliquant la zone marginale, de siège extraganglionnaire ( particulièrement le lymphome gastrique type MALT) (104).
- **Thyroïdite de Hashimoto :** Le lymphome non hodgkinien primitif de la thyroïde est une tumeur maligne rare qui représente 1 à 5 % de toutes les tumeurs malignes de la thyroïde et 1 à 7 % de tous les lymphomes extraganglionnaires. Il se manifeste préférentiellement chez les femmes, avec un pic d'incidence à la septième décennie. Le facteur de risque le plus important du lymphome non hodgkinien primitif de la thyroïde est la thyroïdite de

Hashimoto, qui multiplie par 40 à 80 le risque du cancer. Cependant, il n'est toujours pas clair si sa présence est une condition primordiale au développement du lymphome (105).

- **Le lupus érythémateux disséminé (106), la sclérodermie (107), la sarcoïdose (108), la maladie cœliaque et la polyarthrite rhumatoïde (98) :** Un risque accru de développer un LNH a également été rapporté chez les patients atteints de ces maladies auto-immunes. Les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde traités par méthotrexate (MTX) développent des lymphomes EBV-positifs plus fréquemment que les patients traités avec d'autres agents (98).
- *L'exposition environnementale aux toxiques :* l'exposition aux pesticides agricoles, insecticides, engrais et autres produits chimiques ainsi que l'exposition professionnelle aux solvants est associée à un risque accru de développer un lymphome ou une leucémie (98). En outre, l'exposition chronique au benzène peut être un facteur de risque pour les cancers solides et hématologiques du fait de son pouvoir cancérigène puissant (109). Le tabagisme est un facteur de risque connu de la leucémie lié au mode de vie, en revanche, il semble n'avoir aucun lien avec l'augmentation du risque de LNH.
- *L'exposition aux rayonnements ionisants :* Plusieurs études menées au sein de populations exposées à des rayonnements ionisants suite à une activité militaire (participants aux essais d'armes nucléaires ou des survivants de bombes atomiques) ou dans un cadre professionnel (travailleurs du secteur nucléaire et personnes exposées à des accidents de centrales nucléaires) ont fourni des preuves suffisantes pour appuyer sa relation au développement de leucémies aiguës et de leucémies myéloïdes chroniques (98).
- *Les facteurs génétiques :* Le LNH est la tumeur maligne la plus fréquente associée à l'ataxie-télangiectasie ou au syndrome de Wiskott-Aldrich chez les jeunes, ainsi qu'au syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X ou à une immunodéficiences combinée chez les enfants. L'EBV semble être un cofacteur dans le développement du LNH associé aux maladies congénitales. Ces troubles, cependant, sont assez rares et leur contribution à l'augmentation de l'incidence du LNH est limitée (98).

## **2.2. Physiopathologie des hémopathies malignes :**

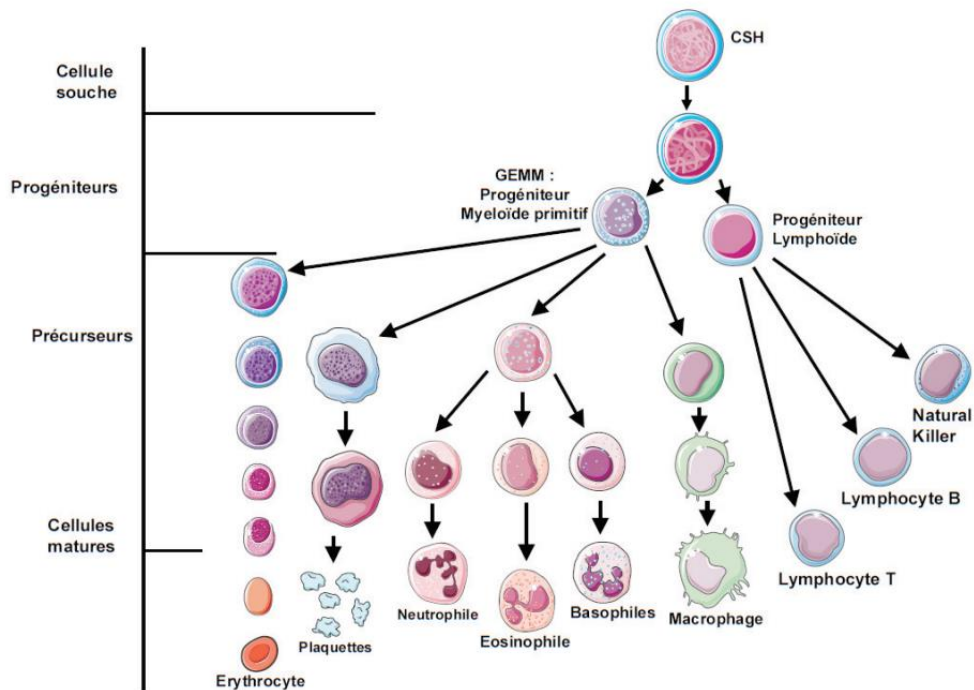
L'homéostasie hématopoïétique est maintenue tout au long de la vie d'un individu grâce à l'auto-renouvellement et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques en l'une des lignées de cellules hématopoïétiques, le nombre de cellules hématopoïétiques doit être régulé avec précision pour maintenir l'homéostasie hématopoïétique (Figure 15 ). Des dysfonctionnements dans l'auto-renouvellement et la différenciation conduisent à une insuffisance hématopoïétique et au développement de tumeurs malignes (110).

L'hématopoïèse évolue selon l'âge et connaît des altérations physiologiques quantitatives et qualitatives en rapport avec le vieillissement de la cellule souche hématopoïétique. À tout âge, l'hématopoïèse peut toutefois subir des changements pathologiques à n'importe quel niveau de maturation, aboutissant à des défauts de production des éléments matures et donc à une insuffisance médullaire. Toutes ces altérations résultent souvent de l'acquisition d'anomalies chromosomiques ou génétiques (exceptionnellement congénitales), entraînant une dérégulation des différentes voies de contrôle de l'hématopoïèse.

En gros, les hémopathies malignes, comme toute prolifération maligne, résultent soit :

- d'une activation anormale des oncogènes intervenant dans la prolifération cellulaire comme : RAS, BCL, MYC...dans certains lymphomes. Cette hyperactivation est due à des mutations ou des translocations.
- ou une inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs qui freinent la prolifération et réduisent le risque de transformation maligne. Les anti-oncogènes sont également présents dans toutes les cellules normales et elles interviennent de façon négative sur la multiplication cellulaire. C'est lorsque cette fonction est perdue qu'il en résulte une transformation et une prolifération cellulaires. Par exemple, le gène p53 est un gène anti-oncogène qui agit par blocage du cycle cellulaire. Si les dommages à l'ADN sont induits expérimentalement, la protéine p53 contribue à arrêter le cycle cellulaire, comme s'il s'agissait d'empêcher la transmission des modifications génétiques aux cellules descendantes. Plusieurs gènes antioncogènes jouent un rôle dans la signalisation conduisant à l'apoptose (111). Dans des conditions normales, il y a un équilibre entre l'expression des oncogènes et l'expression des gènes suppresseurs de tumeurs. Des

mutations successives de ces gènes perturbent cet équilibre, entraînant une prolifération excessive des cellules tumorales.



**Figure 14 : Schéma simplifié de l'hématopoïèse (112).**

Les cellules tumorales ont principalement les caractéristiques suivantes :

- L'immortalité : capacité indéfinie de proliférer par perte de la sénescence.
- Résistantes à l'apoptose : avec sécrétion autocrine de facteurs de survie cellulaire (IGF-1, IGF-2, IL 3).
- Autonomes (division cellulaire) : Indépendantes des signaux prolifératifs et insensibles aux inhibiteurs physiologiques de la croissance cellulaire.
- Capacité à induire une néovascularisation.
- Capacité d'invasion tissulaire et de propagation métastatique (perte d'inhibition de contact).

### **3. Classification des hémopathies malignes :**

Peu de domaines de la pathologie ont suscité autant de controverse et de confusion que la classification des hémopathies malignes.

Cette classification remonte aux premières tentatives d'organiser la variété des néoplasies décrites dans un schéma complet. Les difficultés résultaient de plusieurs facteurs, notamment la diversité de ces tumeurs, et leur insensibilité relative aux multiples techniques histopathologiques de routine, à la reconnaissance des caractéristiques des cellules malignes et de leurs tumeurs. Par la suite et parallèlement aux progrès qu'a connus l'immunologie et la génétique, et le développement de nouvelles technologies, ces dernières décennies ont été marquées par des avancées majeures dans la connaissance de la pathologie, de la biologie ainsi que de la génétique, qui se sont traduites par de nouveaux concepts dans cette classification.

#### **3.1. Historique des classifications :**

La fin des années 1960 et le début des années 1970 était marqué par l'émergence des "nouvelles" classifications des lymphomes non hodgkiniens dont les plus reconnues étaient celles proposées par Rappaport (la classification de Rappaport) et par Lennert (classification "Kiel"). Cependant, avec la naissance des techniques de marquage immunologique et histochimique au début des années 1970, de nouveaux concepts sont apparus pour compléter l'approche traditionnelle purement morphologique du diagnostic et de la classification de ces tumeurs. Les lymphomes ont été de plus en plus reconnus comme étant néoplasies du système immunitaire, consistant en des proliférations malignes qui conservent de nombreuses caractéristiques morphologiques et fonctionnelles de leurs homologues normaux.

Ces progrès ont conduit à une multitude de nouvelles classifications proposées entre 1974 et 1976, qui étaient aussi source de confusion chez les cliniciens. Afin de remédier à ce problème et résoudre les divergences, la classification Working Formulation (WF), en 1982, a été proposée comme un véhicule pour la traduction entre les six schémas qui prévalaient à l'époque. Elle se basait sur la morphologie uniquement et fût un échec (113).

L'ancienne classification simple utilisée en Allemagne jusqu'à l'introduction de la classification Kiel différait de la classification recommandée par Rappaport, qui a été largement acceptée dans les pays occidentaux en raison de son apparente pertinence clinique. Puisque ni l'ancienne classification allemande, ni la classification de RAPPAPORT ne sont compatibles avec les connaissances acquises par la recherche moderne en immunologie, il était clairement nécessaire d'appliquer les résultats de ces recherches aux néoplasies lymphoïdes et leurs variantes et la nouvelle classification a été donc proposée, qui est la classification de Kiel.

| Kiel classification                                                                   | Rappaport equivalent <sup>12</sup>                                                                                            |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Low-grade malignancy</i>                                                           |                                                                                                                               |
| Malignant lymphoma (M.L.)—lymphocytic (C.L.L. and others)                             | M.L. well-differentiated lymphocytic—diffuse                                                                                  |
| M.L.—lymphoplasmacytoid (immunocytic)                                                 | { M.L. lymphocytic type with dysproteinæmia<br>Lymphoproliferative diseases with dysproteinæmia                               |
| M.L.—centrocytic                                                                      | M.L. { well } differentiated lymphocytic { nodular }                                                                          |
|                                                                                       | { poorly } { diffuse }                                                                                                        |
| M.L.—centroblastic-centrocytic { follicular*<br>follicular* and diffuse<br>diffuse* } | M.L. { poorly differentiated lymphocytic { nodular }<br>mixed-cell histiocytic—lymphocytic { diffuse<br>histiocytic—nodular } |
| <i>High-grade malignancy</i>                                                          |                                                                                                                               |
| M.L.—centroblastic                                                                    | { M.L. histiocytic—nodular or diffuse<br>M.L. undifferentiated                                                                |
| M.L.—lymphoblastic                                                                    | M.L. undifferentiated                                                                                                         |
| Burkitt type                                                                          | Burkitt's lymphoma                                                                                                            |
| Convolutèd-cell type                                                                  | { M.L. poorly differentiated lymphocytic—diffuse ?<br>M.L. undifferentiated—non-Burkitt ?                                     |
| Others                                                                                |                                                                                                                               |
| M.L.—immunoblastic                                                                    | M.L. histiocytic—diffuse                                                                                                      |

**Figure 15 : La classification de Kiel proposée des lymphomes non hodgkiniens en 1974 comparée à la classification de Rappaport (114) .**

La publication de cette classification a été rapidement suivie de nombreux rapports favorables par rapport à son efficacité dans le diagnostic anatomopathologique et sa pertinence clinique - bien qu'un pourcentage relativement élevé (12 %) de lymphomes n'a pas pu être classer – et qui en 1988, a été revisitée par l'European Lymphoma Club pour introduire l'Updated Kiel Classification (UKC), avec des colonnes séparées pour les types de cellules B et T comme étant la principale différence. Elle reposait essentiellement sur l'aspect morphologique des cellules de lymphome comme critères. Le premier critère : la taille de la cellule, le deuxième critère : l'aspect de la chromatine, permettaient la définition des différentes entités ) (115).

| B                                        | T                                                        |
|------------------------------------------|----------------------------------------------------------|
| <i>Low-grade malignant lymphomas</i>     |                                                          |
| Lymphocytic                              | Lymphocytic                                              |
| Chronic lymphocytic leukaemia            | Chronic lymphocytic leukaemia                            |
| Prolymphocytic leukaemia                 | Prolymphocytic leukaemia                                 |
| Hairy-cell leukaemia                     |                                                          |
|                                          | Small cell, cerebriform                                  |
|                                          | Mycosis fungoides, Sézary's syndrome                     |
| Lymphoplasmacytic/-cytoid (immunocytoma) | Lymphoepithelioid (Lennert's lymphoma)                   |
| Plasmacytic                              | Angioimmunoblastic (AILD, LgX)                           |
| Centroblastic-centrocytic                | T-zone lymphoma                                          |
| follicular $\pm$ diffuse                 |                                                          |
| diffuse                                  |                                                          |
| Centrocytic (mantle cell)                | Pleomorphic, small cell (HTLV-1 $\pm$ )                  |
| Monocytoid, including marginal zone cell |                                                          |
| <i>High-grade malignant lymphomas</i>    |                                                          |
| Centroblastic                            | Pleomorphic, medium-sized and large cell (HTLV-1 $\pm$ ) |
| Immunoblastic                            | Immunoblastic (HTLV-1 $\pm$ )                            |
| Burkitt's lymphoma                       |                                                          |
| Large cell anaplastic (Ki-1 +)           | Large cell anaplastic (Ki-1 +)                           |
| -----                                    |                                                          |
| Lymphoblastic                            | Lymphoblastic                                            |
| <i>Rare types</i>                        |                                                          |
| <i>Rare types</i>                        |                                                          |

**Figure 16 : Updated Kiel Classification (UKC) (115).**

LUKES et COLLINS ont suivi une démarche similaire en 1974. Dans un premier temps, ils ont utilisé la morphologie des noyaux pour caractériser les cellules lymphoïdes. Ils ont distingué les cellules du centre folliculaire à noyau clivé de celles à noyau non clivé et les cellules lymphoïdes à noyau convoluté. En même temps, leurs étiquettes diagnostiques indiquaient si un lymphome est composé de cellules B, de cellules T ou de cellules "non définies" (116).

En 1991, un groupe d'hématopathologistes européens et américains expérimentés, dont aucun n'avait précédemment participé à la rédaction d'une classification des lymphomes, a fondé

l'International Lymphoma Study Group pour étudier la problématique liée à la catégorisation des hémopathies malignes et de formuler une proposition pour surmonter les conflits sans fin entre les écoles américaine et européenne. On a donc élaboré une liste consensuelle des néoplasies lymphoïdes, qui a été publiée en 1994 sous le nom de "Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms" (R.E.A.L.) et qui part du principe que c'est une liste d'entités pathologiques "réelles", définies par une combinaison de morphologie, d'immunophénotypage, de caractéristiques génétiques et cliniques. L'importance relative de chacune de ces caractéristiques varie d'une entité à l'autre, et il n'existe pas de gold standard dans ce sens. Dans certaines tumeurs, la morphologie est primordiale, dans d'autres, c'est l'immunophénotypage qui prime, une anomalie génétique spécifique ou les caractéristiques cliniques (117).

Depuis 1995, l'Association européenne des pathologistes et la Société d'hématopathologie ont développé une nouvelle classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les hémopathies malignes extrapolée de la classification R.E.A.L. et qui appliquent ses principes de la aux néoplasies myéloïdes et histiocytaires (117). La classification reconnaît également les néoplasies lymphoïdes naissantes et indolentes ayant un faible potentiel de progression.

### **3.2. Classification OMS :**

En collaboration avec Hematopathology Society et European Association for Haematopathology,

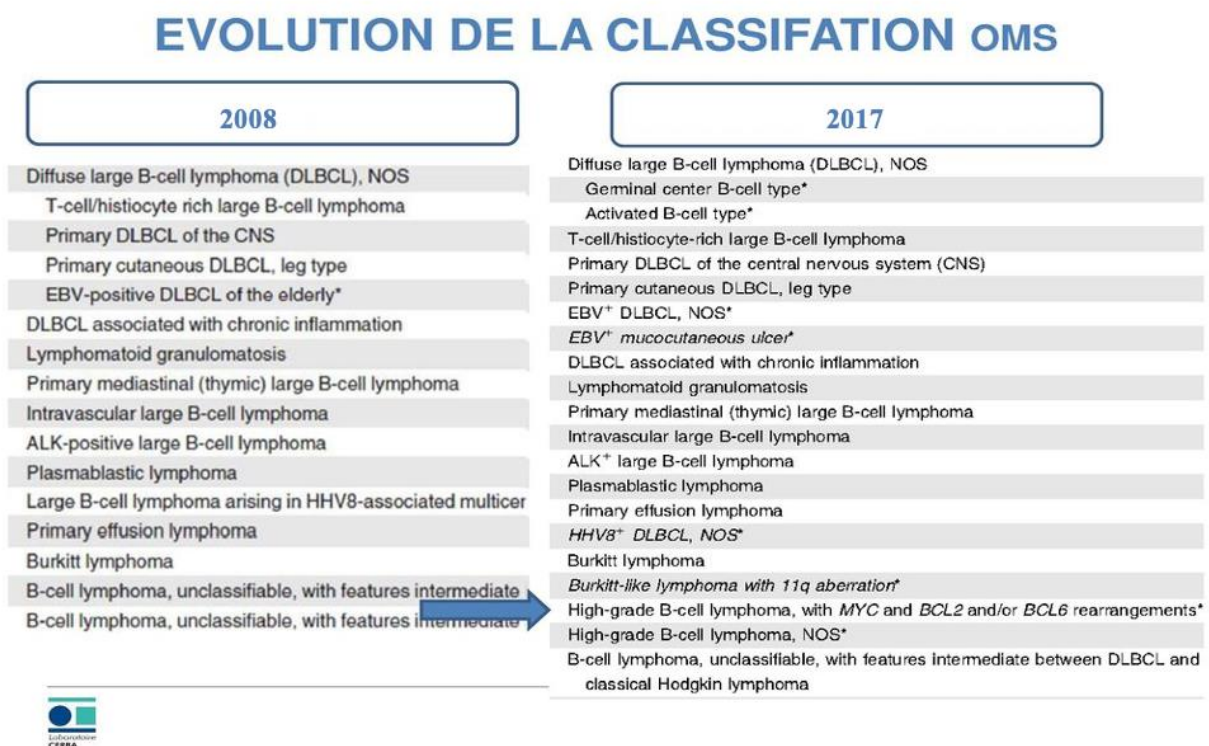
l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a publié les troisième et quatrième éditions de la classification OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes en 2001 et 2008, respectivement.

Les principes de définition de la maladie et de consensus développés dans la classification R.E.A.L. ont été essentiellement maintenus. La classification de l'OMS a été publiée fin 2001, elle représente ainsi le premier véritable consensus international sur la classification des hémopathies malignes et a été acceptée dans le monde entier comme référence pour les pathologistes, les cliniciens, les scientifiques et les chercheurs et intègre les différentes caractéristiques cliniques, morphologique, l'immunophénotypage, la cytogénétique et la

génomique moléculaire pour définir les entités pathologiques ayant une importance clinique.

La classification OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de 2001 a été mise à jour en 2008, et cette dernière édition a été révisée en 2017. Bien que les principes d'origine soient toujours en vigueur, les éditions successives ont été élargies pour intégrer de nouvelles connaissances et mettre l'accent sur de nouveaux concepts, afin d'inclure de nouvelles entités.

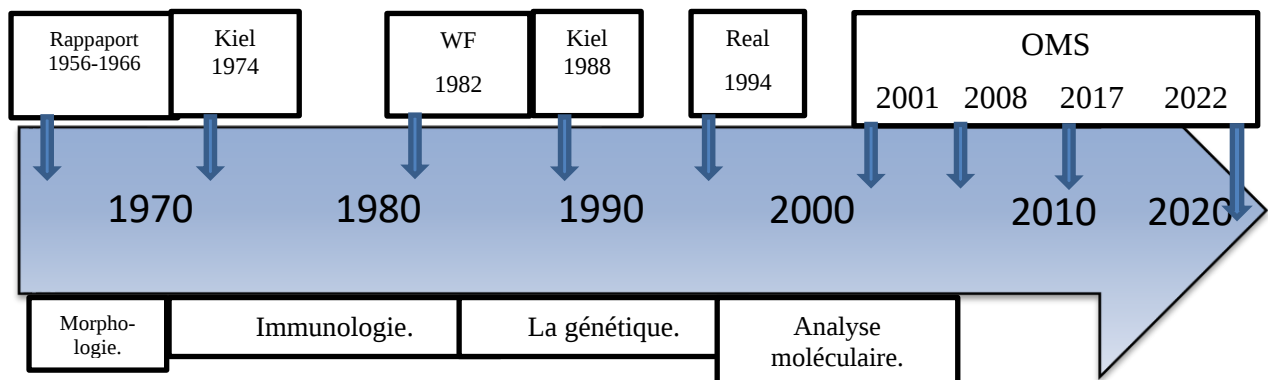
Dans la dernière édition, les sections "profil génétique" sont en général nettement plus élaborées et comprennent un grand nombre de nouvelles données issues des nombreuses études de séquençage de nouvelle génération réalisées ces dernières années, notamment les signatures moléculaires, profils (épi)génomiques, paysages mutationnels, et de nouveaux gènes de fusion qui d'un point de vue mécanique, peuvent correspondre à des translocations, à des délétions chromosomiques ou à des inversions (118).



**Figure 17 : Les principaux changements qu'a connue la classification OMS des néoplasies hématopoïétiques et lymphoïdes 2008 lors de la révision de 2017 (119,120).**

Dans la classification de 2017, plus de 80 entités matures de lymphomes matures sont reconnues, regroupées en 3 catégories principales : les néoplasies à cellules B, les néoplasies à cellules T et à cellules NK, et les lymphomes de Hodgkin. Les lymphomes et les leucémies lymphoïdes sont tous les deux inclus dans cette classification. Les entités pathologiques sont énumérées en fonction de la présentation clinique prédominante (maladies disséminées prédominantes qui impliquent souvent la moelle osseuse et peuvent être leucémiques, lymphomes primaires extraganglionnaires, et maladies à prédominance ganglionnaire, qui sont souvent disséminées et peuvent également toucher des sites extraganglionnaires).

Récemment, la classification de l'OMS a fait l'objet d'une nouvelle révision en 2022 qui est une évolution systématique des classifications précédentes. Afin d'assurer la continuité de la pratique quotidienne et des essais cliniques en cours, une approche relativement conservatrice a été adoptée pour les modifications de la nomenclature. Elle applique un système de classification hiérarchique, en d'autres termes, il organise les maladies par ordre croissant de spécification : catégorie (par exemple, cellule B mature), famille/classe (par exemple, lymphomes à grandes cellules B), entité/type (par exemple, lymphome diffus à grandes cellules B, NOS) et sous-type (par exemple, lymphome diffus à grandes cellules B, NOS, de type cellule B à centre germinatif). Les entités provisoires n'ont pas été introduites dans cette révision car, par définition, elles ne disposent pas de preuves suffisantes (121).



**Figure 18 : Chronologie des classifications et les principaux progrès associés .**

# **CHAPITRE III : HÉMOPATHIES MALIGNES ASSOCIÉES À L'EBV.**

La majorité des personnes dans le monde sont infectées par l'EBV sans pour autant développer aucune maladie cliniquement apparente, mais depuis sa découverte en tant que premier virus oncogène humain, l'EBV est impliqué dans le développement d'environ 1,5 % de tous les cancers.

**Tableau 5 : Différentes lymphoproliférations et leurs association à l'EBV, type de cellule, type de latence (122).**

| Entité                                                | Association à EBV | Type de cellules | Type de latence |
|-------------------------------------------------------|-------------------|------------------|-----------------|
| Lymphome de Burkitt, endémique                        | 100%              | B                | I               |
| Lymphome de Burkitt, sporadique                       | 30%               | B                | I               |
| Lymphome de Hodgkin, cellularité mixte                | 60-80%            | B                | II              |
| Lymphome de Hodgkin, sclérose nodulaire               | 20-40%            | B                | II              |
| Granulomatose lymphomatoïde                           | 100%              | B                | II              |
| Lymphome EBV+ à cellules B larges diffus du sujet âgé | 100%              | B                | III             |
| Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation    | >90%              | B                | III             |
| Lymphome associé au VIH                               | 40%               | B                | I-III           |
| Lymphome primitif des séreuses                        | 70-80%            | B                | III             |
| Lymphome plasmablastique                              | 70%               | Plasmablastes    | I               |
| Lymphome T angioimmunoblastique                       | >90%              | B                | II              |
| Leucémie agressive à cellules NK                      | >90%              | NK               | II              |
| Lymphome T systémique EBV+ de l'enfant                | 100%              | T                | II              |
| Lymphome T/NK extraganglionnaire, type nasal          | 100%              | NK, T            | II              |
| Hydroa vacciniforme-like                              | 100%              | T, NK            | II              |

## **1. Lymphoproliférations associées à l'EBV sans déficit immunitaire caractérisé :**

### **1.1. Lymphome de Burkitt :**

Le lymphome de Burkitt (BL) est un lymphome non hodgkinien à cellules B très agressif qui a joué un rôle important dans la compréhension de la tumorigenèse. Historiquement, le BL a été une riche plateforme de découvertes en biologie moléculaire, immunologie et thérapie tumorale. Il a été la première tumeur humaine à être associée à un virus ( Epstein-barr virus ), l'une des premières tumeurs à présenter une translocation chromosomique activant un oncogène et le premier lymphome à être associé à une infection par le VIH. Le lymphome de Burkitt est la tumeur humaine dont la croissance est la plus rapide, avec un temps de doublement des cellules de 24-48 h, et constitue la première tumeur infantile à répondre à la chimiothérapie seule.

Le chirurgien Denis Burkitt a décrit pour la première fois le lymphome de Burkitt chez des enfants africains il y a plus de 60 ans. Dans son premier article, Burkitt a signalé la présence de tumeurs de la mâchoire dans un groupe de 38 enfants ougandais ( Chapitre I ).

Trois sous-types cliniques sont décrites dans la littérature. Ils présentent tous des réarrangements caractéristiques de l'oncogène MYC, entraînant une surexpression constitutive de c-myc et une division cellulaire rapide, moteur de la prolifération du lymphome de Burkitt. Chaque variante présente des caractéristiques épidémiologiques, des manifestations cliniques et une corrélation avec des co-infections distinctes, mais l'approche thérapeutique générale est uniforme.

### **1.1.1. Physiopathologie :**

#### **1.1.1.1 Facteurs exogènes :**

Les études épidémiologiques descriptives ont démontré que le sexe, l'âge et la géographie constituent des facteurs de risque de survenue du lymphome de Burkitt.

Les infections perturbant l'immunité, comme le paludisme, le virus de l'immunodéficience humaine et le recours à la transplantation d'organes sont considérés également comme facteurs de risque.

La base génétique du BL reste en grande partie explorée et représente la prochaine frontière de la recherche (123).

#### **1.1.1.2 Implication de l'EBV dans la genèse du lymphome de Burkitt :**

Le lymphome de Burkitt est devenu l'un des paradigmes les plus importants et fructueux de la recherche sur le cancer : pour sa distribution géographique particulière, la présence du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans les zones à forte incidence, et pour l'activation du proto-oncogène c-myc par translocation chromosomique. Il faut rappeler - comme détaillé dans les chapitres précédents - que l'EBV est connu pour être répandu chez la population humaine, et par conséquent, seule une petite minorité de personnes infectées développent le lymphome de Burkitt ou tout autre cancer maintenant lié au virus. De plus, tous les cas du lymphome de Burkitt ne sont pas associés à l'EBV. En soi, ces faits n'excluent pas le rôle causal de l'EBV dans l'oncogenèse puisque le développement des tumeurs malignes résulte d'événements génétiques et de mécanismes moléculaires à plusieurs étapes ayant la même issue. Dans cette optique, le rôle de l'EBV dans la pathogenèse du lymphome de Burkitt n'est pas un simple résultat de la capacité du virus à transformer la croissance des lymphocytes B car la plupart des gènes de transformation de la croissance nécessaires à pour établir et maintenir les LCL sont réprimés dans ce lymphome.

Toutes ces observations peuvent être réconciliées avec le rôle de l'EBV dans la pathogénèse des LB en supposant que l'EBV augmente d'une manière ou d'une autre la probabilité de générer des changements génétiques cellulaires, surtout des translocations activant le MYC, qui conduisent au développement de lymphomes. La possibilité de promouvoir de tels événements

génétiques par le virus est évidente lorsqu'on considère les mécanismes par lesquels le virus colonise et persiste dans le compartiment des lymphocytes B des personnes infectées (124).

L'infection par le virus d'Epstein-Barr peut induire des changements dans les lymphocytes B, ce qui peut entraîner une immortalisation des cellules. Le BHRF1, dont le rôle est la suppression de l'apoptose, prolonge la survie des cellules. Il est capable d'inhiber l'apoptose induite par c-MYC sans pour autant affecter la prolifération induite par c-MYC, ce qui suggère qu'il peut contribuer à l'immortalisation des cellules transformées. De plus, des études récentes sur le profilage de l'expression génétique laissent penser que la prolifération des cellules B induite par l'EBV pourrait en fait conduire la progression vers le lymphome de Burkitt. Une étude de Baran-Marszak et al a examiné les gènes dysrégulés par l'EBV en comparant l'expression des gènes dans les tumeurs EBV-positives et EBV-négatives et a déduit que jusqu'à 26% des 1176 gènes analysés étaient modifiés dans les tumeurs EBV-positives et dont la classification fonctionnelle a pu mettre en évidence des altérations dans ceux responsables de la régulation du cycle cellulaire, l'apoptose et des voies de transduction du signal. Cela suggère que l'EBV pourrait donc provoquer une dérégulation d'un grand nombre de gènes qui sont impliqués de manière cumulative dans le phénotype final du lymphome de Burkitt (125).

Dans sa forme endémique, des titres élevés de l'antigène de la capside virale de l'EBV (VCA) ont été associés à un risque ultérieur de maladie 30 fois plus élevé chez 42 000 enfants africains (36).

En plus des nombreuses preuves épidémiologiques, deux arguments basés sur des découvertes moléculaires plaident également fortement contre un rôle passager de l'EBV. Premièrement, le modèle de circularisation du génome EBV dans les cas des lymphomes de Burkitt EBV-positifs est en faveur d'une origine clonale, indiquant que le génome viral devait déjà être présent au moment où le clone de cellules malignes est apparu. Des épisomes monoclonaux d'EBV ont été détectés dans 95 % des lymphomes de Burkitt endémiques (126).

Deuxièmement, Bill Sugden et ses collègues ont fourni des preuves irréfutables que la réplication épisomique du génome viral et la répartition du génome sur les cellules filles est un processus

plutôt inefficace, avec une fidélité de moins de 90 % par cycle de réplication (127). Ceci va

dans le sens que la maintenance du génome viral est fortement sélective dans les cellules tumorales in vivo et in vitro. Autrement, les tumeurs EBV-positives allaient perdre le génome viral épisomique après plusieurs cycles de réplication (128).

Dans la latence I, caractéristique de la plupart des lymphomes de Burkitt, le promoteur viral, Qp, ne dirige que l'expression d'EBNA1. Bien qu'il soit important pour la maintenance de l'épisome du virus et la régulation du promoteur viral, EBNA1 peut aussi médier certains des effets anti-apoptotiques de l'EBV dans les cellules du lymphome de Burkitt. Le modèle restreint de latence du virus observé dans les cellules du lymphome est important pour le maintien du son phénotype car l'expression forcée du programme de latence III dans les cellules s'est avérée antagoniste de l'oncogenèse induite par c-myc (129).

Comme nous l'avons décrit plus haut, les cellules du lymphome de Burkitt en latence I expriment invariablement EBNA1 comme seul antigène viral (Tableau II ). En outre, elles expriment deux

petits ARN viraux non polyadénylés, EBER1 et EBER2, et un certain nombre de transcrits épissés dérivés du fragment BamHI-A transcrit dans le sens de la droite qui a été décrit pour la première fois dans les cellules NPC (130).

### **1.1.2. Épidémiologie :**

Trois formes du lymphomes de Burkitt ont été décrites : endémique, sporadique et associé à une immunodéficience. Il représente 3-5 % de tous les lymphomes confondus.

#### ***Dans le monde :***

La forme endémique a été reconnue pour la première fois en Ouganda dans les années 1950 par le Dr. Dennis Burkitt comme tumeur affectant la mâchoire et l'abdomen chez des enfants à l'hôpital de Mulago. On pensait à l'époque qu'il s'agissait d'un sarcome.

Il existe une forte incidence du lymphome de Burkitt (BL endémique ou africain) dans les régions endémiques telles que l'Afrique équatoriale et la Papouasie-Nouvelle-Guinée, où le paludisme sévit également à l'état endémique. Cette variante est universellement associée au virus Epstein-Barr, ce qui suggère un rôle causal direct du virus dans la pathogenèse du

lymphome. L'incidence annuelle a été estimée à 40-50 par million d'enfants de moins de 18 ans. Dans ces zones à haut risque, le lymphome de Burkitt endémique représente environ la moitié de tous les diagnostics de cancer chez l'enfant et jusqu'à 90 % des diagnostics de lymphomes. L'incidence est maximale à l'âge de 6 ans et la maladie est deux fois plus fréquente chez les garçons que chez les filles (131).

Dans sa forme sporadique, le lymphome de Burkitt survient le plus souvent chez les enfants enfants âgés de 3 à 12 ans et est 3 à 5 fois plus fréquent chez les garçons que chez les filles. Chez les adultes, le BL sporadique est rare. Certaines régions de l'Amérique du Sud, de l'Afrique du Nord et du Moyen-Orient sont des zones à risque intermédiaire. En revanche, l'Amérique du Nord, l'Europe du Nord et de l'Est et l'Asie de l'Est sont considérées comme régions de faible risque. Contrairement au BL endémique, l'association EBV est moins fréquente (131).

Le lymphome de Burkitt associé à l'immunodéficience a une incidence de 22 par 100 000 années-personnes aux États-Unis. Il se voit chez les sujets immunodéprimés ayant reçu un traitement immunosuppresseur après une transplantation d'organe solide, ou ceux avec des syndromes d'immunodéficience congénitale rares, tels que XMEN (Xlinked immunodeficiency with magnesium defect ) et se présente classiquement comme une maladie ganglionnaire (132).

Le lymphome de Burkitt liée au SIDA est au moins 1000 fois plus fréquent que le BL dans la population générale et survient dans les premiers stades de l'immunosuppression du VIH (36).

Il se voit notamment chez des cas de VIH bien contrôlés, lorsque le taux de CD4 reste supérieur à 200 cellules/mm<sup>3</sup>, et son incidence n'a pas diminué de manière significative depuis l'avènement de la thérapie antirétrovirale hautement active (HAART) (133).

#### ***Au Maroc :***

Au Maroc, l'incidence du lymphome de Burkitt reste toujours inconnue. Ses caractéristiques épidémiologiques sont plus compatibles avec un lymphome sporadique. La localisation maxillaire représentait 9,5% et l'abdomen était impliqué dans 73,5% des cas (134).

La première étude de la distribution pédiatrique des lymphomes non hodgkiniens (LNH) menée au Maroc a conclu que les lymphomes oraux de type Burkitt représentent 8% du total des LNH

infantiles dans ce pays. L'âge d'apparition des symptômes varie de 2 à 15 ans avec une moyenne de 6,64 ans. Les résultats suggèrent que la maladie affecte les jeunes enfants entre 5 et 7 ans dans sa présentation endémique, tandis que la forme sporadique est associée à des enfants légèrement plus âgés (10-12 ans). Le sexe-ratio était de 5,1 (31 hommes et 6 femmes), ce qui est similaire au rapport de répartition de sexe chez les patients africains et américains (135).

### **1.1.3. Diagnostic positif et bilan d'extension:**

#### **1.1.3.1 Manifestations cliniques :**

Le lymphome de Burkitt se présente souvent comme tumeur à croissance rapide et se caractérise par une dissémination rapide vers les sites extraganglionnaires, y compris le système nerveux central et la moelle osseuse. Près de 70% des patients nouvellement diagnostiqués sont déjà à un stade III ou IV avancé de la maladie au moment du diagnostic.

Le lymphome de Burkitt sporadique est observé le plus souvent chez les enfants et les jeunes adultes et se présente généralement sous forme d'une masse intra-abdominale, la région iléo-caecale représente le site d'atteinte le plus fréquent ( jonction iléocœcale principalement, avec une tumeur cliniquement palpable dans la fosse iliaque droite). Les symptômes les plus courants de l'atteinte abdominale sont les suivants : Des douleurs abdominales associées à une distension abdominale, nausées, vomissements qui simulent une obstruction de l'intestin grêle ou une appendicite aiguë, ainsi que des hémorragies gastro-intestinales. L'atteinte de la moelle osseuse est plus fréquente dans la forme sporadique, et certains cas sont classés dans la catégorie des leucémies avec un taux de blastes (>25%) dans la moelle. L'atteinte du SNC est présente au moment du diagnostic dans 10 à 20 % des cas (136).

En revanche, la forme endémique se présente le plus souvent sous forme de lésions au niveau de la mâchoire ou orbitaire, et moins souvent de localisation extraganglionnaire, notamment l'iléon, le cæcum, les gonades, les reins et les seins. Une paraplégie d'installation rapide et une incontinence urinaire sont des symptômes fréquemment retrouvés. L'atteinte du système nerveux central est rare au moment du diagnostic, mais si présente, elle se révèle généralement comme une maladie leptoméningée se manifestant par une paralysie des nerfs crâniens, l'atteinte parenchymateuse cérébrale cependant est très rare. Il convient de noter que la moelle

osseuse est touchée dans moins de 10 % des cas lors du diagnostic, mais qu'elle signale souvent une rechute.



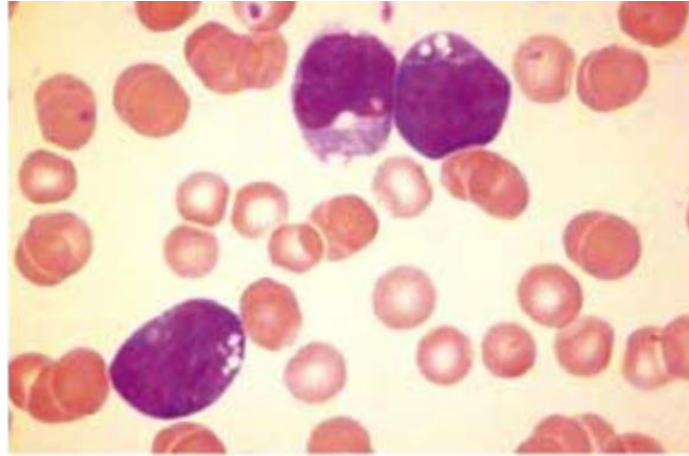
**Figure 19 : une grosse tumeur de la mâchoire et intraabdominale chez des patients atteint d'un lymphome de Burkitt (137).**

Le lymphome de Burkitt associé à l'immunodéficience survient le plus souvent chez les patients infectés par le VIH, bien que des cas puissent survenir après une transplantation d'organe solide ou de cellules souches hématopoïétiques (138). Il se traduit par une atteinte multiviscérale d'emblée et touche généralement les sites extraganglionnaires tels que le tractus gastro-intestinal, la moelle osseuse, le sein, les gonades et les surrénales. Les patients peuvent présenter également des symptômes liés à l'immunodéficience avec un risque accru de dissémination dans le SNC (139).

#### **1.1.3.2 Diagnostic biologique :**

##### **- Frottis sanguin :**

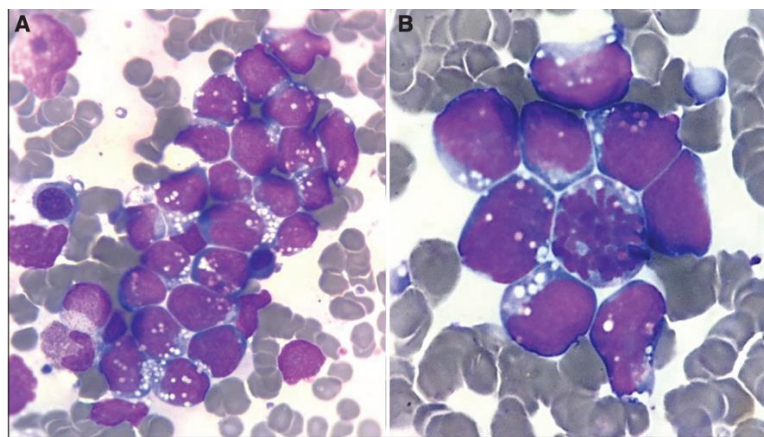
Le frottis sanguin (figure 20) est d'une importance particulière car il permet un diagnostic rapide et un traitement spécifique (140). Les cellules blastiques apparaissent d'aspect lymphoïde, de taille grande, avec un rapport nucléo-cytoplasmique élevé. La chromatine est déliée, parfois nucléolée. Le cytoplasme est très basophile et peu abondant et contient le plus souvent des petites vacuoles rondes (141).



**Figure 20 : Lymphome de Burkitt, avec trois cellules lymphomateuses basophiles vacuolisées sur frottis sanguin, coloration de May-Grünwald, Giemsa (140).**

**-Myélogramme :**

Le myélogramme (figure 21) retrouve une moelle riche avec de très rares mégacaryocytes, un envahissement par des blastes lymphoïdes, de taille moyenne à grande, au rapport nucléocytoplasmique très élevé, avec une chromatine fine à déliée comportant plusieurs petits nucléoles et un cytoplasme très basophile renfermant de nombreuses petites vacuoles bien rondes. On note la présence de nombreuses cellules en mitoses. Cet aspect cytologique du myélogramme est évocateur du lymphome de Burkitt (141).

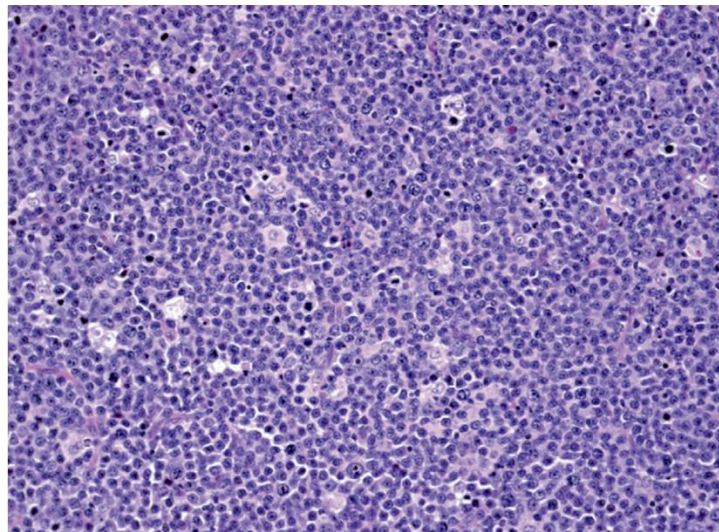


**Figure 21 : Cellules lymphomateuses observées sur le frottis médullaire après coloration au MGG (A : x500, B : x1000) (141).**

***-Biopsie ostéoméduillaire/Diagnostic anatomopathologique :***

Le diagnostic est basé sur l'histologie et/ou la cytologie. Compte tenu de l'importance de l'instauration rapide d'un traitement, une biopsie de la masse ou une biopsie de la moelle osseuse s'avère impérative. Dans certains cas, une laparotomie ou une laparoscopie peut être pratiquée.

Le lymphome de Burkitt est un lymphome non hodgkinien à cellules B très agressif, caractérisé par un indice de prolifération extrêmement élevé reflété par le nombre accru de figures mitotiques (presque 100%) et un fort taux d'apoptose. Les cellules sont monomorphes de taille intermédiaire et elles forment des nappes le plus souvent cohésives et dont les bords sont carrés, avec un cytoplasme extrêmement basophile contenant de petites vacuoles lipidiques et des noyaux ronds avec une chromatine granuleuse et des nucléoles sombres siège des mitoses fréquentes. Cette entité se caractérise également par l'aspect "ciel étoilé" : le "ciel" représenté par le fond des cellules tumorales basophiles et les "étoiles" étant les nombreux macrophages corporels tangibles intercalés (histiocytes), avec un large cytoplasme clair, qui ont ingéré des cellules apoptotiques (131,142).

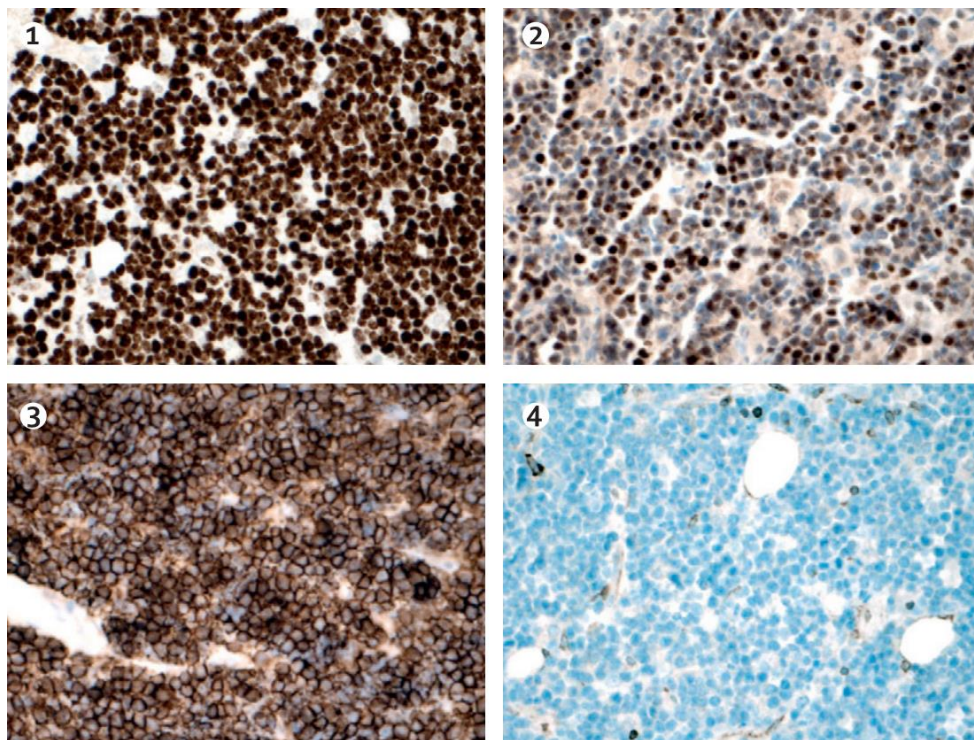


**Figure 22 : Lymphome de Burkitt classique (coloration à l'hématoxyline et à l'éosine) avec un aspect de ciel étoilé au microscope (131).**

**-Immunohistochimie :**

D'un point de vue immunohistochimique, les cellules sont toujours issues de lignée de cellules B CD19, CD20, CD22, et CD79a positif et sont dépourvues de CD5 et de CD23. Elles sont positives pour les marqueurs des centres germinaux CD10 et bcl-6 mais négatives pour bcl-2. Les cellules néoplasiques n'expriment pas les marqueurs des cellules T ou CD34. Le renouvellement rapide des cellules est reflété par une positivité élevée de Ki67 (l'indice de prolifération ), proche de 100 %, qui représente un indice diagnostique très utile (34,143).

La classification est difficile lorsque les cellules ont la morphologie d'un lymphome à grandes cellules B diffus tout en possédant les caractéristiques génétiques et immunophénotypiques du lymphome de Burkitt. Certains de ces cas sont maintenant classés dans la catégorie "lymphome à cellules B non classifiable", avec des caractères entre le lymphome à grandes cellules B diffuses et le lymphome de Burkitt (131).



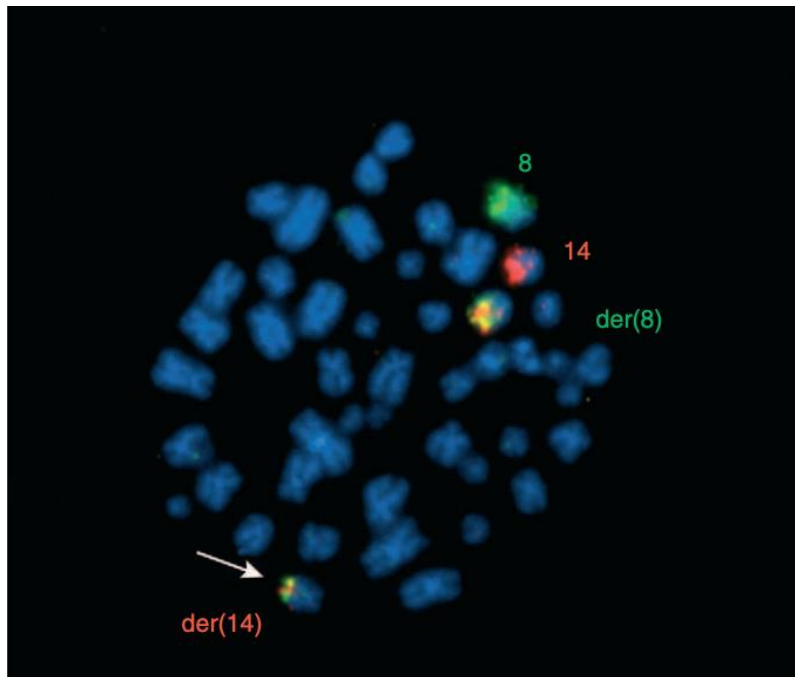
**Figure 23 : Immunohistochimie du lymphome de Burkitt montrant la positivité du Ki-67 (indice de prolifération) (1), la positivité du Bcl-6 (2), la positivité de CD20 (3) et la négativité de Bcl-2 (4) (131).**

### ***-Anomalies cytogénétiques et moléculaires :***

Le lymphome de Burkitt est associé à des translocations cytogénétiques uniques impliquant l'oncogène c-MYC sur le chromosome 8. Le produit de l'oncogène est une protéine de 64 kd (c-MYC) qui appartient à la famille des facteurs de transcription.

La translocation t(8;14)(q24;q32) est pathognomonique du lymphome de Burkitt et survient chez 70 à 80 % des patients. Les translocations variantes, t(2;8)(p12;q24) et t(8;22) (q24;q11), se produisent chez 10-15% des patients. La conséquence moléculaire des trois translocations est l'expression dérégulée de l'oncogène MYC, qui a un rôle essentiel dans le contrôle du cycle cellulaire. Dans 80 % des cas, la translocation se situe entre c-MYC et le locus de l'immunoglobuline H et conduit à la formation de t(8;14) (q24;q32). Moins souvent, la translocation se produit au niveau du locus  $\kappa$  sur le chromosome 2, aboutissant à une t(2;8), ou au locus  $\lambda$  sur le chromosome 22, qui mène à une t(8;22) (125,131).

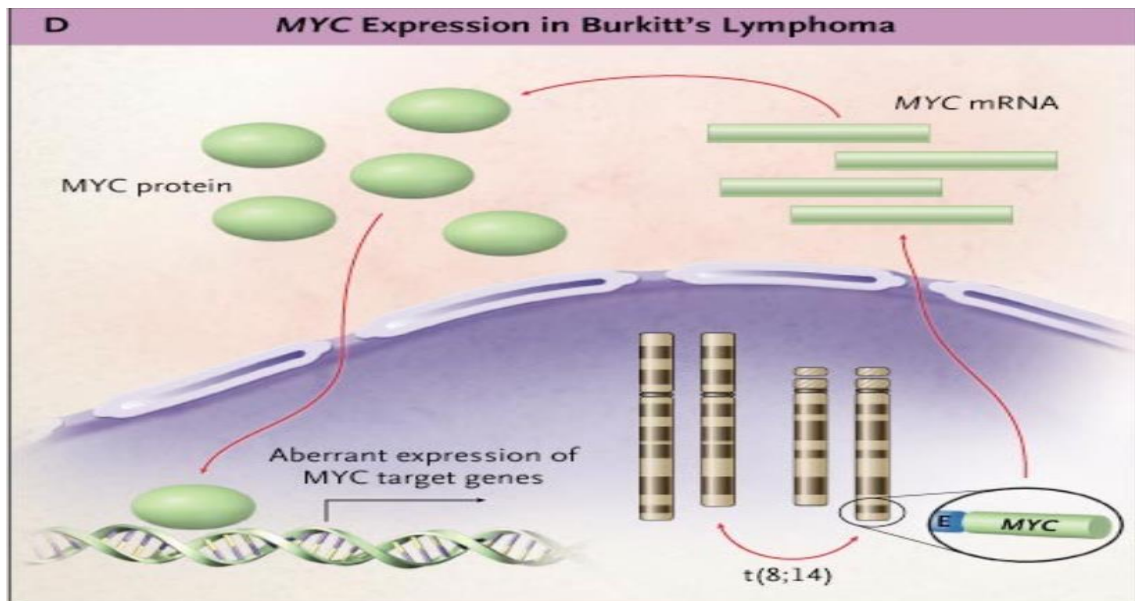
L'analyse cytogénétique (par exemple, en utilisant des techniques d'hybridation in situ en fluorescence FISH) permet d'identifier la présence des translocations c-MYC, ainsi l'activation de MYC se produit sur le chromosome 14 dérivé dans la t(8;14), avec des points de cassure centromériques de MYC, tandis qu'elle se produit sur le chromosome dérivé chromosome 8 dérivé dans les cas de t(2;8) et t(8;22), avec des points de cassure télomériques de MYC (125,131).



**Figure 24 : Mise en évidence d'une translocation t(8;14) par la cytogénétique moléculaire ou hybridation in situ fluorescente (fluorescence in situ hybridization [FISH]). Les sondes rouges marquent le chromosome 14 et les sondes vertes le chromosome 8. Mise en évidence (flèche) de la colocalisation des sondes du 8 et du 14, et ainsi de la translocation. der: chromosome dérivé (144).**

Le séquençage du génome entier dans le lymphome de Burkitt a mis en évidence de multiples mutations contribuant à sa pathogenèse. Outre les mutations de MYC, on a découvert que 70 autres gènes subissaient des mutations récurrentes dans les lymphomes de Burkitt.

TCF3, impliqué dans la survie et la différenciation du lymphome de Burkitt ; ID3, un régulateur négatif de TCF3 ; et CCND3, impliqué dans la transition de la phase G1 à la phase S du cycle cellulaire, sont les plus fréquemment signalées (142)



**Figure 25 : Dans le lymphome de Burkitt, la translocation t(8;14)(q24.21;q32.33) entraîne la juxtaposition aberrante de l'activateur (E) du gène IGHG1 sur la bande 14q32.33 avec la séquence codante du gène MYC sur la bande 8q24.21, ce qui entraîne une surexpression du facteur de transcription MYC dans les tissus lymphoïdes (145).**

#### **-Autres bilans :**

Le bilan biologique demeure le même que pour les autres lymphomes, et repose sur la recherche d'une infection par le VIH et la recherche d'un syndrome de lyse tumorale spontanée (acide urique, phosphatémie, potassium, urée, créatinine et signes d'acidose biologique). Le dosage du taux du LDH est primordial, en raison de la prolifération et du renouvellement rapides des cellules, les taux sériques de lactate déshydrogénase (LDH) sont considérablement élevés (146).

#### **1.1.3.3 Diagnostic radiologique et bilan d'extension:**

En plus des localisations médullaires recherchées par myélogramme ou biopsie de la moelle osseuses, les autres localisations systématiquement recherchées pour mieux orienter le traitement sont principalement neuroméningées par ponction lombaire et/ou IRM en cas de suspicion d'épidurite, la ponction lombaire diagnostique avec cytologie et cytométrie en flux doit être effectuée chez tous les patients, puisque 15 à 30 % d'entre eux présentent une atteinte du SNC. La cytométrie en flux est complémentaire de l'histologie associée à l'analyse immunohistochimique, mais n'est pas plus sensible que cette dernière (147).

Les autres métastases ganglionnaires sont recherchées par un examen clinique, une radiographie thoracique, une échographie abdominopelvienne et surtout un scanner cervico-thoraco-abdominopelvien. La tomographie par émission de positrons (TEP), lorsqu'elle est associée à la tomodensitométrie, offre l'avantage de combiner des informations fonctionnelles avec l'imagerie anatomique. Dans la population pédiatrique, elle a démontré une meilleure capacité à détecter les sites ganglionnaires et extraganglionnaires de la maladie et un impact plus important sur la stadification initiale par rapport à la tomodensitométrie (148).

Le but de ce bilan exhaustif est de définir le stade clinique de la maladie. Le système de stadification de St. Jude est couramment utilisé dans le contexte pédiatrique, tandis que le système d'Ann Arbor et le système de stadification de Murphy sont couramment utilisés chez les adultes. La stadification Murphy est reconnue pour sa simplicité, et se base sur une définition plus précise de l'extension tumorale locorégionale et des métastases à distance. La distinction entre l'extension à plusieurs organes (tels que les reins ou le foie) par opposition à la maladie limitée ou résécable entre les stades I à III, et la distinction du stade IV en raison de l'atteinte du SNC ou de l'invasion de la moelle osseuse. Le système d'Ann Arbor tient compte des symptômes du patient et est considéré comme limité en raison de son incapacité à décrire pleinement l'étendue de l'atteinte extraganglionnaire (34).

#### **1.1.4. Lymphome de Burkitt dans la classification OMS:**

Dans la classification des néoplasies lymphoïdes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2017, les lymphomes agressifs à cellules B - dont fait partie le BL- ont été révisés, tenant désormais compte à la fois de la morphologie et de la génétique de la tumeur. La mise à jour 2017 de l'OMS reconnaît la coexpression immunohistochimique des protéines MYC et BCL2 au sein du DLBCL NOS comme un nouveau marqueur de pronostic défavorable, mais pas comme étant une catégorie distincte (120) (149).

Il a été démontré que certains sous-types de lymphomes agressifs présentent des caractéristiques chevauchant le BL et d'autres DLBCL, qui avaient été précédemment classés comme lymphome à cellules B, inclassables. Dans la classification de l'OMS de 2017, cette catégorie a été éliminée et remplacée par la catégorie " lymphome à cellules B de haut grade, avec MYC et réarrangements de BCL-2 et/ou BCL-6 ", qui englobe les lymphomes " double-hit " et " triple-

hit ". De plus, les entités qui entraient auparavant dans la catégorie des lymphomes Burkitt-like (c'est-à-dire les entités de lymphome à cellules B agressives ressemblant au BL) sont classées dans la catégorie des lymphomes à cellules B de haut grade avec MYC et réarrangement de BCL-2 et/ou BCL-6, lymphome Burkitt-like avec aberration 11q, ou lymphome à cellules B de haut grade, non spécifié autrement (148).

Dans la 5ème édition de la classification OMS, la définition du lymphome de Burkitt reste largement inchangée mais le rapport recommande, outre les trois variantes épidémiologiques traditionnelles, la distinction entre les sous-types de lymphome de Burkitt EBV-positif et EBV-négatif (121).

### **1.1.5. Options thérapeutiques :**

Bien que le lymphome de Burkitt soit une tumeur très agressive et à croissance rapide, il est curable par des associations polychimiothérapiques intensives et dont la durée est brève, leur schéma est similaire chez l'enfant ou chez l'adulte et l'approche thérapeutique dans les différents sous-types du BL est identique. Étant donné donc de l'efficacité des régimes de chimiothérapie, la radiothérapie ne s'adresse jamais à des formes étendues et son rôle curatif reste très limité. Dans ce sens, et même dans les cas localisés, la chirurgie n'a généralement pas de place dans le traitement curatif du lymphome de Burkitt, sauf si des complications de la maladie nécessitent une intervention chirurgicale en urgence.

La plupart des régimes pour adultes ont pour référence des schémas pédiatriques et un grand nombre des approches standards utilisées aujourd'hui chez les adultes ont été initialement développées chez les enfants. Parmi les premiers régimes, le régime CODOX-MIVAC, conçu par Magrath et ses collègues du National Cancer Institute (NCI) et composé de cyclophosphamide, de vincristine, de doxorubicine et de méthotrexate à haute dose, alternant avec de l'ifosfamide, de l'étoposide et de la cytarabine à haute dose, ainsi qu'avec du méthotrexate intrathécal. Il y a peu d'année, le NCI a publié son expérience de l'utilisation d'un programme de chimiothérapie multi-agents de faible intensité, consistant en une chimiothérapie d'étoposide, de vincristine et de doxorubicine en perfusion, avec un bolus de rituximab et de cyclophosphamide avec de la prednisone (dose ajustée [DA] R-EPOCH) administré toutes les 3 semaines (143).

La prophylaxie du SNC avec du méthotrexate et/ou de la cytarabine par voie intrathécale constitue également un élément du traitement de première ligne étant donné le risque élevé d'atteinte du SNC chez les patients atteints du BL (150).

Comme pour toute tumeur maligne rapidement, des mesures thérapeutiques appropriées doivent être prises afin de minimiser le risque de syndrome de lyse tumorale (SLT) dont le traitement prophylactique implique en général le maintien d'une hydratation adéquate avant de commencer la chimiothérapie et tout au long de la période au plus haut risque (c'est-à-dire les 48-72 premières heures après le début de la chimiothérapie) ainsi que l'utilisation de l'allopurinol (un inhibiteur de la xanthine oxydase) pour réduire la production de l'acide urique (151).

#### **1.1.6. Évolution et pronostic :**

Alors que le débat se poursuit sur les facteurs pronostiques les plus pertinents, plusieurs études ont identifié l'âge avancé, le stade avancé, l'absence de réponse très précoce au traitement initial et la non obtention d'une rémission complète (disparition de tout signe clinique, histologique, cytologique et biologique de la maladie) en fin de traitement, une atteinte du SNC ou de la moelle osseuse, l'anémie, la présence de blastes circulants et un taux élevé de LDH comme facteurs de mauvais pronostic dans le lymphome de Burkitt.

Un échec de la chimiothérapie initiale se traduit généralement par une progression de la maladie pendant ou peu après la fin de la chimiothérapie initiale. Malheureusement, peu d'études ont évalué les régimes de sauvetage dans ce contexte, et la majorité des patients ont déjà reçu les agents les plus performants sur la maladie. Les patients chimio-sensibles peuvent obtenir des rémissions à long terme, cependant le pronostic des patients résistants à la chimiothérapie reste sombre (152).

## **1.2. Lymphome de Hodgkin :**

Les lymphomes de Hodgkin sont des tumeurs malignes lymphoïdes à cellules B peu fréquentes dans lesquels la nature de la cellule néoplasique est restée énigmatique pendant de longues années. Une grande partie de ce mystère a été résolue, toutes les formes sont maintenant considérées comme étant d'origine B, et dans la plupart des cas, dérivent d'un centre germinal (153). Le premier type de lymphome reconnu a été celui par Dr Thomas Hodgkin en 1832. En 1865, le Dr Samuel Wilks a reconnu d'autres cas, redécouvert le rapport de Hodgkin et a désigné cette néoplasie comme étant la "maladie de Hodgkin", une dénomination employée pendant plus de 100 ans. Cette maladie est connue aujourd'hui sous le nom de lymphome de Hodgkin (LH). Son tableau histopathologique unique et sa pathogenèse ne sont encore que partiellement maîtrisés. Chez certains patients, l'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) doit être considérée comme un facteur important de la pathogenèse. D'autres facteurs génétiques de même que l'infection par le VIH ont été décrits comme des facteurs de risque indépendants (153,154).

Le diagnostic du lymphome de Hodgkin à l'ère moderne repose sur un contexte clinique approprié, ainsi que sur une étude morphologique et immunophénotypique. En outre, les progrès de la thérapie ont permis de mieux apprécier l'importance du microenvironnement et donc l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques (153,154).

### **1.2.1. Physiopathologie :**

#### **1.2.1.1 Facteurs de risque des lymphomes hodgkiniens associés au virus d'Epstein-Barr.**

Dans les pays industrialisés, près d'un tiers des cas sont associés à l'EBV, alors qu'en Afrique et en Amérique centrale et du Sud, cette proportion est nettement plus élevée. Les enfants (<10 ans) et adultes plus âgés (50+ ans) sont plus susceptibles d'être associés à l'EBV que les cas de jeunes adultes (15-34 ans). Les hommes sont plus touchés que les femmes dans les cas EBV positifs.

L'infection par l'EBV à l'adolescence se manifeste cliniquement par une mononucléose infectieuse (MI). Alors que des antécédents d'infection par la varicelle, la rougeole, oreillons, la coqueluche et la rubéole ont démontré un effet protecteur contre le lymphome de Hodgkin, un antécédents de MI est associés à un risque accru de lymphome hodgkinien chez les jeunes adultes (155,156). En outre, le risque lié à la MI semble spécifique au lymphome de Hodgkin EBV-positif (157).

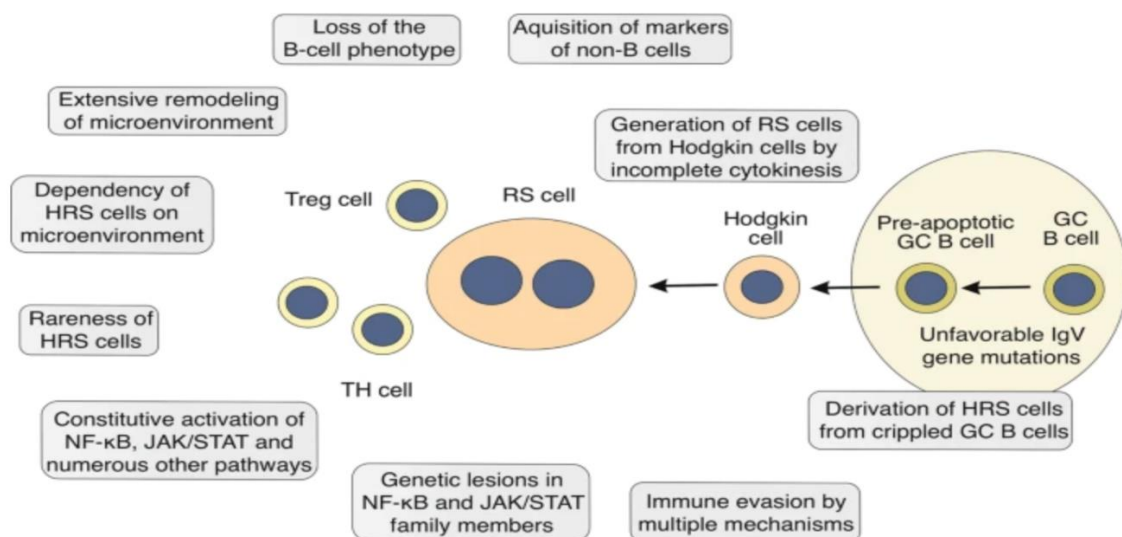
Le LHC survenant dans un contexte d'immunosuppression est presque toujours associé à l'EBV. Chez les patients atteints du SIDA, 100 % des cas de LH classique sont EBV-positifs et sont histologiquement à cellularité mixte (158).

### **1.2.1.2 Rôle de l'EBV :**

En l'absence de solides modèles chez l'animal et de la capacité à prévenir l'infection par le virus EBV, il est difficile de prouver que la relation entre l'EBV et le lymphome de Hodgkin est causal; cependant, l'examen des données virales, moléculaires et épidémiologiques soutiennent amplement l'idée.

- (1) L'infection par l'EBV dans les lymphomes hodgkiniens positives à l'EBV est clonale, ce qui indique que toutes les cellules tumorales sont dérivées d'une seule cellule infectée par l'EBV.
- (2) L'infection des cellules tumorales est considérée comme une condition sine qua non pour établir une association causale entre le virus et la tumeur. Dans le cas du lymphome de Hodgkin classique, ces conditions ont été remplies peu après que les premières analyses sérologiques aient mis en cause l'EBV. En 1985, la protéine EBNA a été détectée dans les cellules de HRS et favorise la croissance et la survie des cellules HRS. L'ADN de l'EBV a été détecté dans 20 à 25 % des biopsies de lymphomes hodgkiniens et l'hybridation in situ de l'ADN de l'EBV a confirmé la présence du génome de l'EBV dans les cellules de HRS. Les EBER1 et EBER2 constituent également une cible pour la détection systématique de l'EBV. Enfin, il a été démontré que les cellules de HRS expriment les protéines LMP1 (latent membrane protein-1), LMP2A et EBNA1 codées par l'EBV (159).

- (3) La détection fréquente de l'EBV dans les lymphomes hodgkiniens classiques, et dans ces cas, la présence du virus dans chaque cellule tumorale, est une forte preuve d'une association étiologique. Si le virus n'était que passager, alors la fréquence des LHC positifs à l'EBV correspondrait approximativement au nombre de cellules B infectées par l'EBV chez un individu, c'est-à-dire environ 1 sur 10<sup>6</sup> du pool total de cellules B.
- (4) LMP1 et LMP2A ont des fonctions biologiques plausibles dans la pathogenèse du LHC. LMP1 induit de multiples voies de signalisation cellulaire qui sont activées de manière aberrante dans les cellules de HRS, notamment NF-κB et JAK/STAT. EBV peut immortaliser les cellules B GC BCR-négatives, un effet qui dépend de LMP2A. En accord avec ceci, des mutations dans les gènes d'immunoglobuline sont retrouvées presque exclusivement dans les LHC positifs à l'EBV.
- (5) Les cas de LCH associés à l'EBV ont en commun des facteurs de risque génétiques pour le développement de la maladie, qui sont généralement distincts de ceux associés au cHL EBV-négatif.
- (7) Dans certains cas, le développement d'un LCH associé à l'EBV est lié dans le temps à la primo-infection par l'EBV et les personnes qui développent ultérieurement un LCH associé à l'EBV présentent avant le diagnostic des profils d'anticorps anti-EBV anormaux.



**Figure 26 : Les caractéristiques des cellules HRS et le microenvironnement dans le lymphome de Hodgkin classique (160).**

### 1.2.2. Épidémiologie :

#### *Dans le monde :*

Le lymphome hodgkinien représente 1% de tous les cancers et 10% des lymphomes. L'âge médian d'apparition du lymphome de Hodgkin classique n'a pas changé depuis le premier diagnostic et se situe autour de 33 ans. Il se distingue par une distribution nettement bimodale, la maladie est très rare avant l'âge de 12 ans, mais constitue le lymphome le plus fréquent chez les adolescents de 15 à 19 ans, représentant 15% des diagnostics de cancer dans ce groupe d'âge (161,162) et peut également survenir chez les patients âgés de 80 ans et plus. Le premier pic dans l'incidence bimodale du lymphome de Hodgkin classique apparaît vers l'âge de 20-30 ans, tandis que le second pic, dans lequel la maladie est davantage associée au virus d'Epstein-Barr et présente un taux de guérison inférieur à celui du premier pic, apparaît vers l'âge de 50 à 70 ans (163).

Le lymphome hodgkinien est placé au 27<sup>e</sup> rang des cancers les plus fréquemment diagnostiqués et est considéré la 27<sup>e</sup> cause de décès par cancer la plus fréquente.

L'incidence et la mortalité du lymphome de Hodgkin présentent des variations géographiques considérables. Globalement, l'incidence du lymphome hodgkinien est plus élevée dans les pays industrialisés du monde occidental que dans les pays asiatiques et en voie de développement.

La mortalité due au lymphome hodgkinien, à l'inverse, est plus élevée dans certains pays en voie développement que dans les pays industrialisés (161).

Les régions présentant les taux d'incidence les plus élevés comprennent l'Europe du Sud, du Nord et l'Europe occidentale (2,8, 2,6 et 2,5 pour 100 000), l'Australie et la Nouvelle-Zélande (2,5 pour 100 000) et l'Amérique du Nord (2,4 pour 100 000) (164).

Le bon pronostic du lymphome de Hodgkin dépend entièrement des soins modernes qui sont inaccessibles dans de nombreuses régions du monde, où la maladie entraîne encore une mortalité considérable. Par conséquent, ces schémas discordants d'incidence et de mortalité reflètent le fait que la thérapie moderne peut guérir la plupart des patients atteints de lymphome de Hodgkin et que l'accès à cette thérapie dépend du niveau de développement socio-économique (161).

D'une autre part, l'association entre l'infection par l'EBV et le lymphome de Hodgkin varie en fonction de la région géographique (165).

***Au Maroc :***

- Selon GLOBOCAN 2020, le lymphome de Hodgkin est considéré comme le 19ème cancer avec 758 nouveaux cas et la 23ème cause de décès par cancer avec 252 décès au Maroc.
- Selon le registre des cancers de Rabat, 46 nouveaux cas ont été enregistrés entre 2009-2012 avec une incidence brute estimée à 1,9 pour 100 000 habitants. Elle représenterait 10,4 % de l'ensemble des hémopathies malignes avec un sexe ratio de 0,8 (166).
- Selon le registre des cancers de la région du grand Casablanca (RCRC), Un total de 331 cas de maladie de Hodgkin a été enregistré dans la période allant de 2013 à 2017 soit une proportion de 1,3 % de tous les cancers enregistrés et 14,8 % des hémopathies. Son incidence brute était de 1,5 pour 100 000 habitants, ce taux était presque similaire pour les deux sexes. La distribution des cas de la maladie de Hodgkin selon l'âge avait objectivé une prédominance de jeunes femmes âgées entre 20 et 24 ans et des adolescents de sexe masculin âgés entre 15 et 19 ans avec des proportions respectives de 20,5 % et 11 % (167).

**1.2.3. Diagnostic positif et bilan d'extension :**

**1.2.3.1 Présentation clinique :**

La présentation clinique de la maladie se traduit généralement par une lymphadénopathie dont le siège est le plus souvent cervical. Les autres zones moins fréquemment touchées sont médiastinales (20%), inguinales (7%), axillaires (5%) et autres (8%). Les adénopathies médiastinales peuvent être découvertes de manière fortuite ou, en cas d'atteinte massive, par une toux sèche persistante voire une gêne thoracique. Dans de rares cas, un syndrome veine cave supérieure est également présent et associé à un œdème des membres supérieurs et une dyspnée.

Lorsque la maladie est en progression, elle peut envahir les poumons, la moelle osseuse, la rate, le foie et d'autres localisations extraganglionnaires soit par invasion directe ou par voie hémotogène, mais elle est toujours associée à l'atteinte ganglionnaire (168,169). Le système nerveux central et la peau constituent des localisations extraganglionnaires rares (170,171).

Les lésions cutanées sont fréquemment observées comme manifestation initiale de la maladie, et se traduisent par un érythème noueux, des lésions psoriasiformes, pemphigoïde ou une dermatite ichtyosiforme (172,173).

Les symptômes généraux les plus courants sont les suivants : la fièvre, les sueurs nocturnes, un amaigrissement et le prurit. La fièvre a été décrite dans le passé par Pel et Epstein comme intermittente, caractérisée par des épisodes de fièvre ne dépassant généralement pas 38 °C, le plus souvent le soir. Cependant d'autres profils de fièvre ont été rapportés pouvant atteindre des pics de 40 °C, avec la conclusion que " la caractéristique de la fièvre dans le lymphome de Hodgkin est l'absence de caractéristiques" (168).

### **1.2.3.2 Diagnostic biologique :**

#### ***-Étude anatomopathologique/Biopsie ostéomédullaire :***

Le diagnostic repose toujours une biopsie des ganglions lymphatiques ou de l'organe suspect avec étude histologique. Le lymphome hodgkinien présente la caractéristique unique que les cellules malignes ne constituent qu'une minorité de la population cellulaire, et par conséquent, il faut tenir compte qu'un petit échantillon peut ne pas inclure suffisamment de cellules malignes et donc ne pas conclure à un diagnostic précis.

Les cellules tumorales sont dénommées cellules de Hodgkin et Reed-Sternberg (HRS) dans les LHC et cellules à prédominance lymphocytaire (LP) dans les NLPHL et sont dérivées de cellules B matures. Cependant, les cellules HRS ont largement perdu leur phénotype de lymphocytes B et présentent une expression très particulière de nombreux marqueurs d'autres lignées de cellules hématopoïétiques, ce qui facilite le diagnostic différentiel entre le LH classique et le NLPHL et distingue le LH classique de toutes les autres hémopathies malignes (174). La cellule de Reed-Sternberg (RS) est une grande cellule néoplasique multinucléée avec deux noyaux en miroir (yeux de hibou) dans un fond cellulaire réactionnel.

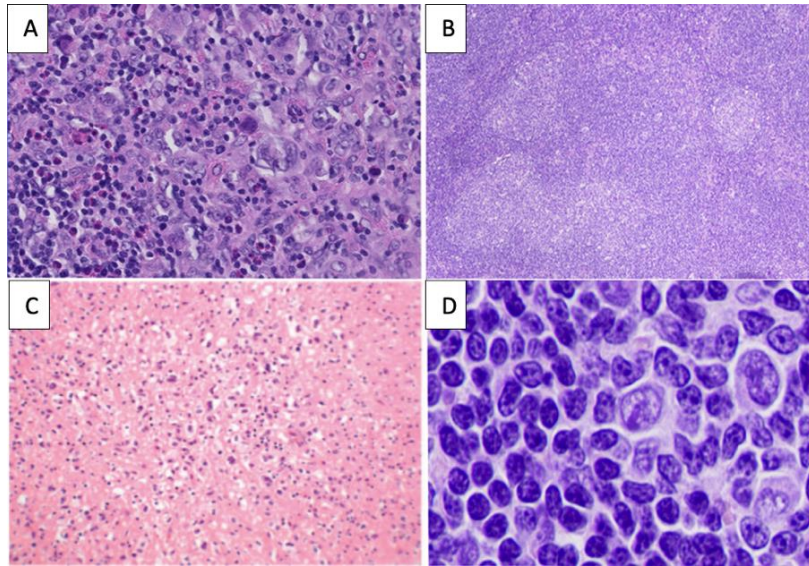
Histologiquement, dans la sclérose nodulaires, des bandes de collagène complètes ou partielles confinent des compartiments nodulaires contenant l'infiltrat typique composé de cellules HRS, de cellules épithélioïdes, de cellules T et d'un nombre variable de neutrophiles et d'éosinophiles. Les cellules HRS forment souvent des agrégats cellulaires qui peuvent être associés à une nécrose et à une réaction histiocyttaire et sont généralement négatives au virus Epstein-Barr (EBV)(153) (174).

D'une autre part, Les cellules HRS dans le sous-type à cellularité mixte ont tendance à être fréquemment infectées par l'EBV (129). Le ganglion lymphatique affecté présente une architecture complètement effacée avec des infiltrats diffus contenant des neutrophiles, des histiocytes, des plasmocytes et des éosinophiles (175). (Figure 28A)

Dans le lymphome de Hodgkin classique pauvre en lymphocytes, les cellules HRS peuvent être relativement abondantes (variante réticulaire). D'autres cas représentent une fibrose diffuse dans laquelle des cellules de HRS sont incorporée. Les cellules HRS sont souvent infectées par l'EBV (157). (Figure 28C)

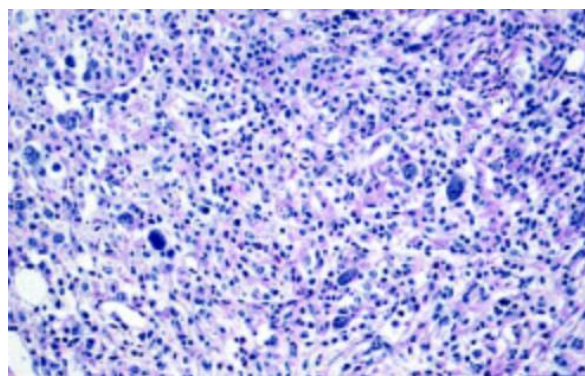
L'histologie du lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes met en évidence un tableau plutôt monomorphe avec de petits nodules souvent confluent de cellules B de la zone du manteau. Les cellules HRS sont incluses dans ces nodules. Un élément diagnostique utile est la présence de cellules T PD1-positives en rosette. Elles sont infectées par l'EBV dans 30 à 50 % des cas (159). (Figure 28B)

D'autre part, NLPHL ne présente pas les cellules HRS typiques mais des cellules lymphocytaires et histiocytaires, situées dans de grands nodules de cellules B naïves et sont entourées de cellules T auxiliaires folliculaires (TFH) (153) et qui se caractérisent par des cellules plus grandes avec des noyaux multilobulés pliés (également appelées "cellules popcorn" ou cellules LP). Les cellules LP présentent un noyau avec de multiples nucléoles qui sont basophiles et plus petits que ceux observés dans les cellules HRS (177). (Figure 28D)



**Figure 27 : Caractéristiques histologiques des sous-types de lymphomes hodgkiniens (165,174,178) .**

Bien que le rôle de la biopsie ostéomédullaire soit critiqué par certains auteurs, sa place reste irremplaçable dans la stadification et dans le diagnostic du lymphome hodgkinien médullaire primaire. Le diagnostic est généralement posé si des cellules HRS typiques ou leur variante mononucléaire sont trouvées dans la moelle osseuse dans l'un des environnements cellulaires caractéristiques. La présence d'"histiocytes" atypiques sans caractéristiques de cellules HRS dans le fond cellulaire est fortement évocatrice d'un LH (La fibrose ou la nécrose seules doivent être considérées comme suspectes de LH). Par conséquent, sur la base de ce schéma, il existe trois catégories de diagnostic différentes : le diagnostic certain, le diagnostic suggestif et le diagnostic suspect (179).



**Figure 28 : BOM dans un cas typique de LH ; de nombreuses cellules HRS sont observées dans un infiltrat polymorphe (179) .**

### ***-Immunohistochimie :***

Les colorations immunohistochimiques des cellules HRS sont positives pour CD30, CD15, mais typiquement négatives pour CD20 et CD45 qui ne sont positifs que dans les cellules néoplasiques NLPHL. Elles sont également positives pour PAX5, CD25, HLA-DR, ICAM-1, Fascin, CD95 (apo-1/fas), TRAF1, CD40 et CD86 (177).

### ***-Caractéristiques moléculaires et cytogénétiques :***

La cellule HRS est pathognomonique de la maladie de lymphome de Hodgkin classique et est dérivée des cellules B du centre germinal présentant des mutations du segment de la région variable de l'IgH, elle sécrète des cytokines pour recruter des cellules réactionnelles, notamment l'IL-5 et le facteur de croissance (TGF-bêta). La cellule HRS est généralement aneuploïde sans anomalie cytogénétique constante. Des réarrangements clonaux du gène Ig ont été trouvés dans la majorité des cellules HRS isolées (177).

### ***-Les autres bilans :***

Ils comprennent une numération sanguin, un ionogramme complet, la vitesse de sédimentation des érythrocytes, le virus de l'hépatite B, le virus de l'hépatite C et le VIH.

Les taux de LDH sont en corrélation avec l'étendue de la maladie. Des taux élevés de phosphatase alcaline peuvent suggérer une atteinte du foie ou des os. Le dépistage du VIH est recommandé car le traitement de l'infection peut améliorer les résultats chez les personnes séropositives (177).

### **1.2.3.3 Diagnostic radiologique et bilan d'extension :**

L'introduction de la tomodensitométrie a permis une perspective entièrement nouvelle avec la caractérisation de groupes de ganglions multiples ainsi que d'organes solides. Elle a éliminé la nécessité d'une laparotomie diagnostique et la splénectomie, qui étaient devenues la norme en matière de diagnostic.

L'utilisation plus récente de l'IRM a permis en outre d'obtenir des détails sur l'atteinte des tissus mous ainsi que des os et de la moelle osseuse, dont une grande partie n'est pas visible au scanner.

L'imagerie fonctionnelle par émission de positrons au [F-18]2-fluoro-2-désoxyglucose (FDG) par tomographie par émission de positrons (TEP) est devenue primordiale pour l'évaluation initiale et le diagnostic de la maladie (180).

***-Bilan d'extension :***

La détermination rigoureuse du stade de la maladie chez les patients atteints de lymphome de Hodgkin est indispensable pour définir le protocole thérapeutique initial approprié. Selon les dernières recommandations de l'European Society for Medical Oncology pour la stadification et l'évaluation du risque du lymphome de Hodgkin, une radiographie du thorax et scanner cervico-thoraco-abdominal, et la TEP s'avèrent indispensables. Le système de stadification du lymphome de Hodgkin est basé sur la localisation des lymphadénopathies, le nombre et la taille des différents sites ganglionnaires, et si l'atteinte des ganglions lymphatiques extra-nodaux est contiguë ou due à la dissémination de la maladie dans le système. Les symptômes B sont également intégrés dans la classification standard (181) .

Le lymphome de Hodgkin classique est souvent associé à une inflammation et à des concentrations élevées de protéine C-réactive, une anémie dans les cas avancés ou une concentration élevée de lactate déshydrogénase élevée et qui sont également inclus dans la stadification.

Le système de stadification modifié d'Ann Arbor est le système le plus couramment utilisé. Il répartit la maladie en quatre stades et permet de classer les patients en deux catégories : ceux à risque faible ou ceux à risque élevé de récurrence (177) ( Figure 30 ) .

| Stade                                                    | Définition du stade                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>I</b>                                                 | Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire                                                                                                                                                                                                |
| <b>II</b>                                                | Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme                                                                                                                                                              |
| <b>III</b>                                               | Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme                                                                                                                                                              |
| <b>E ajouté, le cas échéant, aux stades I, II ou III</b> | Localisation extraganglionnaire par contact d'un seul ganglion avec les organes de voisinage<br>Différent du caractère disséminé du stade IV                                                                                               |
| <b>IV</b>                                                | Atteinte d'un ou plusieurs viscères<br>Se distingue d'une atteinte par contact d'un ganglion aux organes de voisinage (stade III)                                                                                                          |
| <b>Signes généraux</b>                                   |                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>A</b>                                                 | Aucun des signes ci-dessous                                                                                                                                                                                                                |
| <b>B</b>                                                 | Au moins l'un des signes suivants :<br>– Perte de poids inexpliquée supérieure ou égale à 10% du poids corporel au cours des six mois précédents<br>– Fièvre inexpliquée à 38°C pendant au moins 7 jours<br>– Sudations nocturnes profuses |

**Figure 29 : Stadification Ann Arbor des lymphomes hodgkiniens (182).**

#### **1.2.4. Classification :**

Bien que la description de base n'ait pas changé de manière substantielle depuis le siècle dernier, la révision 2022 inclut une section complète sur l'étiologie et la pathogénie de la LCH, intégrant en particulier de nouvelles données sur le rôle crucial du microenvironnement dans la modulation de la maladie et continue de répertorier le lymphome hodgkinien à prédominance de lymphocytes nodulaires (NLPHL) dans la famille des lymphomes hodgkiniens ; la terminologie existante de NLPHL (lymphome hodgkinien) est maintenue afin de ne pas interférer avec les essais cliniques en cours. Cependant, le NLPHL peut être appelé plus précisément "lymphome à cellules B à prédominance de lymphocytes nodulaires" et ce terme est maintenant considéré comme acceptable en vue de l'adoption définitive de la nouvelle nomenclature (121).

- Les lymphomes hodgkiniens classiques représentent environ 95 % de tous les cas et se divisent en quatre sous-types ; 1. la sclérose nodulaire, principalement rencontrée chez les adolescents (70% de tous les lymphomes de Hodgkin classiques), 2. à cellularité mixte (20-25% des lymphomes hodgkiniens classiques) se manifestant généralement chez les enfants ou les personnes âgées, ainsi que chez les patients immunodéprimés, 3. le lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes qui est relativement peu fréquent (3 à 5 % des LHC) et qui partage certaines caractéristiques avec le lymphome de Hodgkin à prédominance nodulaire prédominant (NLPHL) sur le plan morphologique et clinique, 4. lymphome de Hodgkin classique pauvre en lymphocytes qui est très rare et est plus susceptible d'être vu chez les patients immunodéprimés. Étant donné que la distinction entre les sous-types repose entièrement sur une interprétation subjective de la présentation histologique de la lésion tumorale, elle est sujette à de nombreuses controverses (183).
- Le lymphome de Hodgkin à prédominance nodulaire prédominant (NLPHL) –dont la dénomination a changé- est une entité rare qui représente 3 à 5 % des lymphomes de Hodgkin. Les cellules néoplasiques sont dérivées des cellules B des centres germinaux. Il survient généralement chez l'adulte jeune et présente une évolution clinique indolente. Il peut être divisé en deux types histologiques : nodulaire et diffus et est généralement considéré comme négatif pour l'EBV, bien que des cas EBV-positif aient été rapportés dans la littérature, principalement en provenance d'Asie, d'Amérique latine et chez les patients nord-américains, tant chez les adultes que chez les enfants (183,184).

### **1.2.5. Traitement et pronostic :**

Le traitement du lymphome de Hodgkin dépend largement des caractéristiques histologiques, du stade de la maladie et de la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic. L'objectif du traitement des patients atteints d'un lymphome hodgkinien est de guérir la maladie tout en contrôlant les complications à court et à long terme. L'International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's lymphoma a identifié 7 variables chez les patients atteints d'une maladie avancée : Âge supérieur à 45 ans, une maladie de stade IV, sexe masculin, un taux de globules blancs supérieurs à 15 000/mL, un taux de lymphocytes inférieur à 600/mL, un taux

d'albumine inférieure à 4,0 g/dL et une hémoglobine inférieure à 10,5 g/dL (177).

Le traitement initial du lymphome de Hodgkin dépend du traitement des sous-groupes. Il existe trois sous-groupes de traitement : les patients atteints de la maladie à un stade précoce avec des facteurs de pronostic favorables, les patients atteints de la maladie à un stade limité avec des facteurs de pronostic défavorables et les patients atteints de la maladie à un stade avancé (177).

- Les patients qui sont au stade précoce (stade I à IIA) et dont le pronostic est favorable sont traités par des cures de chimiothérapie combinée de courte durée, généralement deux cycles d'ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine et dacarbazine) suivis d'une radiothérapie restreinte en champ libre.
- Les patients dont la maladie est limitée mais qui présentent des facteurs de pronostic défavorables telles qu'une maladie médiastinale volumineuse ou une extension extraganglionnaire sont traités par une chimiothérapie plus longue (4 à 6 cycles) suivie d'une dose plus élevée de radiothérapie restreinte en champ libre.
- Les patients à un stade avancé (stade IIB à IV) sont classés en fonction du risque par un système de notation différent, l'International Prognostic Score (IPS). En fonction de l'IPS, différents régimes de chimiothérapie (par exemple, BEACOPP progressif et Stanford V) peuvent être utilisés, mais le traitement standard est l'ABVD chez la plupart des patients.

Malgré le taux élevé de guérison avec le traitement initial, environ 10 % des patients atteints de lymphome de Hodgkin sont réfractaires à la chimiothérapie et/ou radiothérapie initiale, et jusqu'à 30 % des patients rechuteront après avoir obtenu une rémission complète initiale. La gestion typique de ces patients est de procéder à une chimiothérapie de rattrapage suivie d'une autogreffe de cellules souches. Les patients non éligibles pour une autogreffe de cellules souches, en particulier, les patients âgés présentent une mortalité accrue liée au traitement, peuvent alors plutôt bénéficier de l'utilisation d'agents tels que brentuximab vedotin ou pourraient être considérés pour un traitement dans le cadre des essais cliniques (169,185).

### **1.2.6. Évolution de la maladie :**

La survie globale à 5 ans au stade I ou IIA est d'environ 90 % ; en revanche, elle est d'environ 60 % au stade IV (186,187).

Les patients déclarés guéris du lymphome de Hodgkin sont exposés à long terme à de multiples complications tardives, en particulier des cancers et les maladies cardiovasculaires, considérées comme les principales causes de décès chez ces patients. Les risques restent significativement élevés des décennies après le traitement et est clairement associé au degré d'exposition au traitement.

La maladie cardio-vasculaire radio-induites comprennent les maladies coronariennes, les valvulopathies, les infarctus du myocarde, les péricardites ainsi que des troubles de la conduction électrique. D'autres effets tardifs ont également été identifiés, tels des endocrinopathies, une dégradation importante de la fonction pulmonaire et une fibrose pulmonaire à long terme puisque la radiothérapie médiastinale et la bléomycine sont toutes les deux associées à une toxicité pulmonaire (188).

### **1.3. Lymphome T systémique EBV+ de l'enfant**

La découverte au début des années 1990 que l'EBV était également lié à de rares troubles lymphoprolifératifs/lymphomes à cellules T ou NK a été une surprise majeure. Jusqu'alors, les études in vitro et in vivo de l'infection des cellules lymphoïdes laissaient entendre que le virus avait un tropisme stricte pour les cellules B (189). Les lymphomes matures à cellules T font maintenant référence à des proliférations lymphoïdes provenant de lymphocytes T post-thymiques  $\alpha\beta$  et  $\gamma\delta$  déterminés selon le récepteur des cellules T (190).

Le spectre des lymphoproliférations des cellules T et NK positives au virus d'Epstein-Barr (EBV) est large et englobe aussi bien des troubles réactionnels autolimités que des processus néoplasiques avec une évolution clinique flagrante.

La classification révisée 2017 des lymphomes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît les lymphomes malins à cellules NK et T suivants : lymphome extraganglionnaire à cellules NK/T de type nasal, la leucémie agressive à cellules NK, et l'entité provisoire au sein du groupe des lymphomes périphériques à cellules T, non spécifiés autrement "lymphome

ganglionnaire primaire à cellules T ou NK EBV-positif". Les troubles se présentant principalement chez les enfants et les jeunes adultes comprennent l'infection chronique active par l'EBV - les formes systémiques et cutanées - qui ne sont pas considérées comme des troubles malins mais ont été incluses dans la classification de l'OMS pour la première fois en raison du diagnostic différentiel avec les autres lymphomes à cellules T ou NK. La forme cutanée de l'infection chronique active par l'EBV comprend le trouble lymphoprolifératif hydroa vacciniforme-like (HV-LPD) et l'allergie sévère aux piqûres de moustiques (SMBA). En plus du lymphome systémique à cellules T de l'enfance positif à l'EBV, qui a été reconnu comme lymphome en raison de son évolution clinique agressive. (Tableau V)

Dans la dernière classification OMS 2022, le terme 'trouble lymphoprolifératif hydroa vacciniforme' remplace la dénomination trouble lymphoprolifératif hydroa vacciniforme-like et l'infection chronique active du virus d'Epstein-Barr est aujourd'hui appelée 'maladie chronique active du virus d'Epstein-Barr' (121).

La quasi-totalité de ces maladies dérivées des cellules T/NK sont très agressives, extrêmement difficiles à traiter et ont un mauvais un résultat clinique universellement mauvais (189).

**Tableau 6 : Récapitulation des troubles lymphoprolifératifs des cellules T et NK associés à l'EBV (121,191).**

|                                                             | Site anatomique                                      | EBV (%) | Cellules d'origine     | Caractères morphologiques                                                                  | Pathogénie                                                                                                                             |
|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|---------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Maladie chronique active par EBV, forme systémique.         | Foie, rate, GL, sites extragg                        | 100     | T (59%)<br>NK (41%)    | Pas de changements suggérant une LPD maligne                                               | Inconnu. Prédisposition raciale, réponse immunitaire défaillante à l'EBV                                                               |
| Trouble lymphoprolifératif hydroa vacciniforme              | Peau.                                                | 100     | T (85%)<br>Rarement NK | Vésicules spongiotiques intraépidermiques, infiltrat périvasculaire avec angiodestruction. | Inconnu. Prédisposition raciale, réponse immunitaire défaillante à l'EBV                                                               |
| Allergie sévère à la pique de moustiques.                   | Peau.                                                | 100     | NK                     | Petits lymphocytes réactifs à de grands cellules néoplasiques atypiques                    | Réponse des cellules T CD4+ aux sécrétions des glandes salivaires des moustiques qui réactivent l'infection par l'EBV                  |
| Lymphome systémique à cellules T de l'enfance.              | Foie, rate, GL.                                      | 100     | T CD8> CD4             | Hémophagocytose avec infiltration de cellules T dans le GL, le foie, la rate.              | Inconnu. Prédisposition raciale, réponse immunitaire défaillante à l'EBV                                                               |
| Leucémie agressive à cellules NK.                           | MO, foie, sang périphérique.                         | 95      | NK                     | Hémophagocytose. MO et GL infiltrés par des lymphocytes granulaires Atypiques.             | Inconnu. Prédisposition raciale, réponse immunitaire défaillante à l'EBV. Caryotype complexe                                           |
| Lymphome extraganglionnaire à cellules T/NK, de type nasal. | Cavité nasale, nasopharynx, peau, tube digestif, CNS | 100     | NK<br>rarement T       | Ulcération, coagulation nécrose, angioinvasion. large spectre cytologique.                 | Inconnu. Prédisposition raciale, réponse immunitaire défaillante à l'EBV Altérations cytogénétiques avec del (6)(q21q25) ou i(6)(p10). |
| Lymphome ganglionnaire à cellules T/NK primitive EBV+       | Ganglions lymphatiques                               | 100     | T rarement NK          | GL : infiltration diffuse de cellules pléomorphes, anaplasiques ou de cellules HRS.        | Inconnu. Prédisposition raciale, réponse immunitaire défaillante à l'EBV Altérations cytogénétiques avec pertes fréquentes de 14q11.2. |

### **1.3.1. Définition :**

Le lymphome T systémique de l'enfant positif au virus d'Epstein-Barr (EBV) est une entité très rare qui est potentiellement mortelle chez les enfants et les jeunes adultes. Il se caractérise par une prolifération clonale de cellules T infectées par l'EBV et dotées d'un phénotype cytotoxique activé. Il est répandu en Asie de l'Est et en Amérique latine. La maladie peut survenir peu de temps après une primo-infection aiguë par l'EBV ou dans le cadre d'une infection chronique active par l'EBV et évolue rapidement vers une défaillance multi-viscérale, une septicémie voire le décès, en principe en quelques jours ou semaines.

Différents dénominations ont été utilisées pour décrire cette entité, tels que : trouble lymphoprolifératif à cellules T clonales positif au virus d'Epstein-Barr (EBV) fulminant (192), mononucléose infectieuse fatale (193), lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) fatale associée à l'EBV (194) et infection chronique active grave par l'EBV (195). Et plus récemment, le nom a été modifié de trouble lymphoprolifératif à lymphome dans la révision de l'OMS en 2017 en raison de son évolution clinique rapide et afin de le distinguer clairement de l'infection chronique active à EBV (120).

### **1.3.2. Physiopathologie de l'infection des cellules T par l'EBV :**

Contrairement aux cellules B, les cellules T et NK n'expriment pas le CD21 de surface nécessaire à l'entrée du virus dans les cellules hôtes. On pense qu'un transfert ectopique transitoire de molécules fonctionnelles de la membrane de surface des cellules B vers la surface des cellules T ou NK se produit lors d'une infection aiguë.

Chez les individus normaux, la primo-infection EBV des cellules B provoque une prolifération des cellules B et une réponse robuste des cellules T cytotoxiques qui explique principalement la lymphadénopathie, la splénomégalie et les cellules T CD8-positives atypiques circulantes caractéristiques de la mononucléose infectieuse. L'émergence de cellules T cytotoxiques spécifiques de l'EBV supprime les effets prolifératifs de l'EBV, et le virus persiste dans un état latent dans les lymphocytes B.

Cependant, lorsque les cellules T cytotoxiques spécifiques de l'EBV ne peuvent pas être générées, comme c'est le cas quand les cellules T sont elles-mêmes infectées par le virus, une mononucléose infectieuse grave et mortelle ou une infection chronique active par l'EBV peuvent se développer. Les cellules T positives au virus d'Epstein-Barr peuvent également se développer de manière clonale et évoluer vers un lymphome T.

La maladie chronique active par EBV englobe un large spectre pathologique de proliférations lymphoïdes survenant dans le contexte d'une infection persistante ou récurrente par l'EBV. Elle est définie comme une mononucléose infectieuse chronique et sévère évoluant pendant plus de 6 mois avec des titres d'anticorps élevés dirigés contre les antigènes de l'EBV ou une charge virale élevée dans les tissus affectés, en l'absence d'une condition immunosuppressive sous-jacente (191).

Les troubles lymphoprolifératifs associés à l'infection chronique active par EBV sont souvent caractérisés par une prolifération clonale des cellules T ou NK infectées par l'EBV et peuvent être sous-classées en trois catégories : type T, NK ou B, en fonction de la lignée lymphocytaire touchée et expansée de façon clonale (196,197).

Elle présente un large spectre histomorphologique, allant d'une prolifération polymorphe/polyclonale à une prolifération monomorphe/ monoclonale (lymphome) et qui présente des degrés variables de sévérité clinique en fonction de l'immunité de l'hôte et de la charge virale de l'EBV (180). Lorsque le virus est présent dans les cellules T et qu'elles sont monoclonales, l'entité est connue sous le nom de lymphome T systémique de l'enfant positif au virus d'Epstein-Barr (198). Le lymphome T systémique EBV-positif survenant chez des patients ayant des antécédents de CAEBV-T/NK se développe dans un délai moyen de 35 mois (199).

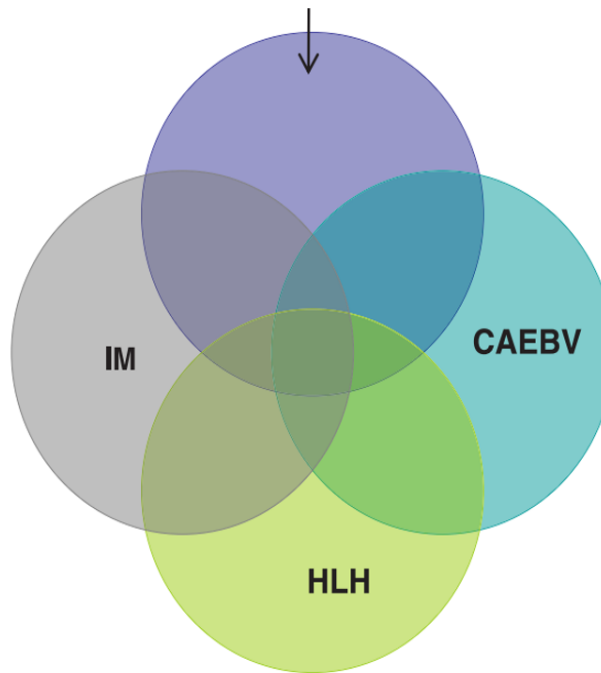
EBV dans les cellules T (CD8 > CD4)

1. Symptômes systémiques
2. Infiltrats polymorphes ou monomorphes
3. Réarrangement monoclonal du gène TCR

***Lymphome T systémique EBV+ de l'enfant.***

L'EBV dans les cellules B

1. Symptômes de la MI
2. Réponse des cellules T polyclonales CD8+
3. Cellules atypiques dans le sang périphérique, lymphadénopathie et splénomégalie.
4. Test sérologique positif



Infection chronique active par l'EBV dans les cellules T, NK ou B

1. Symptômes chroniques de la MI (>6 mois)
2. Infiltrats polymorphes ou monomorphes.
3. Polyclonal ou monoclonal
4. Test sérologique positif ou taux élevé d'ADN viral de l'EBV élevés
5. EBV identifié dans le tissu.

Non dépendant de l'infection par l'EBV

1. Fièvre, splénomégalie, hépatite, cytopénies.
2. Hémophagocytose
3. Diminution de la fonction des cellules NK
4. Ferritine et s/L2Ra élevés, hypertriglycémie, hypofibrinogénémie et hyponatrémie.
5. Mutations de la perforine, de MUNC 13-4 et de STX1, etc.

**Figure 30 : Différenciation des lymphomes T systémiques EBV-positifs de l'enfance des entités communes qui se chevauchent (198).**

### **1.3.3. Épidémiologie :**

Le lymphome T systémique de l'enfance est surtout répandu dans les populations asiatiques (La Chine, le Japon et le Taiwan) suggérant une prédisposition génétique probable à la maladie (200), bien que des cas aient également été signalés en Amérique centrale et en Amérique du Sud, au Mexique, en Europe et aux États-Unis. La maladie survient classiquement dans le contexte d'une primo-infection aiguë ou une infection chronique active par l'EBV. L'âge médian au moment du diagnostic est généralement inférieur à 10 ans (201,202). Cependant, cette entité se manifeste non seulement chez les enfants, mais aussi chez les adolescents et les jeunes adultes. Il n'existe aucun déséquilibre entre les deux sexes.

L'étiologie du lymphome T systémique de l'enfant positif à l'EBV reste inconnue mais l'évolution fulminante de la maladie après une primo-infection par le virus EBV suggère une susceptibilité génétiquement déterminée, peut-être basée sur certains types HLA qui entraînent une réponse anormale à la primo-infection par le virus EBV (203).

### **1.3.4. Diagnostic positif du lymphome T systémique de l'enfant positif à l'EBV :**

#### **1.3.4.1 Diagnostic clinique :**

Le lymphome T systémique EBV-positif de l'enfance est une maladie qui progresse rapidement et met en jeu le pronostic vital du patient.

Des individus auparavant en bonne santé développent des symptômes caractéristiques de la mononucléose infectieuse se manifestant par une fièvre, un malaise général et des symptômes systémiques stimulant un syndrome respiratoire infectieux aigu après une primo-infection par le virus EBV. Dans un délai de 1 à 3 semaines, les patients développent une hépatosplénomégalie, une éruption cutanée et des symptômes traduisant une atteinte du système nerveux central. La lymphadénopathie n'est pas fréquente. La maladie se complique classiquement par un syndrome hémophagocytaire, une coagulopathie, une septicémie ainsi qu'une défaillance multi-viscérale (204).

#### **1.3.4.2 Diagnostic biologique :**

Le diagnostic du lymphome T systémique EBV-positif de l'enfance est particulièrement difficile pour les médecins devant le manque d'information clinique. Il est impératif de faire le diagnostic différentiel entre ce type de lymphome et la lymphohistiocytose hémophagocytaire aiguë associée à l'EBV, qui est considérée comme non maligne (201)

##### ***-Examen anatomopathologique :***

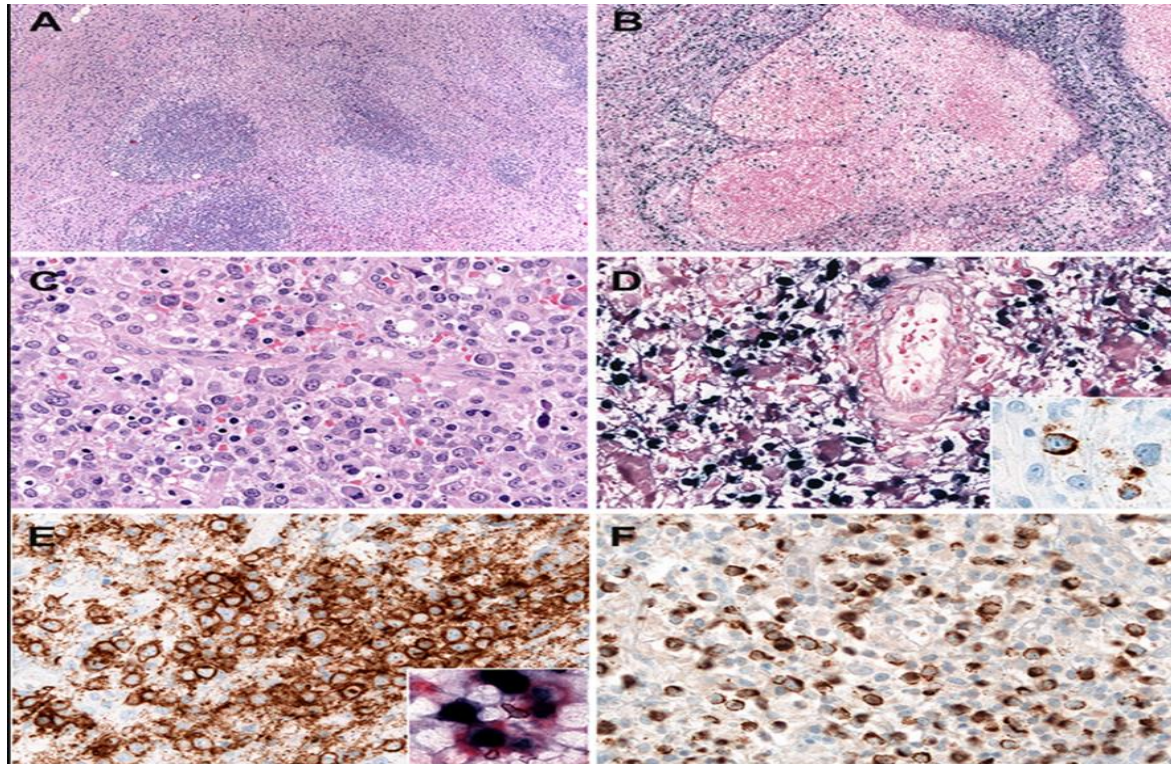
La biopsie-exérèse d'une adénopathie périphérique et la biopsie ostéomédullaire doivent être réalisées.

Le lymphome T systémique EBV-positif de l'enfance se caractérise histologiquement par une infiltration accrue de petites cellules lymphoïdes au noyau volumineux et nucléolé, mêlées à de nombreux macrophages - ceux-ci phagocytent des corps apoptotiques, des hématies et des lymphocytes, témoignant d'une hémophagocytose – associé à une hyperplasie histiocytaire. Il n'y a ni nécrose, ni angiocentrisme. Dans la plupart des cas, les cellules tumorales ne présentent pas ou peu d'atypies cytologiques et peuvent ne pas être distinguées des lymphocytes normaux. Cependant, certains cas présentent des infiltrats lymphoïdes atypiques composés de cellules pléomorphes de taille moyenne à grande avec des mitoses fréquentes. Le foie révèle une infiltration légère à marquée de petits lymphocytes dans la zone portale et sinusoïdale avec cholestase, stéatose et nécrose focale. La rate montre une déplétion de la pulpe blanche avec des infiltrats lymphoïdes sinusoïdaux et nodulaires proéminents. Les ganglions lymphatiques sont généralement sans particularité et leur architecture est préservée en dehors d'une diminution des zones des cellules B et l'expansion des zones paracorticales/interfolliculaires (204).

##### ***-Immunohistochimie :***

Compte tenu de l'absence d'atypie cytologique dans la plupart des cas, l'immunohistochimie est nécessaire pour identifier les cellules T. Les phénotypes typiques les plus courants sont CD2+, CD3+, CD56- et TIA+. Les cas survenant de novo sont souvent CD8+, tandis que ceux qui surviennent dans le cadre d'une infection chronique active par EBV tendent à être CD4+. Les cellules néoplasiques présentent un réarrangement monoclonal des gènes du TCR, et sont systématiquement positives pour EBER dans l'hybridation in situ (206).

Le profil de latence de l'EBV est actuellement décrit comme un profil de latence I/II, avec LMP1 parfois détectable (189).



**Figure 31 : Histologie du lymphome T systémique de l'enfance, positif au virus Epstein-Bar (EBV).**

(A) Ganglion lymphatique dont l'architecture est partiellement préservée, avec des centres germinaux appauvris et une expansion de la zone interfolliculaire (H&E, 50×) ; (B) De nombreuses cellules lymphoïdes de la zone interfolliculaire sont EBV-positives, comme le montre l'hybridation in situ pour le petit ARN codé par l'EBV (EBER) (hybridation in situ 100×) ; (C) Les cellules néoplasiques sont principalement des cellules de taille moyenne à grande avec des noyaux irréguliers (H&E, 400×) ; (D) De nombreuses cellules sont EBER positives (hybridation in situ, 400×). LMP1 est positif, indiquant une latence EBV de type 2 (immunohistochimie 400×) ; (E) Les cellules néoplasiques sont CD8 positives. Les doubles colorations montrent que les cellules CD8-positives (rouge) sont EBER-positives (noir) (Immunohistochimie et hybridation in situ, insert, 400×) (F) TIA1 est positif dans les cellules infiltrantes (204).

#### ***-Autres bilans :***

La charge virale sanguine par PCR est élevée. Les autres examens complémentaires comprennent le dosage de la ferritinémie, des triglycérides et des LDH dont l'élévation évoquerait un syndrome d'activation macrophagique, qui est confirmé sur le médullogramme. On note également une pancytopénie, une fonction hépatique perturbée et une sérologie EBV

souvent anormale, avec des anticorps IgM anti-VCA (antigène de la capsid virale ) faibles ou absents et des titres IgG anti-VCA positifs. La sérologie anormale dans ces cas est trompeuse, ce qui retarde généralement le diagnostic (184,199).

### **1.3.5. Traitement et évolution :**

Le lymphome à cellules T systémique de l'enfance positif au virus d'Epstein-Barr (EBV), n'a pas de traitement de première ligne standard efficace. Des régimes de type CHOP ou des thérapies immunosuppressives sont des options, mais presque tous les patients connaissent une récurrence.

Quelques cas ont été décrits comme répondant à un régime à base de dexaméthasone et d'étoposide suivi d'une greffe de cellules souches allogéniques (régime datant de 2004 pour la lymphohistiocytose hémophagocytaire) (207).

Récemment, l'adoption du schéma SMILE (stéroïde, méthotrexate, ifosfamide, L-asparaginase et étoposide) a également été proposée. Cette chimiothérapie initiale, dont les résultats sont prometteurs, a été potentiellement efficace sur la maladie dans certains cas (208).

Les données sur le traitement des patients réfractaires/rechute et la rareté de la maladie empêchent de tirer des conclusions sur la méthode optimale de traitement. Quelques rapports, cependant, ont noté qu'une intervention rapide avec la transplantation de cellules hématopoïétiques allogéniques a conduit à l'éradication des cellules T clonales et à la guérison de la maladie (207,209). En effet, en raison de la nature agressive de la maladie, les patients qui ne répondent pas aux approches de première ligne connaissent généralement une évolution rapidement fatale (207).

La plupart des patients atteints d'un lymphome T systémique EBV-positif ont une évolution clinique agressive avec un taux de mortalité élevé. Mais l'excellente réponse à l'administration de corticostéroïdes ainsi qu'au régime SMILE suggère que cette entité peut être plus hétérogène en terme de pronostic (208,209). Il convient de signaler également qu'en dépit de l'amélioration du pronostic, une mortalité élevée liée au traitement accompagne souvent la greffe allogénique (206).

Malgré tous ces progrès en matière de prise en charge, le décès du patient est généralement très rapide et survient quelques jours ou semaines après le diagnostic initial.

## 1.4. Autres :

### 1.4.1. Lymphomes B diffus à grandes cellules positifs à l'EBV NOS :

Le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) est le lymphome non hodgkinien (LNH) le plus fréquent chez l'adulte, représentant 31 % de tous les sous-types de lymphomes (210). Le concept de troubles lymphoprolifératifs à cellules B associés à l'EBV sans immunodéficience prédisposante a été décrit pour la première fois en 2003 dans deux études d'Oyama et al, dans lesquelles les patients tendaient à être plus âgés et la maladie était associée à des caractéristiques cliniques agressives avec des résultats cliniques relativement faibles en terme de réponse à la chimiothérapie conventionnelle (211,212).

---

Diffuse large B-cell lymphoma, NOS  
GCB versus ABC/non-GCB  
MYC and BCL2 double expressor  
CD5+  
DLBCL subtypes  
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma  
Primary DLBCL of the central nervous system  
Primary cutaneous DLBCL, leg type  
EBV positive DLBCL, NOS  
Other lymphomas of large B-cells  
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma  
Intravascular large B-cell lymphoma  
DLBCL associated with chronic inflammation  
Lymphomatoid granulomatosis  
ALK-positive LBCL  
Plasmablastic lymphoma  
HHV8+ DLBCL, NOS  
Primary effusion lymphoma  
Borderline cases  
High-grade B-cell lymphoma, with *MYC* and *BCL2* and/or *BCL6* translocations  
High-grade B-cell lymphoma, NOS  
B-cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between DLBCL and classical Hodgkin lymphoma

---

ABC, activated B-cell like; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; GCB, germinal centre B-cell like; HHV8, human herpesvirus 8; NOS, not otherwise specified; WHO, World Health Organization.

**Figure 32 : Mise à jour 2017 de la classification OMS du DLBCL : sous-types et entités associées (213).**

Le lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL) positif au virus d'Epstein Barr, non spécifié autrement (NOS), est une entité clinicopathologique rare, introduite dans la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) de 2008 sous le nom de " DLBCL EBV+ des personnes âgées " éventuellement favorisée par l'immunosénescence sous-jacente. En 2017, après que des cas ont été décrits chez de jeunes patients, la définition a été mise à jour pour devenir "EBV+ DLBCL-NOS " sans restriction d'âge (120). La désignation "NOS" a été ajoutée pour souligner l'exclusion des types plus spécifiques de lymphomes associés à l'EBV (granulomatose lymphomatoïde, lymphome plasmablastique, DLBCL associé à une inflammation chronique et ulcère muco-cutané EBV+) (214).

L'OMS a établi des critères clairs pour le diagnostic du DLBCL-NOS EBV+, à savoir une prolifération lymphatique B clonale EBV+ avec >80% des cellules malignes exprimant le microARN codé par l'EBV (EBER) chez un patient sans immunodéficience prédisposante documentée.

Parmi les DLBCL, la prévalence des DLBCL-NOS EBV+ est faible dans les pays occidentaux (4,1 % à 5,8 %) (215,216), et légèrement plus élevée dans les pays d'Asie et d'Amérique latine (4,7 % à 28 %) (217,218), et une seule étude a rapporté 7 % des cas en Afrique du Sud (219). Les différences dans la prévalence de l'EBV dans le DLBCL parmi les différentes populations pourraient être associées à plusieurs facteurs en rapport avec l'épidémiologie de la primo-infection par l'EBV, tels que la région géographique, la race/ethnie et le statut socio-économique (Chapitre I ). Une légère prédominance masculine a été notée (220).

L'hypothèse de l'immunosénescence liée à l'âge ne peut pas expliquer entièrement le fait que les DLBCL EBV-positifs peuvent également apparaître chez des patients jeunes. Les altérations du microenvironnement immunitaire peuvent jouer un rôle crucial dans les DLBCL EBV-positifs, quel que soit l'âge. Une réponse immunitaire inefficace des cellules T et un environnement immunitaire tolérogène anormal sont des causes possibles de DLBCL EBV-positif. La latence II est définie par l'expression de EBNA1, LMP1, LMP2A et EBER et est observée dans la plupart des DLBCL EBV-positifs. LMP-1 est exprimée dans les 2/3 des cas et EBNA-2 dans les 1/3 des cas. Le profilage de l'expression génétique montre que le DLBCL EBV+, NOS, est moléculairement distinct des DLBCL EBV négatifs. Un réarrangement clonal du gène de l'immunoglobuline est observé dans environ 60 % des cas (221).

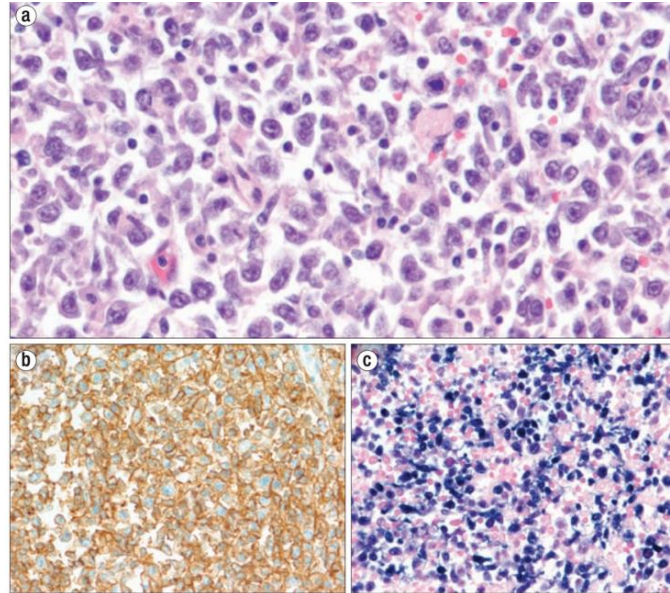
Sur le plan clinique, l'atteinte ganglionnaire est la plus fréquente mais les patients ont tendance à présenter également des lésions extraganglionnaires ; le tractus gastro-intestinal, la peau et la moelle osseuse étant les sites les plus souvent touchés.

Selon l'étude d'Oyama et al., qui portait sur les caractéristiques et les différences entre les groupes DLBCL EBV-positif et DLBCL EBV-négatif, le groupe DLBCL EBV-positif présentait une fréquence plus élevée de symptômes B, un taux élevé de LDH sérique et une atteinte extraganglionnaire. L'incidence de l'atteinte cutanée était significativement plus élevée dans le groupe EBV-positif que dans le groupe EBV-négatif. Les titres d'anticorps sériques anti-EBV étaient également significativement plus élevés dans le groupe DLBCL EBV-positif. Les résultats radiologiques par le scanner dans le groupe DLBCL EBV-positif ont montré une fréquence plus élevée de nécrose ganglionnaire et extraganglionnaire par rapport au groupe DLBCL EBV-négatif. La charge moyenne en ADN EBV était de 708 copies/ $\mu$ g, et elle était significativement plus élevée chez les patients EBER-positifs que chez les patients EBER-négatifs. L'ADN de l'EBV a également été détecté chez jusqu'à 72% des patients EBER-négatifs (222).

Morphologiquement, le DLBCL NOS EBV+ consiste généralement en un mélange de centroblastes -grandes cellules avec un noyau central ovale, une chromatine finement dispersée, de multiples petits nucléoles parfois adjacents à la membrane nucléaire, et un bord modéré de cytoplasme basophile- et d'immunoblastes présentant un noyau légèrement excentrique, un ou plusieurs nucléoles proéminents et un bord assez large de cytoplasme basophile avec une zone de Golgi plus ou moins prononcée (223). Les cellules tumorales prolifèrent de manière diffuse, c'est pourquoi on parle de lymphome à grandes cellules B "diffus" (222).

Le ganglion lymphatique est atteint dans 70%. Son architecture est effacée et consiste en une population uniforme de grandes cellules avec une nécrose étendue, des mitoses et des apoptoses fréquentes. Si la composante réactionnelle (petits lymphocytes, plasmocytes ou histiocytes) est minime ou inexistante, la maladie est classée comme étant monomorphe, et à contrario comme polymorphe si un composant réactionnel est présent (220).

Le profil immunohistochimique est généralement positif pour les marqueurs des cellules B CD20, CD19, CD79a et PAX-5. CD10 et BCL6 sont généralement négatifs, tandis que MUM1 est souvent positif. L'hybridation in situ pour EBER est positive et est considérée comme le test le plus important pour le diagnostic, avec une sensibilité élevée (220).



**Figure 33 : ganglions lymphatiques ME. (a) grandes cellules lymphoïdes avec des noyaux vésiculaires irréguliers et des nucléoles proéminents, H&E ×400 (b) Lignée de cellules B démontrée par une coloration CD20 positive diffuse, ×200. (c) Implication du virus d'Epstein-Barr démontrée par une hybridation in situ pour EBER, ×200 (220).**

En matière de prise en charge thérapeutique de la maladie, la combinaison de l'anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, le rituximab, à une chimiothérapie à base d'anthracycline a clairement amélioré les résultats en termes de survie chez les patients atteints de DLBCL dans différents contextes cliniques. La réponse à la chimiothérapie combinée semble moindre dans les DLBCL EBV positifs que dans les DLBCL EBV négatifs.

Le taux de réponse global au cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (CHOP) de 30 à 80% (224).

Ainsi, il n'existe pas d'approche standard pour le DLBCL EBV+ et les options de traitement sont généralement en accord avec les stratégies actuelles pour le DLBCL de novo.

De nouvelles thérapies qui s'attaqueront à la réplication virale, ciblant des voies spécifiques dans la maladie et améliorant/modulant de la sorte la réponse immunitaire médiée contre l'EBV sont le sujet de plusieurs études et semblent prometteuses en terme de traitement de cette maladie. Étant donné que les thérapies antivirales typiques ne sont pas efficaces pour éradiquer l'EBV des cellules B transformées, l'induction du virus dans une phase lytique pourrait conduire à une exposition plus efficace à la thérapie antivirale (224).

#### **1.4.2. Lymphomes T/NK extra ganglionnaire, de type nasal :**

Le lymphome extraganglionnaire à cellules T et natural killer, de type nasal (ENKTL-NT) est un sous-type rare et très agressif de lymphome non hodgkinien.

En 1897, McBride avait décrit lésions ulcéraires nécrosantes et destructrices de nature inconnue, affectant la face moyenne, le nez et/ou les voies respiratoires supérieures sous le nom de lésions prolifératives ulcéronécrotiques des voies aériennes supérieures. D'autres termes tels que le granulome léthal de la ligne médiane et la réticulose polymorphe ont été appliqués, bien que toutes ces désignations aient été considérées comme simplement cliniques et descriptifs. Avec le développement des méthodes cytogénétiques et moléculaires, cette entité a été caractérisée comme un lymphome nasal à cellules T par Ihshii et al. en 1982. Par la suite, le terme de lymphome angiocentrique a été proposé en raison du schéma de croissance histologique caractéristique des cellules lymphoïdes atypiques, et a été reconnu par le Revised European-American Lymphoma (REAL). Enfin, en 1996, le terme lymphome extraganglionnaire à cellules NK/T de type nasal (ENKTCL-NT) a été proposé et a ensuite été inclus dans la classification des lymphomes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 2001 et maintenu dans la révision de 2017 (225). Mais le lymphome extraganglionnaire à cellules NK/T (ENKTL) n'aura plus le qualificatif "de type nasal" dans la 5ème édition de la classification OMS 2022, conformément à la présentation reconnue de cette maladie dans divers sites extraganglionnaires 13/03/2023 14:35:00.

Il existe une nette différence régionale dans la prévalence des ENKTL-NT, aujourd'hui appelés ENKTL. En Asie et en Amérique du Sud, ils représentent 3 à 10% des lymphomes non hodgkiniens, alors qu'ils représentent moins de 1% dans les pays occidentaux. En outre, aux États-Unis, on estime qu'ils représentent environ 1 à 2% de tous les lymphomes à cellules T/NK

et environ 0,2% de tous les lymphomes non hodgkiniens.

La raison derrière cette différence peut être expliquée par une différence de race. La race mongoloïde, qui est populaire en Asie et en Amérique du Sud, pourrait posséder le gène de susceptibilité des ENKTL bien qu'il ne soit encore découvert. Une autre explication de cette différence pourrait être une relation avec l'EBV ; l'existence de souches ou de variantes spécifiques d'EBV qui infectent sélectivement les cellules NK/T et restent dans les cellules en échappant au contrôle immunitaire peut être à l'origine des variations de la distribution géographique.

Des facteurs environnementaux peuvent également être impliqués, en particulier le statut socio-économique et l'exposition professionnelle aux pesticides et aux solvants chimiques qui augmentent l'incidence des ENKTL.

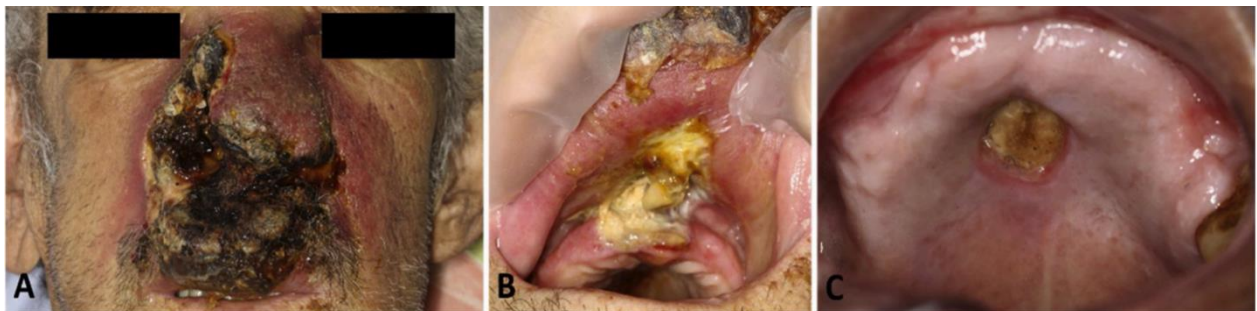
La plupart des patients atteints sont des adultes, avec un âge médian de 46 à 60 ans mais pouvant varier de 9 à 89 ans. Les ENKTCL-NT sont plus fréquents chez les hommes, représentant 55-78 % des cas dans la plupart des études. Rarement, elle peut affecter les enfants et les adolescents. La plupart des cas rapportés proviennent de la Chine, du Japon et du Guatemala (226,227)

L'angiotropisme, la destruction vasculaire hyaline, la nécrose importante, le phénotype cytotoxique ainsi que l'association avec le virus d'Epstein-Barr (EBV) dans 100 % des cas sont les principales caractéristiques de la maladie. Elle est fréquemment rencontrée chez les sujets adultes et touche surtout les voies aérodigestives supérieures, principalement la cavité nasale, puis le nasopharynx, les sinus paranasaux et le palais. Cependant, environ 20 % des cas se produisent dans des sites extranasaux, notamment la peau, le tractus gastro-intestinal, les tissus mous et les testicules (225).

Le diagnostic peut être difficile, en particulier dans les régions non endémiques et chez les enfants, puisque sa présentation clinique peut être confondue avec des processus inflammatoires.

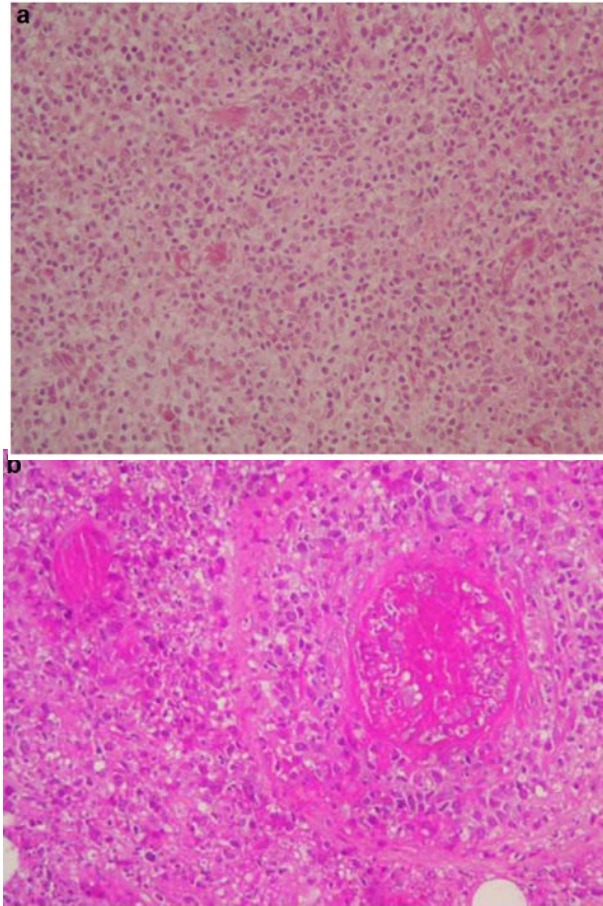
Les observations macroscopiques du lymphome mettent en évidence des ulcérations progressives et persistantes ainsi que des lésions granulomateuses nécrotiques touchant les tissus de la face moyenne, en particulier la cavité nasale, le palais et le nasopharynx. Typiquement, la lésion apparaît comme une masse invasive dans la région nasale, avec un œdème périphérique et une nécrose. Non traitée, la lésion érode le palais dur, pour finalement aboutir à une communication entre les cavités nasales et cavités buccales, donnant un aspect typique de l'ancienne description du granulome léthal de la ligne médiane (228).

L'obstruction nasale et/ou la rhinorrhée avec parfois des épistaxis sont les symptômes les plus fréquents au moment du diagnostic. En plus, une fièvre prolongée et une perte de poids sont souvent observés. Le délai entre l'apparition des symptômes et le diagnostic peut varier de 2 mois à un an, avec une moyenne de 4,8 mois. Au moment du diagnostic, la plupart des patients ont été classés comme étant à un stade précoce selon la stadification d'Ann Arbor (stade I à II). Cependant, la dissémination à des organes distincts tels que la moelle osseuse et le tractus gastro-intestinal et le développement d'un syndrome hémophagocytaire (SHP) conduisent rapidement à une issue fatale (225).



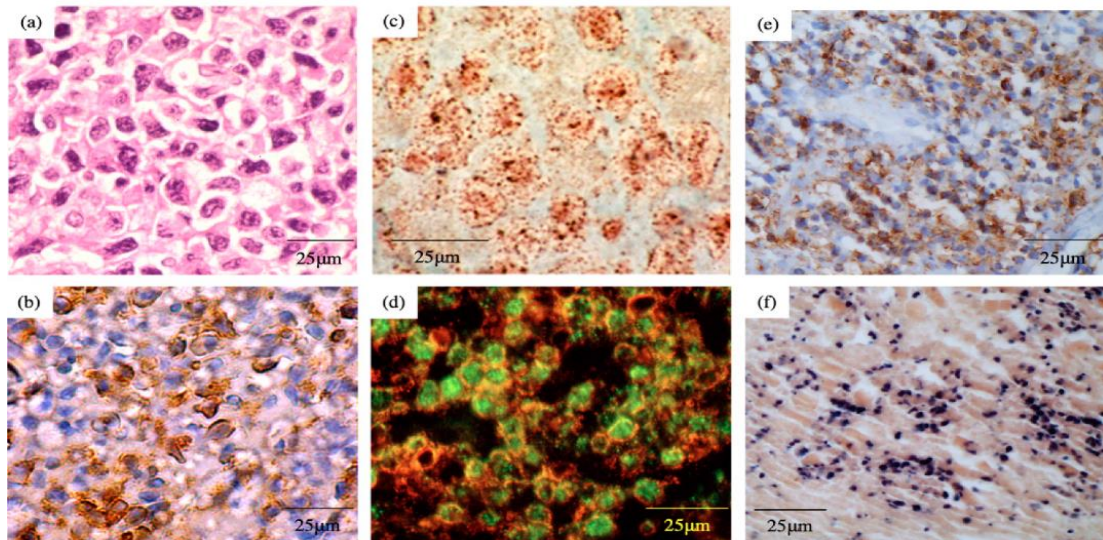
**Figure 34 : Présentation clinique de ENKTL-NT. A, B : Un homme de 60 ans, présentant une lésion nécrotique étendue de la ligne médiane, entourée d'œdème et d'érythème à l'origine d'une destruction sévère de la face moyenne (A) et des structures orales telles que la crête alvéolaire, la muqueuse vestibulaire et labiale (B). C : Un homme de 54 ans présentant des ulcères nécrotiques au niveau du palais et la crête alvéolaire postéro-supérieure, comme unique signe de la maladie (225).**

Histologiquement, on note une infiltration diffuse de cellules lymphomateuses pléomorphes, de taille moyenne à grande à cytoplasme clair. Les cellules tumorales sont parfois disposées en manchons périvasculaires "angiocentriques" détruisant la paroi du vaisseau "angiodestructeur" avec des suffusions hémorragiques et une nécrose tumorale (229).



**Figure 35 : a. Grandes cellules lymphomateuses avec cytoplasme clair (HE × 10).b. Cellules tumorales détruisant les parois des vaisseaux (HE × 25) (229).**

Les cellules du lymphome expriment des marqueurs de cellules T, comme le CD3 cytoplasmique, ainsi que le marqueur de cellules NK CD56. La perforine, le ligand de Fas et la molécule d'adhésion intercellulaire 1 (ICAM-1) sont également exprimés dans les cellules ENKTL (230). La glycoprotéine P est fréquemment exprimée et parmi les molécules de surface qui sont ciblées par les agents disponibles, CD38 est exprimé chez la majorité des patients atteints d'ENKTL. Les cellules sont généralement négatives pour CD3, CD4 et CD5 de surface (230,231).



**Figure 36 : Résultats immunohistochimiques d'un lymphome extraganglionnaire à cellules NK/T (a) Coloration à l'hématoxyline et à l'éosine ; (b) Coloration immunohistochimique de CD56 ; (c) Hybridation in situ de l'ADN de l'EBV ; (d) Double coloration fluorescente de CD2 (rouge) et de l'antigène nucléaire codé par l'EBV (EBNA) 1 (vert) ; (e) Coloration immunohistochimique de la protéine de membrane latente (LMP) 1 codée par l'EBV ; (f) Hybridation in situ (EBER) 1 codée par l'EBV (230).**

Les méthodes d'imagerie conventionnelle, dont le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fournissent des informations utiles sur l'étendue locale de la tumeur.

Le scanner est plus sensible sur les lésions osseuses tandis que l'IRM est plus efficace sur les lésions des tissus mous. Bien que ces deux techniques soient acceptables pour les lésions nasales, elles ne sont pas assez sensibles pour détecter des métastases systémiques subcliniques (232). La TEP est désormais considéré comme une modalité d'imagerie standard pour ce lymphome.

L'évaluation initiale d'un patient nouvellement diagnostiqué inclut un profil hématologique et de biochimie sérique standard, une TEP et la quantification de l'ADN EBV dans le plasma. Cependant, techniquement, ce test n'a pas été standardisé. Une biopsie de la moelle osseuse doit être également réalisée. La preuve morphologique de l'infiltration de la moelle est souvent subtile, une hybridation in situ doit être effectuée afin de détecter les cellules à ARN codé par l'EBV EBER+ ( indicateurs d'une infiltration de la moelle osseuse ) (233).

Au cours de la dernière décennie, des progrès considérables ont été obtenus dans le traitement des lymphomes à cellules NK/T. Traditionnellement, la radiothérapie (RT) était considérée comme la modalité de traitement la plus efficace. Les schémas thérapeutiques contenant des anthracyclines comme le CHOP, conçus pour les lymphomes agressifs à cellules B, étaient utilisés pour les patients présentant une maladie disséminée. Cependant, il est maintenant largement reconnu que la RT seule est insuffisante même pour les maladies de stade I/II, parce que le taux de rechute, surtout par voie systémique, peut atteindre 30-40%. Aujourd'hui, il est communément admis que la chimiothérapie et la RT combinées constituent le traitement de référence pour les lymphomes à cellules NK/T au stade précoce. Cependant, des controverses subsistent toujours concernant les schémas chimiothérapeutiques optimaux et les séquences de la RT et de la chimiothérapie. La chimiothérapie à base de L-asparaginase est actuellement le traitement recommandé dans la maladie de stade avancé III/IV, la chimiothérapie SMILE comprend la L-asparaginase, deux agents non-MDR (méthotrexate et ifosfamide), l'étoposide et la dexaméthasone et est donc considérée comme le régime standard chez cette population.

Les régimes chimiothérapeutiques pour les ENKTL nouvellement diagnostiqués à un stade avancé, tels que SMILE, sont applicables au traitement des ENKTL récidivants/réfractaire. La thérapie par inhibiteurs de points de contrôle immunitaire s'est récemment révélée très prometteuse pour les maladies récidivantes ou réfractaires. Les recommandations actuelles favorisent l'utilisation de la HSCT autologue comme traitement de consolidation de première ligne pour les ENKTL disséminés (228,231) .

Le pronostic des patients atteints d'ENKTL a été amélioré par l'introduction de thérapies ne contenant pas d'anthracycline, mais plus d'un tiers des patients voient leur maladie progresser. De nouvelles thérapies émergentes, dont l'utilisation d'inhibiteurs de points de contrôle sont en cours d'étude et s'annoncent prometteuses en terme de traitement (231). L'immunothérapie ciblant les LMP pourrait servir de modalité thérapeutique alternative contre la maladie. Comme les tumeurs malignes liées à l'EBV expriment des antigènes viraux non reconnus par les cellules immunitaires, un vaccin peptidique est une thérapie potentielle pour les ENKTL (230).

### **1.4.3. Lymphomes angio-immunoblastiques :**

Le lymphome T angio-immunoblastique est le sous-type de lymphome périphérique à cellules T (PTCL) le plus fréquent et qui présente des caractéristiques clinicopathologiques et génétiques uniques. Auparavant, il était considéré comme un processus immunoréactif et plusieurs noms descriptifs étaient utilisés (lymphadénopathie immunoblastique, lymphadénopathie angio-immunoblastique avec dysprotéinémie, lymphogranulomatose X), jusqu'à ce que l'identification de réarrangements clonaux du récepteur des cellules T (TCR) et des anomalies cytogénétiques récurrente conduise, dès 1980, à la reconnaissance de cette pathologie comme un lymphome malin non hodgkinien (LNH). Le lymphome T angio-immunoblastique se compose de deux éléments : les cellules tumorales du lymphome, qui possèdent un phénotype de cellules auxiliaires folliculaires T (TFH), et un microenvironnement tumoral périphérique étendu, qui renferme différents types de cellules réactionnelles, y compris des cellules B.

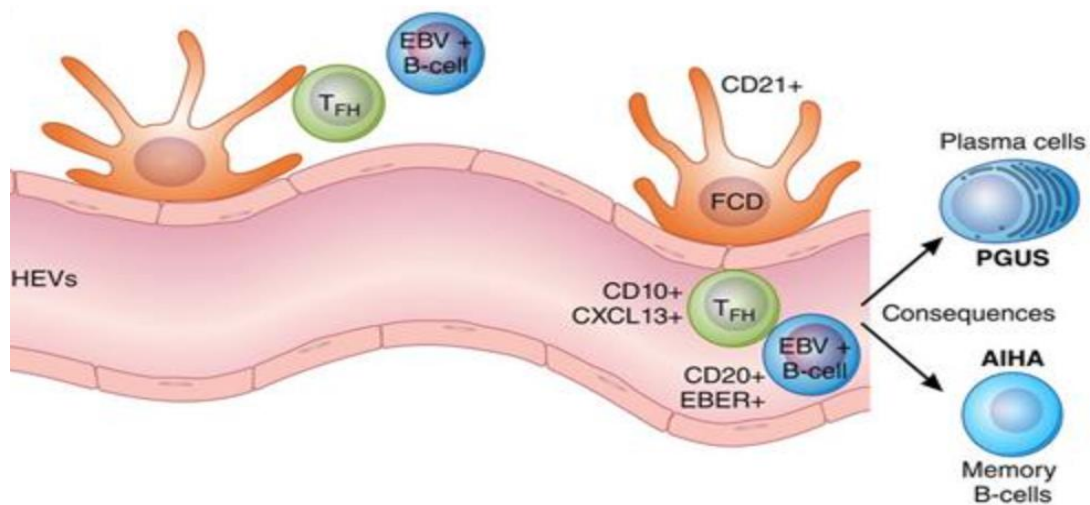
Dans la 5ème édition de la classification OMS 2022, une terminologie commune de la famille des lymphomes à cellules auxiliaires T folliculaires ganglionnaires (nTFHL) a été introduite. En conséquence, l'entité est désormais nommée nTFHL de type angio-immunoblastique (nTFHL-AI) (121).

La pathogenèse de ce type de lymphome n'est pas entièrement comprise. Le diagnostic est précédé souvent de réactions allergiques, d'une infection et/ou une exposition à des médicaments, en particulier des antibiotiques. Toutes ces éléments sont plus susceptibles d'être des conséquences d'un dérèglement immunitaire grave que des facteurs de risque potentiels (234).

Certains rapports suggèrent que cette entité pourrait être liée à des infections virales, comme le virus d'Epstein-Barr (EBV). Une virémie EBV élevée au moment de la présentation a été associée dans certains rapports à une moins bonne réponse, à une progression de la maladie ou à une évolution vers un lymphome à cellules B agressif. L'EBV peut, à travers la modulation des cytokines, des chimiokines et des récepteurs membranaires, jouer un rôle dans le développement du microenvironnement tumoral, favorisant potentiellement la progression de la maladie. De plus, on a constaté que des charges virales EBV plus élevées dans les tissus sont en corrélation avec la progression des modèles histologiques et avec la clonalité des cellules B

(235).

La cellule d'origine des lymphomes T angio-immunoblastiques est la cellule T auxiliaire folliculaire (TFH). Cela a été concrètement prouvé par une analyse moléculaire notant la similitude génétique entre les cellules TFH et les cellules tumorales. On suppose que les cellules TFH néoplasiques jouent un rôle dans l'initiation et le développement des LAT par la dérégulation des cytokines, telles que l'interleukine 21 (IL-21), l'IL-4 et la CXCL13, sécrétées par les cellules TFH qui jouent un rôle important dans les interactions et l'activation des cellules du centre germinal (236).



**Figure 37 : Illustration des composants cellulaires du microenvironnement et de l'immunophénotype dans le LTAI, notamment les cellules B EBV+ et les TFH. L'activation des cellules B entraîne les conséquences courantes de l'anémie hémolytique auto-immune (AIHA) et de l'hypergammaglobulinémie (PGUS) (237).**

Sur plus de quatre décennies d'études, l'incidence du lymphome T angio-immunoblastique semble avoir peu changé. La maladie touche des sujets d'âge avancé, l'âge médian du diagnostic étant de 65 ans, sans prédisposition notable pour le sexe. Il est considéré comme l'un des types spécifiques de lymphome à cellules T les plus courants dans les pays occidentaux, il représente 15 à 20 % de tous les cas de lymphomes à cellules T périphériques dans le monde. Il est plus fréquent en Europe, où il représente 28,7 % des cas de PTCL et de lymphomes à cellules T et NK et est moins fréquent en Asie (17,9%) et en Amérique du Nord (16,0%). L'existence d'une véritable prédisposition raciale n'est pas claire (235).

Le lymphome T angio-immunoblastique se présente généralement à un stade avancé III à IV selon la classification Ann Arbor, le plus souvent sous forme d'un tableau aigu ou subaigu, associant des polyadénopathies, des signes généraux et une hépatosplénomégalie, une éruption cutanée qui constitue l'atteinte extraganglionnaire la plus courante se manifestant par un prurit ou des éruptions morbilliformes ou maculopapuleuses, parfois transitoires, prédominant au niveau du tronc ou généralisées et/ou un épanchement pleural ou péritonéal. Les adénopathies sont presque constantes et peuvent concerner la totalité des aires ganglionnaires superficielles et profondes. Elles sont associées à des signes généraux (fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement) chez plus de 68 % des patients et à une splénomégalie et/ou à une hépatomégalie dans plus de la moitié des cas. Un prurit est rapporté dans 6 à 32 % des cas, isolé ou associé à une éruption. D'autres manifestations (ORL, neurologiques, rhumatologiques, pulmonaires et rénales entre autres), parfois inaugurales, peuvent être rapportées. Près de la moitié des patients se présente avec une maladie disséminée d'emblée.

L'atteinte de la moelle osseuse est observée chez jusqu'à 70 % des patients et tend à être corrélée à un taux de mortalité élevé. Le délai entre les premiers symptômes de la maladie et le diagnostic histologique est souvent important (de 1 à plusieurs mois) (238) (236).

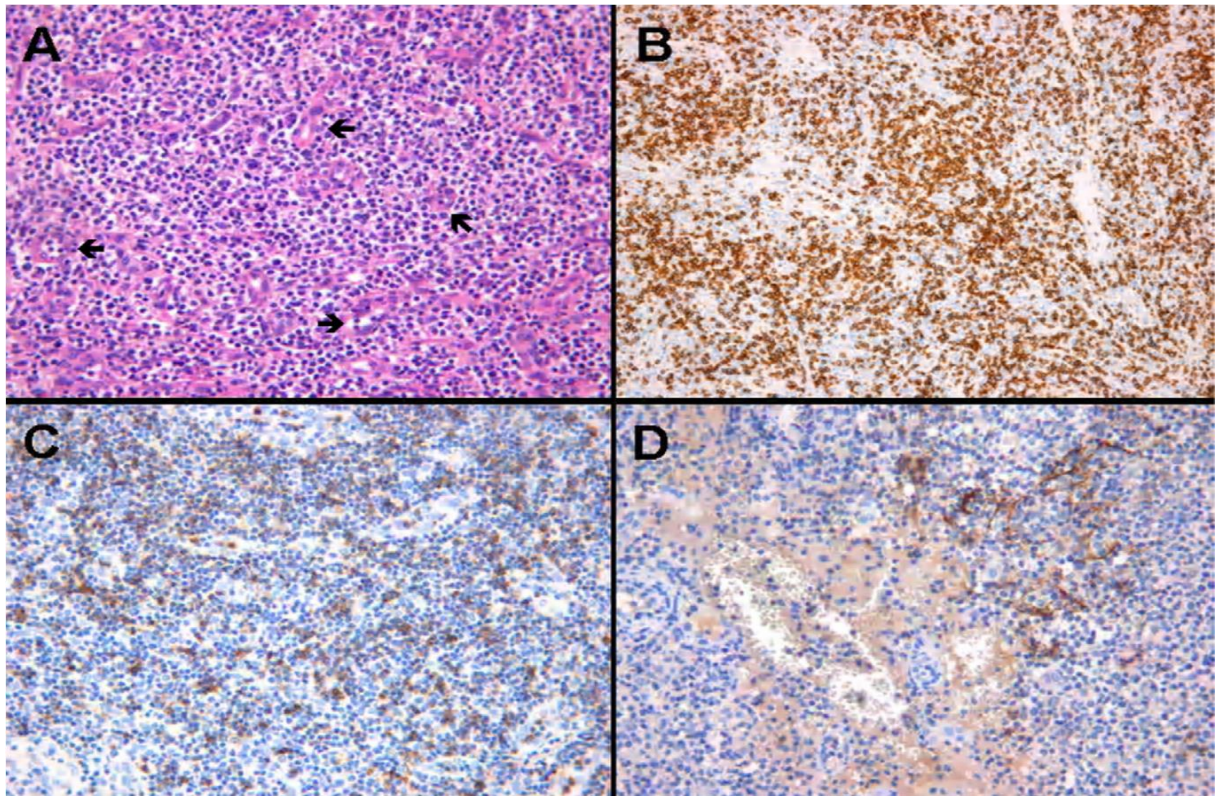


**Figure 38 : Manifestations cutanées d'un lymphome T angio-immunoblastique (239,240).**

Le diagnostic est établi sur la biopsie du tissu impliqué (ganglion lymphatique ou lésion cutanée dans certains cas). L'analyse moléculaire est facultative car aucune des altérations moléculaires connue ne dicte la prise en charge thérapeutique à l'heure actuelle.

Sur le plan histologique, le lymphome est caractérisé par une disparition partielle ou complète de l'architecture ganglionnaire et présente un infiltrat cellulaire polymorphe et diffus qui comprend une proportion variable de lymphocytes T néoplasiques de taille moyenne avec un cytoplasme clair abondant. Dans le microenvironnement tumoral, ces cellules tumorales sont mêlées à des cellules réactionnelles telles que des petits lymphocytes, des histiocytes, des cellules épithélioïdes, des immunoblastes, des éosinophiles et/ou des plasmocytes. Une hyperplasie des veinules post-capillaires et une prolifération périvasculaire des cellules folliculaires dendritiques sont des éléments spécifiques en faveur du diagnostic (241). De grands lymphocytes B, souvent infectés par le virus d'Epstein-Barr (EBV), peuvent également être présents et imitent morphologiquement les cellules Reed-Sternberg du lymphome hodgkinien. Similairement au lymphome de Hodgkin, les cellules tumorales du lymphome T angio-immunoblastique sont minoritaires, ne comptant que de 10 % de la totalité des cellules. Ainsi, le microenvironnement tumoral joue probablement un rôle important dans la biologie de cette hémopathie maligne, un rôle qui n'a pas encore été entièrement exploré (242). La présence de cellules T aberrantes peut être détectée par cytométrie en flux.

L'immunohistochimie est primordiale au diagnostic et permet de confirmer la nature T CD3+ CD4+ de la population tumorale, B CD20+ et CD30+ des immunoblastes et CD21+ des cellules dendritiques folliculaires. Les cellules tumorales expriment également, de manière aberrante, le marqueur CD10. Ceci est très évocateur du diagnostic. Les EBER, qui témoignent d'une infection à EBV, sont mis en évidence par hybridation in situ dans la plupart des cas (238).



**Figure 39 : Lymphome T angio-immunoblastique. (A) Des vaisseaux sanguins proéminents sont évidents parmi les cellules lymphoïdes (flèches). (B) L'immunomarquage CD4 met en évidence les cellules néoplasiques autour des vaisseaux sanguins arborescents. (C) Un nombre important de cellules CD10+ interfolliculaires est détecté dans le contexte de l'infiltrat néoplasique. (D) Un réseau de cellules dendritiques CD21+ s'étendant à partir des vaisseaux (234).**

Sur le plan biologique, on note principalement une hypergammaglobulinémie polyclonale, anémie (souvent hémolytique avec test de Coombs direct positif) (figure 38) parfois associée à la présence d'une immunoglobuline sérique monoclonale (bêta-2-microglobuline) et la détection de marqueurs auto-immuns, tels que le facteur rhumatoïde, le facteur de croissance, les complexes immuns circulants ainsi que les anticorps anti-muscle lisse et antinucléaires. Une éosinophilie importante et un taux sérique élevé de LDH sont également détectés, une leucocytose avec lymphocytose dans le sang périphérique est rare. Une insuffisance rénale ou une cholestase hépatique, peuvent être observées et un syndrome inflammatoire est présent dans plus de la moitié des cas (234,238).

La TEP au 18F-fluorodésoxyglucose (FDG) n'est pas obligatoire dans ce contexte mais il est

capable de modifier le stade de la maladie chez près de 5 % des patients au moment du diagnostic, par rapport à la tomodensitométrie sans pour autant modifier la conduite à tenir (243).

Chez la plupart des patients, l'objectif initial du traitement est curatif. La polychimiothérapie de type CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone) a été le traitement de première ligne mais malgré des taux de réponse assez favorables au CHOP, les résultats à long terme sont généralement médiocres en raison des taux de rechute élevés. La radiothérapie n'a généralement pas de place (236) (238).

Les tentatives d'amélioration du traitement de première ligne ont inclus l'ajout d'agents actifs supplémentaires au traitement de fond CHOP et la consolidation de l'induction avec une autogreffe de moelle osseuse. Pour les patients jeunes et en bonne santé, CHOP plus étoposide (EPOCH) est souvent utilisé comme induction pour les lymphomes T périphériques.

L'approche du traitement des patients atteints d'une maladie récidivante ou réfractaire dépend des comorbidités, de l'âge et de l'objectif thérapeutique global chez ces patients. Pour les patients jeunes et en bonne santé, la transplantation de cellules souches allogéniques offre une chance de guérison et constitue donc l'objectif du traitement chez de nombreux patients, à condition qu'ils puissent obtenir un bon contrôle de la maladie avant la greffe (236).

L'évolution clinique est agressive et les résultats avec la chimiothérapie conventionnelle sont insatisfaisants. Bien qu'environ deux tiers des patients puissent atteindre une rémission complète, la survie médiane est inférieure à 3 ans et seuls 10 à 30 % des patients sont encore en vie 5 ans après le diagnostic. Les patients succombent souvent à des complications infectieuses. En outre, les patients atteints risquent de développer des lymphomes à cellules B, en particulier des lymphomes diffus à grandes cellules B, et moins fréquemment un lymphome de Hodgkin classique ou un plasmocytome (236).

## **2. Lymphoproliférations EBV+ avec déficit immunitaire acquis :**

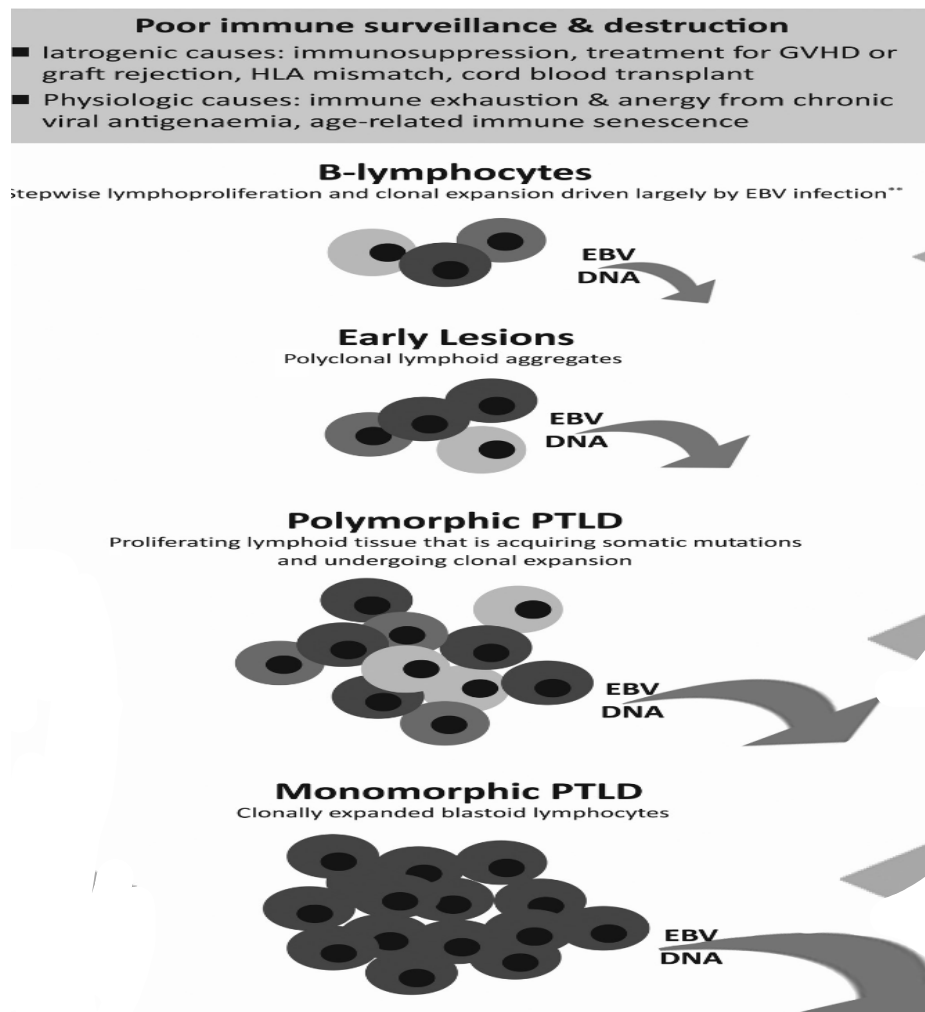
### **2.1. Syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation :**

Les troubles lymphoprolifératifs post-transplantation (SLPT) englobent un groupe hétérogène d'affections malignes survenant après une transplantation d'organe solide ou une transplantation de cellules souches hématopoïétiques et font partie des complications les plus redoutées de celles-ci puisqu'ils sont à l'origine d'une mortalité élevée si les approches de gestion préventive ou thérapeutique ne sont pas mises en œuvre rapidement. Ils se développent à la suite d'une prolifération non contrôlée des cellules B due à une surveillance immunologique réduite. Ils sont souvent, mais pas toujours, associés à l'infection des cellules B par le virus d'Epstein-Barr (EBV) soit par : (1) une réactivation virale post-transplantation ; ou (2) une primo-infection par l'EBV, par le biais de l'organe greffé ou suite à une exposition environnementale, suivie d'une réponse inadéquate des cellules T (244,245).

La majorité des cas de SLPT (> 85 %) sont généralement observés au cours de la première année post-transplantation. En revanche, les SLPT résultant d'une prolifération des lymphocytes T est beaucoup moins fréquente et est généralement négative pour l'EBV, surviennent après une longue période de latence post-transplantation et sont associées à une évolution plus agressive et à un mauvais pronostic. Le degré de la charge immunosuppressive cumulative joue un rôle crucial dans l'évolution du SLPT. Les lymphomes représentent 21 % de toutes les tumeurs malignes chez les receveurs de SOT, contre 4 % et 5 % chez les individus immunocompétents, respectivement chez les hommes et les femmes. Le pilier du traitement primaire est la réduction de l'immunosuppression et l'arrêt complet des médicaments immunosuppresseurs peut être nécessaire pour freiner la progression de la maladie. Cependant, cela n'est pas toujours possible compte tenu du risque de perte ou de dysfonctionnement du greffon, notamment dans les cas de transplantation d'organes vitaux, comme la transplantation cardiaque. Dans ce contexte, diverses options thérapeutiques ont été proposées, notamment la chimiothérapie, l'immunothérapie, la radiothérapie et certains nouveaux traitements dont les résultats varient.

### **2.1.1. Physiopathologie :**

L'immunosuppression thérapeutique acquise après HSCT ou SOT entraîne une réduction de la surveillance cytotoxique T dirigée contre les lymphocytes B infectés par l'EBV. L'équilibre entre la réplication virale et l'élimination des défenses immunitaires des lymphocytes B infectés est perturbé et les lymphocytes B infectés de manière latente par l'EBV peuvent persister dans un environnement de centre germinatif propice à l'hypermutation somatique des proto-oncogènes, à l'altération de l'expression de BCL6 et MYC, à l'activation du NF- $\kappa$ B, PI3K/AKT/mTOR et BCL2, entraînant finalement une lymphoprolifération et une progression des lésions précoces vers les SLPT polymorphes et SLPT monomorphes à expansion clonale. Ces mutations, associées à une expression accrue des antigènes viraux latents EBNA et LMP, déclenchent le développement du syndrome lymphoprolifératif post-transplantation associé à l'EBV. Ainsi, l'infection à EBV mal maîtrisée par le système immunitaire est un facteur majeur d'émergence du SLPT, mais cet événement, très fréquent chez les personnes transplantées, ne suffit pas puisque des facteurs supplémentaires sont nécessaires pour que cette lymphoprolifération se produise, encore mal élucidées. Le terrain génétique, l'implication de l'inflammation chronique liée aux transplantations et les caractéristiques des traitements immunosuppresseurs sont des cofacteurs qui influent probablement sur le développement des SLPT. Au cours de l'évolution progressive des agrégats lymphoïdes vers la forme monomorphe, l'ADN de l'EBV est de plus en plus excrété et peut être détecté dans le sang périphérique quelques jours ou semaines avant l'apparition du SLPT proprement dit (1,245).



**Figure 40 : Pathogenèse des SLPT : les grandes flèches indiquent la quantité de l'ADN EBV excrété à chaque étape (245).**

Les facteurs de risque du développement d'un SLPT précoce (<12 mois après la transplantation) et tardive ( $\geq 12$  mois après la transplantation) chez les transplantés d'organes solides sont les suivants (246) :

- SLPT précoce : Primo-infection à EBV, le type d'organe transplanté. ( intestins > poumons > cœur > foie > pancréas > reins ), anticorps anti-lymphocytes polyclonaux. ( ancien facteur de risque.) et un receveur de jeune âge ( enfants ).
- SLPT tardif : La durée de la transplantation, le type d'organe transplanté et un receveur d'âge avancé.

Mais le statut EBV demeure probablement le facteur de risque le plus déterminant et celui avec plus d'influence en terme de transplantation pédiatrique, puisqu'une proportion beaucoup plus élevée de ces receveurs est naïve à ce virus au moment de la transplantation. Près de 25 % des receveurs séronégatifs pour l'EBV âgés de 4 à 7 ans ont développé un SLPT au moment de la transplantation de donneurs positifs pour l'EBV (247).

L'incidence la plus élevée de SLPT dans le cadre d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques est observée surtout en cas de transplantation allogénique haploidentique de cellules souches hématopoïétiques, chez les receveurs de greffes de donneurs non apparentés ou de greffes de cordon ombilical ou de greffes classiques de donneurs apparentés appariés et en cas d'âge du receveur supérieur à 50 ans (248).

### **2.1.2. Classification OMS des SLPT :**

Les SLPT sont divisés en six sous-types pathologiques selon la classification 2017 de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (Tableau VI). Trois sous-types sont décrits comme des SLPT non destructifs et comprennent l'hyperplasie plasmocytaire, les SLPT de type mononucléose infectieuse et l'hyperplasie folliculaire floride, tandis que les trois autres sous-types sont des SLPT destructifs et comprennent les SLPT polymorphes, monomorphes et classiques de type lymphome de Hodgkin.

**Tableau 7 : Caractéristiques des différents sous types des SLPT (1).**

| Sous-types des SLPT                                                                                                       | Localisation                        | Architecture ganglionnaire | Délai après greffe                            | Clonalité   | Association à l'EBV         |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------------------------|-------------|-----------------------------|
| 1) Forme non destructive<br>i) Hyperplasie plasmocytaire.<br>ii) MNI SLPT-like.<br>iii) Hyperplasie folliculaire floride. | Ganglionnaire                       | Respectée                  | Apparition précoce dans presque tous les cas. | Polyclonal  | Toujours                    |
| 2) Polymorphe                                                                                                             | Ganglionnaire et extraganglionnaire | Détruite                   | Typiquement précoce.                          | Polyclonal  | Toujours                    |
| 3) Monomorphe<br>i) à cellules B (DLBCL, plasmocytome, LB)<br>ii) à cellules T/NK.                                        | Ganglionnaire et extraganglionnaire | Détruite                   | Précoce et tardive.                           | Monoclonal  | i) Fréquent<br><br>ii) Rare |
| 4) Lymphome de Hodgkin classique SLPT-like.                                                                               | Ganglionnaire et extraganglionnaire | Détruite                   | Précoce et tardive.                           | Monoclo-nal | Fréquent                    |

Le sous-type monomorphe est le plus courant, représentant 75% de toutes les SLPT. Comme il ne peut être distingué des lymphomes non hodgkiniens sporadiques à cellules B d'un point de vue pathologique, il suit la sous-classification des tumeurs malignes à cellules B non hodgkiniennes. L'entité la plus fréquente des SLPT monomorphes est celle de type DLBCL.

La plupart des sous-types histologiques ont une forte association avec l'EBV, qui est observé dans presque tous les cas de SLPT non destructifs. Les formes non destructives sont des entités précoces et moins agressives qui se présentent avec des symptômes moins importants. Les sous-types poly- ou monoclonaux peuvent également être induits par l'EBV. Les cas non liés à l'EBV présentent généralement une morphologie monomorphe.

Le sous-type de la maladie semble avoir une valeur pronostique. Les SLPT à cellules T monomorphes se caractérisent par les taux de survie globale les plus faibles par rapport à tous les autres sous-types. Le sous-type Burkitt de la PTLD à cellules B monomorphes semble également être associé à une mauvaise survie globale.

La classification de l'OMS a contribué à une approche plus cohérente du diagnostic en incluant diverses entités pathologiques, mais plusieurs facteurs ne sont pas couverts par cette classification principalement pathologique, notamment le type de greffe (organe solide ou cellules souches hématopoïétiques), le statut EBV (positif ou négatif) et les caractéristiques moléculaires et génomiques (249).

### **2.1.3. Diagnostic et suivi des SLPT associés à l'EBV :**

#### ***Diagnostic positif :***

Les SLPT se caractérisent par une présentation clinique hétérogène, allant d'une simple séroconversion asymptomatique à une prolifération monoclonale de cellules B avec des tumeurs ganglionnaires et extraganglionnaires ou une maladie fulminante et disséminée avec une septicémie ou défaillance multiviscérale. Les premiers symptômes peuvent être non spécifiques, tels qu'une asthénie, fièvre avec des sueurs nocturnes, malaise et perte de poids.

Chez les enfants, la mononucléose infectieuse constitue la présentation clinique la plus courante et elle survient souvent les premières semaines suivant la transplantation. Dans deux petites séries de cas concernant les transplantations rénales dans le contexte pédiatrique, les symptômes les plus fréquents étaient la fièvre, l'hypertrophie des amygdales, une lymphadénopathie cervicale et une hépatomégalie associée à une altération de la fonction hépatique .

Le système nerveux central et l'intestin sont touchés dans environ 25 % des cas et peuvent se manifester cliniquement par des convulsions, des douleurs abdominales, une diarrhée, une hémorragie digestive ou un tableau de perforation gastro-intestinale (250).

En raison de l'hétérogénéité de la présentation clinique, la distinction du SLPT d'une défaillance aiguë du greffon ou une complication infectieuse s'avère difficile. Ainsi, tout receveur d'un greffon présentant une fièvre inexpliquée, un amaigrissement associée à une masse dans un organe non allogreffé doit être investigué dans les plus brefs délais (251).

Pour établir un diagnostic de SLPT associé à l'EBV, deux des conditions suivantes doivent être remplies : (a) un processus lymphoprolifératif perturbant l'architecture cellulaire sous-jacente, (b) la présence de marqueurs viraux monoclonaux ou oligoclonaux, et (c) une infection EBV établie par la détection de l'acide nucléique ou une protéine virale détectable. Une fois que la maladie est suspectée cliniquement ou par l'augmentation des taux d'ADN EBV dans le sang périphérique, une biopsie tissulaire est nécessaire pour confirmer le diagnostic (252).

Dans les SLPT, les cas EBV+ sont généralement de type cellule B à centre non germinal, tandis que les cas négatifs à l'EBV sont plus susceptibles d'être de type cellule B à centre germinal (240,241). Bien qu'une association avec l'EBV ne soit pas nécessaire pour le diagnostic de la maladie, un test d'hybridation in situ de l'ARN codé par l'EBV (EBER) est recommandé dans tous les cas (242).

Après la confirmation du diagnostic, une stadification précise est primordiale, cependant, aucun système de stadification n'a été validé pour modifier l'approche thérapeutique ou établir un pronostic de survie (246). Les protocoles actuelles de stadification concernant les différents types de lymphome sont utilisées également pour le SLPT. Bien que la tomographie par émission de positrons au 18F-fluorodésoxyglucose soit très sensible pour la détection du SLPT, son utilisation pour la stadification et l'évaluation de la réponse au traitement nécessite une validation prospective et n'est pas recommandée à l'heure actuelle (243). D'autres examens diagnostiques peuvent être envisagés, tels que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou la tomodensitométrie cérébrale/des orbites/des sinus, une ponction lombaire en cas de signes d'appel neurologiques et/ou une biopsie de la moelle osseuse (255).

### ***Pronostic :***

En raison de la grande variabilité des troubles englobés dans les SLPT, il n'existe aucun système de score pronostique fiable. Dans une étude française portant sur 500 patients atteints de SLPT après une transplantation rénale, les auteurs ont élaboré un score pronostique en 5 points basé sur les éléments suivants : âge supérieur à 55 ans, créatinine sérique supérieure à 1,5 g/dl, LDH élevée, SLPT disséminée et type histologique monomorphe. Les patients ont été stratifiés en risque faible (0 facteur de risque), risque modéré (1 facteur de risque), risque élevé (2-3 facteurs de risque) ou très élevé (4-5 facteurs de risque). La survie générale à cinq ans était

respectivement de 92, 83, 59, et 25 %, respectivement. Une autre étude portant sur 80 patients atteints de SLPT après une transplantation d'organe solide a relevé 3 facteurs pronostiques : l'atteinte du SNC, l'atteinte de la moelle osseuse et l'hypoalbuminémie. La survie à trois ans était de 93 % avec 0 facteur de risque, 68 % avec 1 facteur de risque et 11 % avec 2-3 facteurs de risque (244).

L'atteinte du SNC a été associée à un pronostic défavorable dans plus d'une étude, bien que cela puisse s'améliorer avec l'utilisation de rituximab et de méthotrexate à forte dose.

La morbidité n'est pas négligeable chez les patients profondément compromis par la maladie sous-jacente, les protocoles thérapeutiques et l'immunodépression, et donc à risque d'infections latentes autres que l'EBV et de certaines complications engageant le pronostic vital.

Actuellement, la surveillance est fortement encouragée chez les patients présentant des facteurs de risque avant et après la transplantation et/ou pour ceux qui ont subi une allo-transplantation. Le consensus de la sixième Conférence européenne sur les infections dans la leucémie recommande de commencer à monitorer les taux d'EBV dans le mois suivant l'alloHSCT et de continuer pendant au moins 4 mois après, hebdomadairement, au moins jusqu'à la restauration de l'immunité cellulaire (244).

#### **2.1.4. Traitement et prévention des SLPT :**

L'approche thérapeutique est plutôt problématique puisqu'il n'existe pas de protocole approuvé ni aux États-Unis, ni en Europe. Ceci est dû à la variabilité de la réponse des patients au traitement, aux limitations et aux toxicités associées aux thérapies actuelles, et surtout, le manque d'essais randomisés.

Une élévation ou un niveau continuellement élevé d'ADN de l'EBV doit faire déclencher le traitement qui inclut la réduction de l'immunosuppression (RIS), le rituximab, ou l'immunothérapie cellulaire.

- *La réduction de l'immunosuppression* : est la thérapie de première ligne pour le traitement préventif, ainsi que pour les patients qui développent une SLPT et qui permet la restauration du contrôle immunitaire chez l'hôte. La réponse à la RIS est très variable sans être durable dans le temps. Deux problèmes spécifiques se posent lorsqu'il s'agit de patients HSCT

(a) le temps médian relativement long avant la réponse après la RIS, qui est de ~3-5 semaines, et (b) le risque accru d'échec/de rejet du greffon lors de la RIS. Donc, il semble qu'il y ait un équilibre subtil entre réduire l'immunosuppression suffisamment pour permettre au système l'immunité de l'hôte d'éliminer le SLPT associé à l'EBV sans pour autant développer un rejet ou une maladie greffon contre hôte (258).

- *Rituximab* : Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 qui est devenu la référence chez les patients atteints de SLPT non destructif, SLPT polymorphe ou SLPT monomorphe de type lymphome B diffus à grandes cellules, qui sont résistants à la RIS. Le rituximab est efficace dans les SLPT à EBV non seulement parce qu'il cible la tumeur CD20 + mais aussi parce qu'il a un effet sur la déplétion des cellules B ce qui modifie le rapport entre les lymphocytes B infectés par l'EBV et les lymphocytes T spécifiques de l'EBV en faveur d'une réponse antivirale/antitumorale. Le rituximab est souvent associé à la RIS ou à une immunothérapie cellulaire. De manière préventive, il peut être utilisé avant que le diagnostic ne soit établi en raison d'une augmentation de la charge virale EBV dans le sang périphérique en l'absence de symptômes cliniques. Cette utilisation préventive systématique du rituximab, bien qu'elle soit essentielle à la réduction des taux de SLPT, elle peut être responsable de l'émergence de lymphomes CD20-négatifs réfractaires au rituximab (248).

- *L'immunothérapie cellulaire* : Elle a été incorporée dans le traitement et la prévention des SLPT associés à l'EBV depuis 1995, avec une efficacité et une sécurité prouvées, même face à une maladie réfractaire ou récidivante. La thérapie par cellules T à récepteurs d'antigènes chimériques (cellules CAR-T) est une nouvelle immunothérapie adoptive par laquelle les lymphocytes sont dotés de récepteurs chimériques permettant aux cellules CAR-T perfusées de reconnaître et d'éliminer les cellules malignes (252).

Il ne semble pas y avoir de rôle pour la chimiothérapie dans le traitement des SLPT après une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, elle est donc réservée à la thérapie de sauvetage de dernier recours. En revanche, chez les receveurs d'une transplantation d'organes solides, la chimiothérapie a une efficacité établie avec certains régimes proposés aux non-répondants au rituximab, le plus classiquement R-CHOP (rituximab, cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine, oncovine et prednisone) (252).

D'une autre part, dans le cadre de la thérapie antivirale, une étude de phase Ib/II évalue actuellement l'utilisation d'un inhibiteur d'histone désacétylase en association avec le valganciclovir pour traiter les lymphomes liés à l'EBV. En outre, un nouvel agent antiviral nommé hexadécyloxypropyl-cidofovir (HDP-CDV) est en cours de développement. Cet agent a donné des résultats prometteurs contre divers virus, dont l'EBV, in vitro (259).

Une prévention appropriée peut contribuer à éviter le développement des SLPT, en particulier chez les patients à haut risque. Chez ce groupe de patients, les mesures nécessaires doivent être soigneusement mise en œuvre afin de minimiser tous les facteurs de risque potentiels modifiables. (259).

Chez les patients subissant une alloHSCT, la sélection du donneur le mieux adapté et le régime de conditionnement optimal sont importants. L'incorporation de rituximab dans le régime de conditionnement ou l'immunosuppression d'induction pour l'alloHSCT ou la TOS, respectivement, semble avoir un effet protecteur. Dans la mesure du possible, les receveurs naïfs d'EBV doivent éviter les allogreffes séropositives pour l'EBV puisqu'elles sont à risque élevé de développement de la maladie (259).

Plus récemment, une thérapie vaccinale a été envisagée pour les patients à risque de SLPT avant une transplantation d'organe (245).

## **2.2. Lymphomes associés au VIH :**

Sur l'échelle mondiale, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) demeure un problème de santé critique ; en 2021, 38,4 millions et 1,5 million de personnes vivaient avec le VIH et étaient nouvellement infectées par le VIH dans le monde, respectivement. En outre, près de 650 000 personnes sont décédées de maladies associées au syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) (260). Les personnes infectées par le VIH sont plus susceptibles de développer différentes maladies, y compris le cancer. Le risque accru de développement des lymphomes dans ce groupe de personnes est lié notamment à la durée et au degré d'immunosuppression, à l'induction de cytokines conduisant à la prolifération des cellules B, et aux infections opportunistes par des herpèsvirus oncogènes tels que l'EBV.

Les lymphomes associés au VIH sont des hémopathies malignes à propagation rapide et invasive se développant au dépens des lymphocytes T et B, à différents stades de différenciation. Au début, les lymphomes associés au VIH/sida étaient décrits en fonction de leur morphologie et de leur localisation primaire. Cependant, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) classe désormais ces lymphomes comme des entités pathologiques distinctes en fonction de leur morphologie, de leur immunophénotype et des altérations moléculaires. Cette association entre les lymphomes et l'immunodéficience acquise a été reconnue au début des années 1980, au début de l'épidémie de SIDA.

La prévalence globale des lymphomes associés au VIH est significativement plus élevée que celle de la population générale. La contribution du virus d'Epstein Barr (EBV) au développement de certains types de lymphomes malins dans le contexte du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a fait l'objet de nombreuses études depuis plus de 35 ans. L'introduction des thérapies antirétrovirales hautement actives (HAART) en 1996 a considérablement modifié l'incidence des tumeurs malignes liées au VIH. Néanmoins, ils restent le principal groupe de tumeurs malignes observées chez les personnes infectées par le VIH et la cause la plus fréquente de décès liés au cancer et demeurent donc une réelle problématique en terme de mortalité chez ces patients (158,261).

### **2.2.1. Classification et étude anatomopathologique/immunohistochimique :**

#### ***Classification :***

Les lymphomes liés au VIH sont presque toujours d'origine B, et certains types de lymphomes spécifiques sont plus fréquents chez les patients infectés par le VIH. Certains de ces types de lymphomes peuvent survenir à la fois chez les patients infectés et non infectés par le VIH, tandis que d'autres se développent préférentiellement dans le contexte du VIH/SIDA ou chez des patients présentant d'autres états d'immunodépression, et la classification de l'OMS a retenu cette distinction. Les sous-types de lymphomes associés au VIH, liés à l'infection par l'EBV, comprennent entre autres le lymphome de Hodgkin classique et les lymphomes non hodgkiniens, tels que le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome des séreuses, le

lymphome de Burkitt et le lymphome plasmablastique. L'EBV est également associé à de rares cas de léiomyosarcomes chez les enfants infectés par le VIH. ( Tableau VII )

**Tableau 8 : Classification des lymphomes associés au VIH (158).**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><i>Lymphomes observés aussi chez le sujet immunocompétent :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a- Lymphome de Burkitt et Burkitt-like.</li> <li>b- Lymphome diffus à cellules B larges. <ul style="list-style-type: none"> <li>i. Centroblastique.</li> <li>ii. Immunoblastique ( y compris le lymphome primitif du CNS ).</li> </ul> </li> <li>c- Lymphome de type MALT.</li> <li>d- Lymphome T périphérique.</li> <li>e- Lymphome de Hodgkin classique.</li> </ul> |
| <p><i>Lymphomes observés plus spécifiquement chez le sujet infecté par le VIH :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a- Lymphome des séreuses.</li> <li>b- Lymphome plasmablastique.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <p><i>Lymphomes observés aussi dans les autres causes d'immunodépression :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a- Lymphomes B polymorphes ( SLPT-like ).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Dans les pays développés, les LNH sont la cause la plus fréquente de décès associés à l'infection par le VIH. Il s'agit du type le plus agressif et survient chez des patients à un stade avancé de l'infection par le VIH, avec un taux faible de cellules CD 4+ (moins de 100 cellules/ $\mu$ L) et une charge virale du VIH élevée. L'évolution clinique des LNH associés au SIDA est beaucoup plus agressive que celle des patients non infectés par le VIH. En général, le LNH associé au SIDA est caractérisé par un grade plus élevé, une atteinte extraganglionnaire importante, une évolution clinique rapide et une survie plus courte que chez les patients non infectés par le VIH.

Les sous-types les plus courants de LNH associés au SIDA sont le lymphome de Burkitt, le lymphome diffus à grandes cellules (DLBCL), le lymphome primaire du système nerveux central (PCNSL), le lymphome plasmablastique (PBL) et le lymphome primaire d'effusion (PEL). Après la mise en place du HAART, le risque de développer un LNH à cellules B a nettement diminué, tandis que le risque de développer un lymphome plasmablastique, un lymphome primaire d'effusion a connu une augmentation.

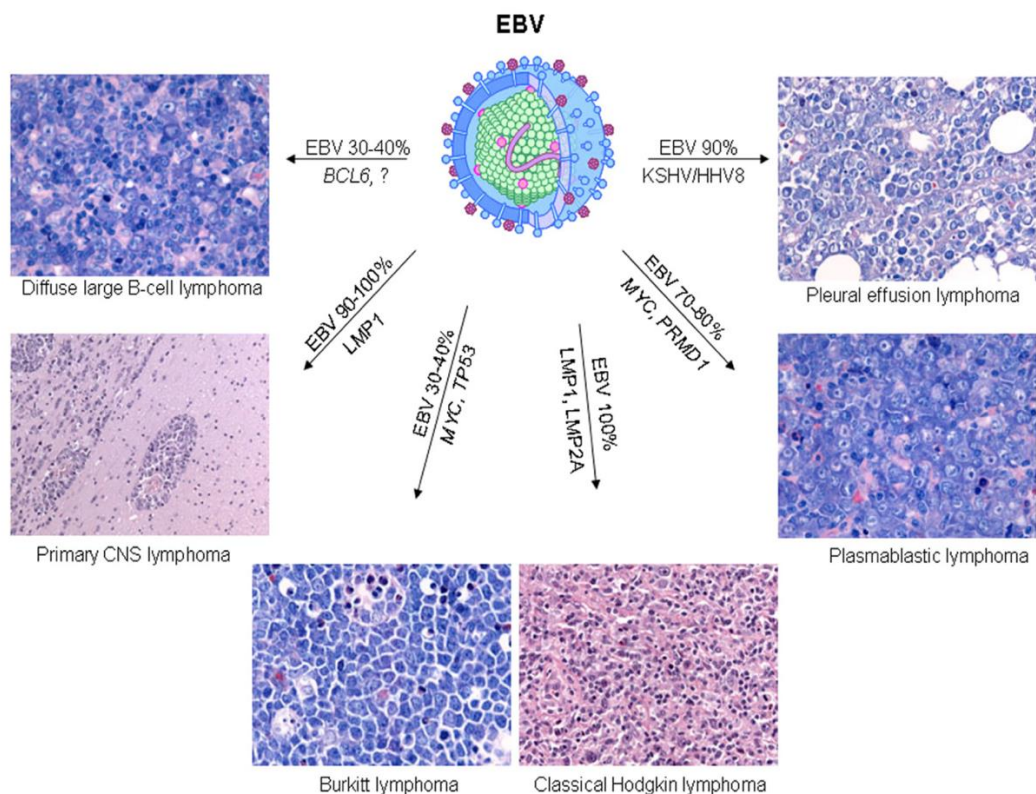
D'une autre part, le lymphome de Hodgkin survient fréquemment chez les patients infectés par le VIH. Son incidence chez les patients séropositifs est 5 à 10 fois plus élevée que dans la population générale et augmente depuis l'introduction de la thérapie HAART.

### ***Étude anatomopathologique et immunohistochimique :***

La majorité des proliférations lymphoïdes chez les patients vivants avec le VIH (PVVIH) sont associées à une infection des cellules tumorales par l'EBV (DLBCL, 25-100% ; BL, 60% ; PEL, 80-100% ; PBL, 70% ; HL, 80-100%).

- Les lymphomes diffus à grandes cellules B chez les PVVIH présentent une morphologie soit centroblastique soit immunoblastique démontrant un profil de type GC (CD20+, CD10- ou +, BCL6- ou +, MUM1/IRF4-, et CD138-) ou un profil de type ABC (CD20+, CD10-, BCL6-, MUM1/IRF4+, CD138+, et CD38+), respectivement. Le type immunoblastique apparaît le plus souvent au stade du SIDA et est surtout associé à une infection par le virus EBV, avec des taux rapportés proches de 90 % (262).
- Le lymphome de Burkitt chez les PVVIH montre une prolifération de cellules tumorales de taille moyenne, présentant souvent un aspect de ciel étoilé. Les cellules tumorales du LB sont dotées de noyaux ronds, de multiples nucléoles et de petits cytoplasmes et expriment des antigènes du centre germinal des cellules B (CD20+, CD10+, BCL6+ et BCL2-) avec un taux de prolifération élevé (Ki67+ 100%) (262).
- Le lymphome des séreuses chez les PVVIH exprime un profil plasmocytaire (CD138+, CD38+, et MUM1/IRF4, marqueurs de cellules B-, et marqueurs de cellules T-). Les cellules néoplasiques sont de grande taille et pléomorphes, avec de grands nucléoles proéminents et un cytoplasme abondant et sont positives pour l'EBV dans 70% des cas. Cependant, les cellules sont uniformément infectées par le virus de l'herpès humain 8 (HHV-8), anciennement connu sous le nom d'herpès virus du sarcome de Kaposi (KSHV) (262)..
- Le lymphome plasmablastique chez les PVVIH possèdent des cellules tumorales présentant une différenciation plasmocytaire (CD138+, CD38+, MUM1/IRF4+), et sont souvent positives pour l'infection par l'EBV (262).

- Dans le cas du lymphome de Hodgkin classique survenant chez des PVVIH, les cellules de Hodgkin et de Reed-Sternberg (HRS) expriment le profil diagnostique typique (CD15+, CD30+, CD40+ et MUM1/IRF4+) et sont perçues dans un microenvironnement inflammatoire mixte. Elles expriment typiquement une positivité pour EBER et LMP1 (latence EBV de type II) (262).
- Le lymphome primitif du système nerveux central révèle des cellules tumorales hautement prolifératives, avec un modèle de croissance angiocentrique, infiltrant de façon diffuse le SNC. La grande majorité s'est de sous-type centre non germinale (263).



**Figure 41 : Lymphomes associés à l'EBV et voies pathogéniques moléculaires chez les personnes séropositives au VIH (261).**

### **2.2.2. Mécanismes physiopathologiques :**

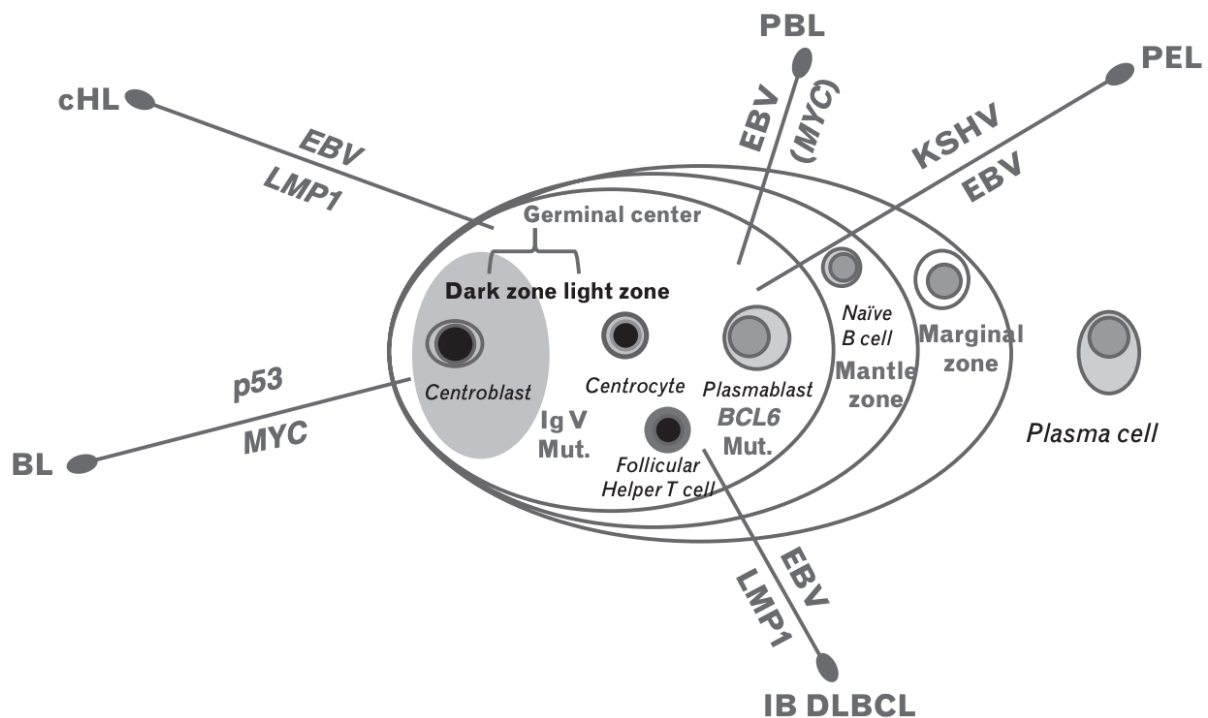
Multiples mécanismes physiopathologiques sont impliqués dans le développement des lymphomes B associés au VIH. Les 3 principaux facteurs sont:

- le dysfonctionnement immunitaire (diminution des capacités d'immunosurveillance vis-à-vis des cellules infectées par l'EBV et de la défense anti-tumorale )
- les virus oncogènes (EBV et HHV-8);
- les anomalies moléculaires et cytogénétiques secondaires à l'infection par le VIH (activation polyclonale des lymphocytes B par stimulation antigénique chronique et dérégulation de la production des cytokines).

Le VIH joue un rôle indirect dans la lymphomagenèse puisqu'il n'infecte pas les cellules tumorales. Ces voies de lymphomagenèse ne sont pas exclusives et peuvent se combiner. Les lymphomes associés au VIH étant très hétérogènes, la majorité de ces mécanismes varie en fonction du degré d'immunodépression et du type histologique du lymphome. La pathogenèse des lymphomes associés à l'EBV chez les personnes infectées par le VIH est considérée comme le résultat de l'action concertée de différents facteurs le résultat de l'action concertée de différents facteurs, notamment une surveillance immunitaire réduite, des altérations génétiques, une infection virale et une activation chronique des lymphocytes.

Au cours de l'infection par le VIH, le génome de l'EBV est retrouvé dans 30 à 70 % des cellules tumorales de LNH. Sa mise en évidence dans les ganglions des hyperplasies folliculaires du VIH précédant un LNH et son caractère clonal dans les cellules tumorales montrent que l'infection par l'EBV précède la prolifération lymphomateuse et plaident en faveur du rôle pathogénique de celui-ci. L'EBV exprime des protéines virales oncogènes, dont LMP-1, induisant via le facteur de transcription NF- $\kappa$ B, l'expression de gènes intracellulaires qui ont pour effet de stimuler la prolifération et d'inhiber l'apoptose. LMP-1 est exprimé dans les latences de type 2 (observé dans les maladies de Hodgkin liées à l'EBV) et 3 (celle des lignées lymphoblastoïdes et des lymphoproliférations des sujets immunodéprimés) ; il n'est en revanche pas exprimé dans la latence de type 1 (la forme de latence du lymphome de Burkitt). Dans 50 à 60 % des cas, le lymphome survient à un stade avancé, avec un taux de lymphocytes

CD4 inférieur à 200/mm<sup>3</sup>, et, dans près de 25 % des cas, chez des patients asymptomatiques ou présentant une polyadénopathie chronique et ayant plus de 400 CD4/mm<sup>3</sup>. Dans 25 % des cas, la charge virale du VIH est indétectable au diagnostic du lymphome.



**Figure 42 : Schématisation de la voie moléculaire des lymphomes associé au VIH et centre germinatif.**

Dans le BL : implication de l'activation de MYC (100 % des cas), l'inactivation de p53 (50-60% des cas) et l'infection par le virus Epstein-Barr (EBV ; 30-50% des cas). La pathogénie moléculaire de la DLBCL centroblastique (CB) et immunoblastique (IB) associée au VIH est complexe et plus hétérogène. De nombreux DLBCL IB positifs à l'EBV expriment la protéine transformante LMP-1 codée par l'EBV). Les études moléculaires des cellules du lymphome d'épanchement primaire (PEL) n'ont montré aucun réarrangement dans les gènes BCL1, BCL2, BCL6 et MYC et une infection par l'herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi (KSHV) et par l'EBV (80%). En ce qui concerne la pathogénie moléculaire des lymphomes plasmablastiques (PBL) de la cavité buccale, l'infection du clone néoplasique par l'EBV a été fréquemment rapportée. Chez les patients infectés par le VIH, presque tous les cas de lymphome hodgkinien classique (LHC) sont associés à une infection par l'EBV et expriment LMP-1 (262).

### **2.2.3. Lymphomes observés plus spécifiquement chez les patients VIH+ :**

#### **2.2.3.1 Lymphome des séreuses :**

Le lymphome des séreuses a été décrit pour la première fois en 1989 comme un lymphome lié au SIDA (264). En 1996, Nador et al. ont proposé pour la première fois le lymphome des séreuses comme un lymphome associé au virus de l'herpès humain 8 (HHV8) dont la tumeur principale était de localisation intracavitaire (265). Dans la 4<sup>e</sup> édition actualisée de la classification des néoplasies hématologiques et lymphoïdes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le lymphome des séreuses a été défini comme une hémopathie maligne à grandes cellules B se manifestant généralement par un épanchement séreux sans masse tumorale décelable (266).

Le lymphome des séreuses est un sous-type de lymphome rare, représentant moins de 5 % de tous les LNH liés au VIH et touchant principalement les sujets de sexe masculin infectés par le VIH ( sexe ratio 6:1) avec un âge médian de 41 ans au moment du diagnostic. Il peut également se voir chez des personnes non infectées par le VIH, mais il est extrêmement rare dans ce contexte et est caractérisé par la présence du KSHV (également appelé HHV-8) dans les cellules tumorales (261,267,268) . Cette association virologique est considérée comme un critère de diagnostic. Elle se présente classiquement comme un épanchement lymphomateux pouvant impliqué la cavité pleurale et/ou péritonéal et/ou péricardique. Néanmoins, environ dans le tiers des cas, une dissémination vers des sites extracavitaires peut être rapportée, notamment les ganglions lymphatiques, le tractus gastro-intestinal, le système nerveux central et la peau.

Bien que sa pathogenèse soit inconnue, en plus de la présence du KSHV, la grande majorité des cas des personnes atteintes d'un lymphome des séreuses sont coinfectés par l'EBV ( 60 à 90 % ), en particulier dans le cas des lymphomes des séreuses solides ou extracavitaires, qui ont la morphologie d'un DLBCL, avec fréquemment des caractéristiques immunoblastiques mais manquent fréquemment l'expression des antigènes des cellules B (269).

Les patients sont généralement sévèrement immunodéprimés et se présentent à un stade avancé de la maladie (stades III et IV) au moment du diagnostic. Les symptômes sont liés à l'effet de masse exercé par les épanchements séreux, notamment la dyspnée en cas d'épanchement pleural

ou une hypotension artérielle en rapport avec une tamponnade cardiaque devant un épanchement péricardique. La lymphoprolifération B peut également entraîner des adénopathies ou une splénomégalie. En outre, une fièvre, des sueurs nocturnes, ou une perte de poids sont souvent signalés (261) .

Selon la classification de Lugano pour les lymphomes non hodgkiniens, tous les patients qui présentent un épanchement sont au stade IV de la maladie au moment du diagnostic. L'évaluation radiographique est semblable à celle des autres lymphomes non hodgkiniens, y compris la tomographie par émission de positrons. De plus, une biopsie de la moelle osseuse et/ou une ponction lombaire peuvent être envisagées si elles sont cliniquement indiquées (268).

Le lymphome des séreuses ne présente généralement pas de masse tumorale, et le diagnostic repose principalement sur la cytologie qui met en évidence une morphologie immunoblastique ou plasmablastique. L'analyse des marqueurs cellulaires révèle généralement l'expression du CD45 avec un phénotype cellulaire nul, et des antigènes non associés à la lignée, dont le CD30, peuvent être exprimés. La présence combinée de l'EBV et du HHV-8 semble être pathognomonique du lymphome des séreuses (270).

Le lymphome des séreuse est associé à un pronostic sombre avec une espérance de vie médiane comprise entre 6 et 10 mois, malgré toutes les tentatives de restauration de la réponse immunitaire de l'hôte à l'ère de la c-ART et le développement de thérapies moléculaires ciblées contre la croissance tumorale activée et la signalisation de survie. Il peut même se développer parfois chez des patients ayant un taux assez élevé de cellules CD4. Dans la mesure du possible, les patients atteints d'un lymphome des séreuses devraient être inclus dans des essais cliniques portant sur de nouvelles approches thérapeutiques (271) .

La prise en charge du repose sur la chimiothérapie, bien qu'il n'y ait pas de régime universellement accepté. Les régimes de type CHOP permettent d'obtenir 41 % à 62 % de réponses complètes, avec une survie médiane de 10 mois, Le bortézomib, un inhibiteur du protéasome qui induit une activation lytique du HHV8, ainsi que le lénalidomide, un agent immunomodulateur et antinéoplasique, sont couramment utilisés en association avec la chimiothérapie. Dans une étude rétrospective du NCI, le protocole EPOCH modifié a permis d'obtenir une survie de 47 % à 3 ans, aucun patient ayant survécu 2 ans après le diagnostic

n'étant décédé de lymphome de séreuses. Bien qu'il n'existe pas d'études prospectives évaluant le rôle du c-ART dans la maladie, la survie médiane des patients atteints du lymphome des séreuses s'est améliorée depuis l'introduction de la thérapie combinée, et par conséquent, l'utilisation de la c-ART pendant la chimiothérapie est recommandée (272).

### **2.2.3.2 Lymphome plasmablastique :**

Le lymphome plasmablastique est une tumeur maligne à cellules B de haut grade, rare et agressive caractérisée par des cellules néoplasiques de grande taille, dont la plupart ressemblent à des plasmablastes ayant un phénotype CD20 négatif, décrite la première fois par Delecluse et al. en 1997 et qui n'a été défini comme une entité distincte que dans la classification OMS des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de 2008 et confirmée dans l'édition de 2017 (273). Le lymphome plasmablastique représente environ 2,6 à 3 % de tous les lymphomes diagnostiqués chez les patients séropositifs pour le VIH, et est considéré comme une maladie définissant le SIDA. Il se développe généralement chez les patients chez qui le taux des lymphocytes T est inférieur à 200 cellules/ml<sup>3</sup> avec une charge virale variable. Cependant, ce lymphome a également été diagnostiqué dans d'autres groupes de patients immunodéprimés. Cela inclut l'immunosuppression iatrogène dans le cadre d'une transplantation d'organe solide, ceux qui sont affectés par des maladies immunitaires chroniques, et chez les personnes âgées chez qui la sénescence immunitaire peut expliquer l'apparition de la tumeur. Néanmoins, il peut également être diagnostiqué chez des patients immunocompétents (274). En général, l'incidence réelle de la maladie chez les patients séropositifs et séronégatifs est toujours inconnue.

On ignore encore les fondements biologiques et moléculaires des lymphomes plasmablastiques, et leur diagnostic reste un défi en raison de leur rareté (275,276).

Les étiologies du lymphome plasmablastique ne sont pas clairement identifiées, mais le rôle du virus Epstein-Barr (EBV) est fréquemment spéculée, puisqu'il est détecté dans 78 % des cas avec une latence de type I. Il existe une association statistiquement significative entre les patients séropositifs au VIH et les patients EBV-positifs, ce qui suggère que l'infection par le VIH créerait un environnement permissif pour l'infection chronique par l'EBV, avec une latence conséquente qui prédisposerait les cellules B infectées par l'EBV à devenir malignes (274).

Le lymphome présente une prédominance masculine et affecte plus fréquemment la population adulte avec âge médian au moment du diagnostic d'environ 50 ans.

Cliniquement, il a une forte prédilection pour la cavité buccale bien que la cause de ce tropisme oral reste inconnue. Cependant, de nombreux autres sites peuvent également être touchés, notamment le tractus gastro-intestinal, les ganglions lymphatiques et la peau, tandis que l'atteinte de la moelle osseuse est très rare. Les symptômes ne sont pas spécifiques ; la plupart des patients présentent des douleurs abdominales et des hémorragies digestives. Du fait de son agressivité, le lymphome plasmablastique est souvent découvert à un stade avancé III/IV avec une atteinte fréquente de la moelle osseuse et la présence de symptômes B. En plus, il peut être une transformation tardive d'une maladie lymphoproliférative indolente ou d'un myélome plasmocytaire (277).



**Figure 43 : Lymphome plasmablastique de l'estomac se présentant comme une grande masse blanchâtre sur la coupe (277).**

Le pronostic est généralement mauvais, avec une survie globale médiane de 6 à 19 mois sans aucune différence notable entre les patients séropositifs et séronégatifs. L'impact pronostique du statut EBV n'est pas clair et varie selon les séries et les sous-groupes de patients analysés. Certaines études n'ont trouvé aucune différence pronostique chez les patients séropositifs, tandis que d'autres études suggèrent que les patients séropositifs pour l'EBV pourraient avoir un meilleur pronostic que les patients séronégatifs (278).

En raison de son évolution clinique très agressive et des résultats décevants obtenus avec le CHOP ou des régimes similaires, des protocoles de chimiothérapie plus intensifs ont été suggérés, tels que le protocole B-ALL/NHL, le CODOX-M/IVAC, ou la consolidation avec une chimiothérapie à haute dose et une autogreffe de cellules souches ultérieure mais sans amélioration conséquente du pronostic. Le bortézomib, seul ou en association à la chimiothérapie a été également utilisé avec une certaine efficacité sur l'issue de la maladie. La meilleure approche thérapeutique reste encore incertaine (271). Des régressions spontanées ont été observées chez des patients infectés par le VIH après l'instauration d'un traitement antirétroviral hautement actif (278).

## **CONCLUSION**

Le virus d'Epstein-Barr (EBV) est un herpèsvirus ubiquitaire qui touche jusqu'à 95 % de la population, doté d'un tropisme pour les lymphocytes B mais peut toucher également les lymphocytes T et NK, et est associé à diverses affections lymphoïdes malignes. Le spectre des affections lymphoïdes malignes associées à l'EBV s'étend du lymphome de Burkitt à la maladie lymphoproliférative systémique de l'enfance à cellules T EBV+, récemment définie, et aux différents syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation et bien que 50 ans se soient écoulés depuis la publication du premier rapport confirmant l'implication de l'EBV dans l'étiologie de la BL endémique, le rôle de ce virus dans la pathogenèse d'autres affections malignes, notamment celles d'origine lymphoïde, fait encore l'objet de recherches approfondies mais les résultats demeurent non concluants. La découverte précoce que l'EBV est un puissant facteur qui cible la croissance des cellules B et établit une infection latente sous une forme épisomique circulaire a laissé entrevoir un mécanisme oncogène simple par lequel ce virus pourrait favoriser la lymphomagenèse. En réalité, la pathogenèse des lymphomes associés à l'EBV implique une interaction complexe entre différents modèles d'expression génétique virale et des modifications génétiques cellulaires en particulier dans les cas où l'immunité à médiation cellulaire est réduite, comme chez les patients d'âge avancé ou en cas de suppression immunitaire iatrogène, le virus est capable de proliférer de manière non régulée, en exprimant des antigènes viraux qui prédisposent à la transformation.

De multiples recherches visant à comprendre la biologie sous-jacente et les stratégies de prévention des maladies lymphoprolifératives associées à l'EBV sont en cours. En outre, de nouvelles approches thérapeutiques, telles que l'immunothérapie et les thérapies par cellules T adoptives, ont donné des résultats encourageants, bien que des essais randomisés soient nécessaires pour mieux définir la gestion optimale.

## **RESUMES**

## **RESUME :**

Titre : Epstein-Barr virus et hémopathies malignes.

Auteur : Qaddi Salma.

Mots clé : Epstein-Barr virus, lymphome, lymphoprolifération, hémopathies malignes.

L'EBV a été le premier virus humain à être directement associé à la cancérogenèse. Cet Herpesvirus infecte 95% de la population générale. Si la majorité des personnes porteuses du virus ne connaissent pas de conséquences significatives, une minorité développera des tumeurs. L'objectif de notre travail est donc de faire une mise au point sur l'implication de l'EBV dans les hémopathies malignes.

Cette revue de littérature se focalise sur les rôles potentiels du virus dans différents types d'hémopathies malignes, en particulier le lymphome de Burkitt, le lymphome de Hodgkin, les lymphomes T/NK et les maladies lymphoprolifératives chez les immunodéprimés. Dans le premier chapitre, nous aborderons en détails les caractéristiques virologiques de l'EBV ainsi que la biologie et la pathogenèse de l'infection. Par la suite, on va traiter les notions fondamentales et générales des 4 groupes d'hémopathies malignes. Enfin nous terminerons dans le dernier chapitre par décrire une variété de proliférations malignes associées au virus, en particulier leurs physiopathologies, leurs caractéristiques clinico-pathologiques ainsi que les principales options thérapeutiques.

Des progrès significatifs ont été réalisés dans l'identification des multiples voies par lesquelles le virus peut avoir un impact sur la progression de la maladie en particulier les protéines de latence, en particulier LMP1/LMP2, entre autres, qui présentent des propriétés oncogéniques et une capacité d'activer plusieurs voies de signalisation de régulation des grandes fonctions cellulaires comme la prolifération ou la survie cellulaires. Toutefois, des études supplémentaires sont toujours nécessaires pour mieux élucider la pathogenèse de ces entités associées à l'EBV afin de mieux définir chaque maladie et instaurer un traitement efficace.

## **SUMMARY:**

Title: Epstein-Barr virus and hematological malignancies

Author: Qaddi Salma.

Key words: Epstein-Barr virus, lymphoma, lymphoproliferation, hematological malignancies.

EBV was the first human virus to be directly associated with carcinogenesis. This herpesvirus infects 95% of the general population. If the majority of people carrying the virus do not experience significant consequences, a minority will develop tumors. The objective of our work is therefore to review the involvement of EBV in hematological malignancies.

This literature review focuses on the potential roles of the virus in different types of hematological malignancies, in particular Burkitt's lymphoma, Hodgkin's lymphoma, T/NK lymphomas and lymphoproliferative diseases in immunocompromised patients. In the first chapter, we will discuss in detail the virological characteristics of EBV, the biology and pathogenesis of the infection. Then, we will address the basics and general notions of the 4 groups of hematological malignancies. Finally, in the last chapter, we will describe a variety of malignant proliferations associated with the virus, in particular their pathophysiology, their clinico-pathological characteristics and the main therapeutic options.

Significant progress has been made in the identification of multiple pathways by which the virus can impact disease progression, in particular latency proteins, especially LMP1/LMP2, among others, which exhibit oncogenic properties and the ability to activate multiple signaling pathways regulating major cellular functions such as cell proliferation or survival. However, further studies are still needed to better elucidate the pathogenesis of these EBV-associated entities in order to better define each disease and initiate effective treatment.

## ملخص

العنوان: فيروس إيبشتاين بار وأورام الدم الخبيثة.

المؤلف: قدي سلمى.

الكلمات المفتاحية: فيروس إيبشتاين بار، سرطان الغدد الليمفاوية، الانحلال اللمفاوي، امراض الدم الخبيثة  
يعتبر فيروس إيبشتاين بار أول فيروس بشري يرتبط مباشرة بالسرطان. هذا فيروس الهربس يصيب 95 % من عامة الناس. إذا كان غالبية الأشخاص الذين يحملون الفيروس لا يعرفون أي عواقب وخيمة، فإن الأقلية ستطور الأورام. الهدف من عملنا هو تسليط الضوء على دور فيروس إيبشتاين بار في تطور اورام الدم الخبيثة.

تركز هذه المراجعة الأدبية على الأدوار المحتملة للفيروس في أنواع مختلفة من اورام الدم، وخاصة سرطان الغدد الليمفاوية بوركيت، سرطان الغدد الليمفاوية هودجكين، الأمراض اللمفاوية الخاصة بالخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية والأورام اللمفاوية المتعلقة بضعف المناعة. في الفصل الأول، سنقوم بتفصيل الخصائص الفيروسية وبيولوجيا الإصابة بالعدوى وبعد ذلك، سوف نتطرق للمفاهيم الأساسية والعامة للمجموعات الأربعة من اورام الدم الخبيثة. أخيراً، سنختتم في الفصل الأخير بوصف مجموعة متنوعة من الاورام الخبيثة المرتبطة بالفيروس، وخاصة الفيزيولوجيا المرضية، وخصائصها السريرية، وكذلك الخيارات العلاجية الرئيسية.

تم إحراز تقدم كبير في تحديد المسارات المتعددة التي يمكن أن يكون للفيروس تأثير فيها على تطور المرض بروتينات الكمون على وجه الخصوص التي تعطي قابلية الانتشار الخلوي أو البقاء على قيد الحياة للخلايا. ومع ذلك، فإن دراسات إضافية ضرورية لتوضيح السبب في هذه الكيانات المرتبطة بفيروس إيبشتاين بار من أجل تحديد كل مرض بشكل أفضل وبدء العلاج الفعال.

## **BIBLIOGRAPHIE**

1. Lupo J, Thiebaut-Bertrand A, Epaulard O, Morand P, Germe R. Virus d'Epstein-Barr et syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 sept 2019;2019(515):26-35.
2. Esau D. Viral Causes of Lymphoma: The History of Epstein-Barr Virus and Human T-Lymphotropic Virus 1. *Virology (Auckl)*. 25 sept 2017;8:1178122X17731772.
3. Epstein A. Why and How Epstein-Barr Virus Was Discovered 50 Years Ago. In: Münz C, éditeur. *Epstein Barr Virus Volume 1: One Herpes Virus: Many Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 6 mars 2023]. p. 3-15. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_1)
4. Manet E, Gruffat H. Le virus d'Epstein-Barr - Un acteur clé dans le développement de la sclérose en plaques. *Med Sci (Paris)*. 1 mai 2022;38(5):422-4.
5. Manet E, Gruffat H. Le virus d'Epstein-Barr: Un acteur clé dans le développement de la sclérose en plaques. *Med Sci (Paris)*. mai 2022;38(5):422-4.
6. Humans IWG on the E of CR to. EPSTEIN-BARR VIRUS [Internet]. Biological Agents. International Agency for Research on Cancer; 2012 [cité 3 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304353/>
7. Gatherer D, Depledge DP, Hartley CA, Szpara ML, Vaz PK, Benkő M, et al. ICTV Virus Taxonomy Profile: Herpesviridae 2021. *J Gen Virol*. oct 2021;102(10):001673.
8. Maréchal V, Piolot T. Le virus epstein-barr : structure et cycle biologique. *Revue Française des Laboratoires*. 1 nov 2001;2001(337):25-31.
9. Epstein MA, Achong BG, Barr YM. VIRUS PARTICLES IN CULTURED LYMPHOBLASTS FROM BURKITT'S LYMPHOMA. *Lancet*. 28 mars 1964;1(7335):702-3.
10. Young LS, Arrand JR, Murray PG. EBV gene expression and regulation. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al., éditeurs. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis* [Internet]. Cambridge:

- Cambridge University Press; 2007 [cité 6 mars 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47431/>
11. Santpere G, Darre F, Blanco S, Alcamí A, Villoslada P, Mar Albà M, et al. Genome-wide analysis of wild-type Epstein-Barr virus genomes derived from healthy individuals of the 1,000 Genomes Project. *Genome Biol Evol.* avr 2014;6(4):846-60.
  12. Smatti MK, Al-Sadeq DW, Ali NH, Pintus G, Abou-Saleh H, Nasrallah GK. Epstein–Barr Virus Epidemiology, Serology, and Genetic Variability of LMP-1 Oncogene Among Healthy Population: An Update. *Front Oncol.* 13 juin 2018;8:211.
  13. Young LS. Epstein–Barr Virus (Herpesviridae). In: Bamford DH, Zuckerman M, éditeurs. *Encyclopedia of Virology (Fourth Edition)* [Internet]. Oxford: Academic Press; 2021 [cité 12 oct 2022]. p. 267-77. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128096338212788>
  14. Castillo A, Giraldo S, Guzmán N, Bravo LE. Factors associated with the presence of the Epstein–Barr virus in the oral cavity of high school students from the city of Cali (Colombia). *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica (English ed).* 1 mars 2022;40(3):113-20.
  15. Avgil M, Ornoy A. Herpes simplex virus and Epstein-Barr virus infections in pregnancy: consequences of neonatal or intrauterine infection. *Reproductive Toxicology.* 1 mai 2006;21(4):436-45.
  16. Daud II, Coleman CB, Smith NA, Ogolla S, Simbiri K, Bukusi EA, et al. Breast Milk as a Potential Source of Epstein-Barr Virus Transmission Among Infants Living in a Malaria-Endemic Region of Kenya. *The Journal of Infectious Diseases.* 1 déc 2015;212(11):1735-42.
  17. Thompson MP, Kurzrock R. Epstein-Barr virus and cancer. *Clin Cancer Res.* 1 févr 2004;10(3):803-21.
  18. Young LS, Rickinson AB. Epstein-Barr virus: 40 years on. *Nat Rev Cancer.* oct 2004;4(10):757-68.

19. Amiel C. Le virus Epstein-Barr (EBV) : physiopathogénèse et diagnostic. *Revue Francophone des Laboratoires*. 1 nov 2013;2013(456):47-55.
20. Hjalgrim H, Friberg J, Melbye M. The epidemiology of EBV and its association with malignant disease. In: Arvin A, Campadelli-Fiume G, Mocarski E, Moore PS, Roizman B, Whitley R, et al., éditeurs. *Human Herpesviruses: Biology, Therapy, and Immunoprophylaxis* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2007 [cité 5 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK47424/>
21. Edwards JM, Woodroof M. EB virus-specific IgA in serum of patients with infectious mononucleosis and of healthy people of different ages. *J Clin Pathol*. 1 oct 1979;32(10):1036-40.
22. Beagley KW, Gockel CM. Regulation of innate and adaptive immunity by the female sex hormones oestradiol and progesterone. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 18 août 2003;38(1):13-22.
23. Chapman SJ, Hill AVS. Human genetic susceptibility to infectious disease. *Nat Rev Genet*. 7 févr 2012;13(3):175-88.
24. Huck K, Feyen O, Niehues T, Rüschemdorf F, Hübner N, Laws HJ, et al. Girls homozygous for an IL-2-inducible T cell kinase mutation that leads to protein deficiency develop fatal EBV-associated lymphoproliferation. *J Clin Invest*. 1 mai 2009;119(5):1350-8.
25. Ghosh S, Carmo M, Calero-Garcia M, Ricciardelli I, Bustamante Ogando JC, Blundell MP, et al. T-cell gene therapy for perforin deficiency corrects cytotoxicity defects and prevents hemophagocytic lymphohistiocytosis manifestations. *J Allergy Clin Immunol*. sept 2018;142(3):904-913.e3.
26. Cohen JI, Mocarski ES, Raab-Traub N, Corey L, Nabel GJ. The need and challenges for development of an Epstein-Barr virus vaccine. *Vaccine*. 18 avr 2013;31 Suppl 2(0 2):B194-196.
27. Grimm JM, Schmeling DO, Dunmire SK, Knight JA, Mullan BD, Ed JA, et al. Prospective studies of infectious mononucleosis in university students. *Clin Transl Immunology*. 12 août 2016;5(8):e94.

28. Balfour HH, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *J Infect Dis.* 1 janv 2013;207(1):80-8.
29. Balfour HH, Sifakis F, Sliman JA, Knight JA, Schmeling DO, Thomas W. Age-specific prevalence of Epstein-Barr virus infection among individuals aged 6-19 years in the United States and factors affecting its acquisition. *J Infect Dis.* 15 oct 2013;208(8):1286-93.
30. Morris MC, Edmunds WJ. The changing epidemiology of infectious mononucleosis? *J Infect.* août 2002;45(2):107-9.
31. Takeuchi K, Tanaka-Taya K, Kazuyama Y, Ito YM, Hashimoto S, Fukayama M, et al. Prevalence of Epstein-Barr virus in Japan: trends and future prediction. *Pathol Int.* mars 2006;56(3):112-6.
32. Chang CM, Yu KJ, Mbulaiteye SM, Hildesheim A, Bhatia K. The extent of genetic diversity of Epstein-Barr virus and its geographic and disease patterns: a need for reappraisal. *Virus Res.* août 2009;143(2):209-21.
33. Kriso.ee. Encyclopedia of Virology 3rd edition, v. 1-5 - B.W.J. Mahy, Marc H.V. H.V. van Regenmortel - 9780123739353 - Book | Kriso.ee [Internet]. [cité 12 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.kriso.ee/encyclopedia-virology-3rd-edition-v-1-db-9780123739353.html>
34. Graham BS, Lynch DT. Burkitt Lymphoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 13 oct 2022]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538148/>
35. Singh D, Vaccarella S, Gini A, De Paula Silva N, Steliarova-Foucher E, Bray F. Global patterns of Hodgkin lymphoma incidence and mortality in 2020 and a prediction of the future burden in 2040. *Int J Cancer.* 15 juin 2022;150(12):1941-7.
36. Hsu JL, Glaser SL. Epstein-barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns and etiologic implications. *Crit Rev Oncol Hematol.* avr 2000;34(1):27-53.

37. Bray F, Haugen M, Moger TA, Tretli S, Aalen OO, Grotmol T. Age-incidence curves of nasopharyngeal carcinoma worldwide: bimodality in low-risk populations and aetiological implications. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* sept 2008;17(9):2356-65.
38. Chang ET, Adami HO. The enigmatic epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* oct 2006;15(10):1765-77.
39. Dieudonne Y, Martin M, Korganow AS, Boutboul D, Guffroy A. [EBV and immunodeficiency]. *Rev Med Interne.* déc 2021;42(12):832-43.
40. Marelle L, Rea D, Raphael M. Le virus d'Epstein-Barr et les proliférations lymphoïdes. *Med Sci (Paris).* 1993;9(6-7):693.
41. Fugl A, Andersen CL. Epstein-Barr virus and its association with disease - a review of relevance to general practice. *BMC Fam Pract.* 14 mai 2019;20:62.
42. Molesworth SJ, Lake CM, Borza CM, Turk SM, Hutt-Fletcher LM. Epstein-Barr Virus gH Is Essential for Penetration of B Cells but Also Plays a Role in Attachment of Virus to Epithelial Cells. *Journal of Virology.* 15 juill 2000;74(14):6324-32.
43. Glover A, Shannon-Lowe C. From pathobiology to targeted treatment in Epstein Barr virus related T cell and Natural Killer cell lymphoproliferative diseases. *Annals of Lymphoma* [Internet]. 30 déc 2021 [cité 6 mars 2023];5(0). Disponible sur: <https://aol.amegroups.com/article/view/7933>
44. Latency and lytic replication in Epstein–Barr virus-associated oncogenesis | *Nature Reviews Microbiology* [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.nature.com/articles/s41579-019-0249-7>
45. Kanda T. EBV-Encoded Latent Genes. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1045:377-94.
46. Leight ER, Sugden B. EBNA-1: a protein pivotal to latent infection by Epstein-Barr virus. *Rev Med Virol.* avr 2000;10(2):83-100.
47. The EBV nuclear antigen 1 (EBNA1) enhances B cell immortalization several thousandfold - PMC [Internet]. [cité 24 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC196914/>

48. Chen A, Divisconte M, Jiang X, Quink C, Wang F. Epstein-Barr virus with the latent infection nuclear antigen 3B completely deleted is still competent for B-cell growth transformation in vitro. *J Virol.* avr 2005;79(7):4506-9.
49. Ling PD, Peng RS, Nakajima A, Yu JH, Tan J, Moses SM, et al. Mediation of Epstein-Barr virus EBNA-LP transcriptional coactivation by Sp100. *EMBO J.* 1 oct 2005;24(20):3565-75.
50. Cahir-McFarland ED, Davidson DM, Schauer SL, Duong J, Kieff E. NF-kappa B inhibition causes spontaneous apoptosis in Epstein-Barr virus-transformed lymphoblastoid cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 23 mai 2000;97(11):6055-60.
51. Dykstra ML, Longnecker R, Pierce SK. Epstein-Barr virus coopts lipid rafts to block the signaling and antigen transport functions of the BCR. *Immunity.* janv 2001;14(1):57-67.
52. Longnecker R. Epstein-Barr virus latency: LMP2, a regulator or means for Epstein-Barr virus persistence? *Adv Cancer Res.* 2000;79:175-200.
53. Burkhardt AL, Bolen JB, Kieff E, Longnecker R. An Epstein-Barr virus transformation-associated membrane protein interacts with src family tyrosine kinases. *J Virol.* août 1992;66(8):5161-7.
54. Winberg G, Matskova L, Chen F, Plant P, Rotin D, Gish G, et al. Latent membrane protein 2A of Epstein-Barr virus binds WW domain E3 protein-ubiquitin ligases that ubiquitinate B-cell tyrosine kinases. *Mol Cell Biol.* nov 2000;20(22):8526-35.
55. Swaminathan S, Tomkinson B, Kieff E. Recombinant Epstein-Barr virus with small RNA (EBER) genes deleted transforms lymphocytes and replicates in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 15 févr 1991;88(4):1546-50.
56. Kang MS, Kieff E. Epstein-Barr virus latent genes. *Exp Mol Med.* janv 2015;47(1):e131-e131.
57. Sharp TV, Raine DA, Gewert DR, Joshi B, Jagus R, Clemens MJ. Activation of the Interferon-Inducible (2'-5') Oligoadenylate Synthetase by the Epstein-Barr Virus RNA, EBER-1. *Virology.* 10 mai 1999;257(2):303-13.

58. Sharp TV, Schwemmle M, Jeffrey I, Laing K, Mellor H, Proud CG, et al. Comparative analysis of the regulation of the interferon-inducible protein kinase PKR by Epstein-Barr virus RNAs EBER-1 and EBER-2 and adenovirus VA, RNA. *Nucleic Acids Research*. 25 sept 1993;21(19):4483-90.
59. Lee N, Moss WN, Yario TA, Steitz JA. EBV Noncoding RNA Binds Nascent RNA to Drive Host PAX5 to Viral DNA. *Cell*. 12 févr 2015;160(4):607-18.
60. Kempkes B, Robertson ES. Epstein-Barr virus latency: current and future perspectives. *Curr Opin Virol*. oct 2015;14:138-44.
61. Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, Shapiro M. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. *Current Opinion in Virology*. 1 juin 2013;3(3):227-32.
62. Price AM, Luftig MA. Dynamic Epstein-Barr virus gene expression on the path to B-cell transformation. *Adv Virus Res*. 2014;88:279-313.
63. Cohen JI. Epstein-Barr virus infection. *N Engl J Med*. 17 août 2000;343(7):481-92.
64. Murata T, Sugimoto A, Inagaki T, Yanagi Y, Watanabe T, Sato Y, et al. Molecular Basis of Epstein-Barr Virus Latency Establishment and Lytic Reactivation. *Viruses*. 23 nov 2021;13(12):2344.
65. Drouet E. The Role of the Epstein-Barr Virus Lytic Cycle in Tumor Progression: Consequences in Diagnosis and Therapy. In: Luis Thomasini R, éditeur. *Human Herpesvirus Infection - Biological Features, Transmission, Symptoms, Diagnosis and Treatment* [Internet]. IntechOpen; 2020 [cité 14 oct 2022]. Disponible sur: <https://www.intechopen.com/books/human-herpesvirus-infection-biological-features-transmission-symptoms-diagnosis-and-treatment/the-role-of-the-epstein-barr-virus-lytic-cycle-in-tumor-progression-consequences-in-diagnosis-and-th>
66. Raphaël M. Virus d'Epstein-Barr et proliférations lymphoïdes. *Med Sci (Paris)*. 1998;14(6-7):687.

67. Keating S, Prince S, Jones M, Rowe M. The lytic cycle of Epstein-Barr virus is associated with decreased expression of cell surface major histocompatibility complex class I and class II molecules. *J Virol.* août 2002;76(16):8179-88.
68. Rosemarie Q, Sugden B. Epstein–Barr Virus: How Its Lytic Phase Contributes to Oncogenesis. *Microorganisms.* 19 nov 2020;8(11):1824.
69. Kerr JR. Epstein-Barr virus (EBV) reactivation and therapeutic inhibitors. *J Clin Pathol.* oct 2019;72(10):651-8.
70. El-Guindy A, Ghiassi-Nejad M, Golden S, Delecluse HJ, Miller G. Essential Role of Rta in Lytic DNA Replication of Epstein-Barr Virus. *J Virol.* janv 2013;87(1):208-23.
71. Katz BZ. 208 - Epstein-Barr Virus (Mononucleosis and Lymphoproliferative Disorders). In: Long SS, Prober CG, Fischer M, éditeurs. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (Fifth Edition)* [Internet]. Elsevier; 2018 [cité 19 oct 2022]. p. 1088-1095.e4. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780323401814002085>
72. Murata T. Encyclopedia of EBV-Encoded Lytic Genes: An Update. *Adv Exp Med Biol.* 2018;1045:395-412.
73. van Grunsven WM, van Heerde EC, de Haard HJ, Spaan WJ, Middeldorp JM. Gene mapping and expression of two immunodominant Epstein-Barr virus capsid proteins. *J Virol.* juill 1993;67(7):3908-16.
74. Reischl U, Gerdes C, Motz M, Wolf H. Expression and purification of an Epstein-Barr virus encoded 23-kDa protein and characterization of its immunological properties. *J Virol Methods.* mars 1996;57(1):71-85.
75. Young LS. EPSTEIN-BARR VIRUS(HERPESVIRIDAE) | General Features. In: Granoff A, Webster RG, éditeurs. *Encyclopedia of Virology (Second Edition)* [Internet]. Oxford: Elsevier; 1999 [cité 13 oct 2022]. p. 487-94. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0122270304000868>

76. Williams H, McAulay K, Macsween KF, Gallacher NJ, Higgins CD, Harrison N, et al. The immune response to primary EBV infection: a role for natural killer cells. *Br J Haematol.* avr 2005;129(2):266-74.
77. Chijioke O, Müller A, Feederle R, Barros MHM, Krieg C, Emmel V, et al. Human natural killer cells prevent infectious mononucleosis features by targeting lytic Epstein-Barr virus infection. *Cell Rep.* 26 déc 2013;5(6):1489-98.
78. Chijioke O, Landtwing V, Münz C. NK Cell Influence on the Outcome of Primary Epstein–Barr Virus Infection. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2016 [cité 22 déc 2022];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2016.00323>
79. Cohn R. COMPARISON OF IMMORTALIZATION ASSAY AND POLYMERASE CHAIN REACTION DETECTION OF EPSTEIN-BARR VIRUS IN PEDIATRIC TRANSPLANT RECIPIENTS AND CONTROL SAMPLES. *Pediatric Pathology & Molecular Medicine* [Internet]. 1 janv 2002 [cité 22 déc 2022]; Disponible sur: [https://www.academia.edu/19320846/COMPARISON\\_OF\\_IMMORTALIZATION\\_ASSAY\\_AND\\_POLYMERASE\\_CHAIN\\_REACTION\\_DETECTION\\_OF\\_EPSTEIN\\_BARR\\_VIRUS\\_IN\\_PEDIATRIC\\_TRANSPLANT\\_RECIPIENTS\\_AND\\_CONTROL\\_SAMPLES](https://www.academia.edu/19320846/COMPARISON_OF_IMMORTALIZATION_ASSAY_AND_POLYMERASE_CHAIN_REACTION_DETECTION_OF_EPSTEIN_BARR_VIRUS_IN_PEDIATRIC_TRANSPLANT_RECIPIENTS_AND_CONTROL_SAMPLES)
80. Fafi-Kremer S, Morand P, Brion JP, Pavese P, Baccard M, Germe R, et al. Long-term shedding of infectious epstein-barr virus after infectious mononucleosis. *J Infect Dis.* 15 mars 2005;191(6):985-9.
81. Hamilton-Dutoit SJ, Pallesen G. Detection of Epstein-Barr virus small RNAs in routine paraffin sections using non-isotopic RNA/RNA in situ hybridization. *Histopathology.* août 1994;25(2):101-11.
82. Thorley-Lawson DA. EBV Persistence—Introducing the Virus. In: Münz C, éditeur. *Epstein Barr Virus Volume 1: One Herpes Virus: Many Diseases* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2015 [cité 20 déc 2022]. p. 151-209. (Current Topics in Microbiology and Immunology). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-22822-8_8)

83. Hutt-Fletcher LM. The Long and Complicated Relationship between Epstein-Barr Virus and Epithelial Cells. *J Virol*. 16 déc 2016;91(1):e01677-16.
84. Münz C. Latency and lytic replication in Epstein-Barr virus-associated oncogenesis. *Nat Rev Microbiol*. nov 2019;17(11):691-700.
85. Babcock GJ, Hochberg D, Thorley-Lawson AD. The expression pattern of Epstein-Barr virus latent genes in vivo is dependent upon the differentiation stage of the infected B cell. *Immunity*. oct 2000;13(4):497-506.
86. Aleem E, Arceci RJ. Targeting cell cycle regulators in hematologic malignancies. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* [Internet]. 2015 [cité 23 déc 2022];3. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2015.00016>
87. Nabi J, Hohl RJ. CHAPTER 66 - HEMATOLOGIC MALIGNANCIES. In: Waldman SA, Terzic A, Egan LJ, Elghozi JL, Jahangir A, Kane GC, et al., éditeurs. *Pharmacology and Therapeutics* [Internet]. Philadelphia: W.B. Saunders; 2009 [cité 23 déc 2022]. p. 945-9. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9781416032915500706>
88. Söderberg K. Risk factors for haematological malignancies : immune-mediated diseases, body mass index and magnetic fields [Internet]. Institutet för miljömedicin (IMM) / Institute of Enviromental Medicine; 2006 [cité 23 déc 2022]. Disponible sur: <http://openarchive.ki.se/xmlui/handle/10616/39719>
89. O'Donnell MR, Abboud CN, Altman J, Appelbaum FR, Arber DA, Attar E, et al. Acute Myeloid Leukemia. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 1 août 2012;10(8):984-1021.
90. Döhner H, Weisdorf DJ, Bloomfield CD. Acute Myeloid Leukemia. *N Engl J Med*. 17 sept 2015;373(12):1136-52.
91. Pui CH, Robison LL, Look AT. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 22 mars 2008;371(9617):1030-43.

92. Malard F, Mohty M. Acute lymphoblastic leukaemia. *Lancet*. 4 avr 2020;395(10230):1146-62.
93. Graux C. Biology of acute lymphoblastic leukemia (ALL): clinical and therapeutic relevance. *Transfus Apher Sci*. avr 2011;44(2):183-9.
94. Baba AI, Câtoi C. TUMORS OF HEMATOPOIETIC AND LYMPHOID TISSUES [Internet]. Comparative Oncology. The Publishing House of the Romanian Academy; 2007 [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK9562/>
95. Pizzi M, Croci GA, Ruggeri M, Tabano S, Dei Tos AP, Sabbatini E, et al. The Classification of Myeloproliferative Neoplasms: Rationale, Historical Background and Future Perspectives with Focus on Unclassifiable Cases. *Cancers*. janv 2021;13(22):5666.
96. Dharmawickreme B, Witharana C. Review: JAK2V617F Allele Burden in Diagnosis and Therapeutic Monitoring of Myeloproliferative Neoplasms. *EJMED*. 18 févr 2023;5(1):35-40.
97. Hussein S, Mohamed D, Hafez R. Risk factors of hematological malignancies in Upper Egypt: a case–control study. *Egypt J Intern Med*. juin 2019;31(2):171-7.
98. Rodriguez-Abreu D, Bordoni A, Zucca E. Epidemiology of hematological malignancies. *Ann Oncol*. janv 2007;18 Suppl 1:i3-8.
99. Hwang JP, LoConte NK, Rice JP, Foxhall LE, Sturgis EM, Merrill JK, et al. Oncologic Implications of Chronic Hepatitis C Virus Infection. *JOP*. déc 2019;15(12):629-37.
100. Santambrogio E, Orsucci L. Helicobacter pylori and hematological disorders. *Minerva Gastroenterol Dietol*. sept 2019;65(3):204-13.
101. Floch P, Mégraud F, Lehours P. Helicobacter pylori Strains and Gastric MALT Lymphoma. *Toxins*. avr 2017;9(4):132.
102. Kimani SM, Painschab MS, Horner MJ, Muchengeti M, Fedoriw Y, Shiels MS, et al. Epidemiology of haematological malignancies in people living with HIV. *The Lancet HIV*. 1 sept 2020;7(9):e641-51.

- 103.Dharnidharka VR. Comprehensive review of post–organ transplant hematologic cancers. *American Journal of Transplantation*. 2018;18(3):537-49.
- 104.Le Guern V, Mouthon L. Syndrome de Gougerot-Sjögren et lymphomes : de la physiopathologie au traitement. *La Presse Médicale*. 1 déc 2011;40(12, Part 1):1113-9.
- 105.Travaglini A, Pace M, Varricchio S, Insabato L, Giordano C, Picardi M, et al. Hashimoto Thyroiditis in Primary Thyroid Non-Hodgkin Lymphoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Clinical Pathology*. 2 janv 2020;153(2):156-64.
- 106.Zhang Y, Li W, Zhang P, Guo J, Sun J, Lu J, et al. Hematological malignancies in systemic lupus erythematosus: clinical characteristics, risk factors, and prognosis-a case-control study. *Arthritis Res Ther*. 3 janv 2022;24(1):5.
- 107.Weeding E, Casciola-Rosen L, Shah AA. Cancer and Scleroderma. *Rheumatic Disease Clinics*. 1 août 2020;46(3):551-64.
- 108.El Jammal T, Pavic M, Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Sève P. Sarcoidosis and Cancer: A Complex Relationship. *Frontiers in Medicine* [Internet]. 2020 [cité 16 janv 2023];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2020.594118>
- 109.Spatari G, Allegra A, Carrieri M, Pioggia G, Gangemi S. Epigenetic Effects of Benzene in Hematologic Neoplasms: The Altered Gene Expression. *Cancers*. janv 2021;13(10):2392.
- 110.Ramdass B, Chowdhary A, Koka P. Hematological Malignancies: Disease Pathophysiology of Leukemic Stem Cells. *Journal of Stem Cells*. 1 janv 2013;8.
- 111.Introduction générale à l'hématologie : rappels sur l'hématopoïèse et la lymphopoïèse - PDF Téléchargement Gratuit [Internet]. [cité 27 févr 2023]. Disponible sur: <https://docplayer.fr/23012981-Introduction-generale-a-l-hematologie-rappels-sur-l-hematopoiese-et-la-lymphopoiese.html>
- 112.Barroca V. Renouvellement des cellules souches : plasticité des progéniteurs germinaux et rôle du gène Fancg dans la fonction des cellules souches hématopoïétiques [Internet] [These de doctorat]. Orléans; 2009 [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.theses.fr/2009ORLE2023>

113. Girardet C, Baur AS, Delacrétaz F. Nouvelle classification OMS des lymphomes : est-elle utile pour le clinicien et son patient ? Rev Med Suisse. 7 nov 2001;2367:2183-5.
114. Bennett M, Farrer-Brown G, Henry K, Jelliffe AM, Gerard-Marchant R, Hamlin I, et al. CLASSIFICATION OF NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS. The Lancet. 17 août 1974;304(7877):405-8.
115. Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, Kapanci Y, Rilke F, Kelényi G, et al. Updated Kiel classification for lymphomas. Lancet. 6 févr 1988;1(8580):292-3.
116. Lennert K, Feller AC. The Kiel Classification. In: Lennert K, Feller AC, éditeurs. Histopathology of Non-Hodgkin's Lymphomas: Based on the Updated Kiel Classification [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 1992 [cité 9 janv 2023]. p. 13-52. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-97187-7\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-97187-7_2)
117. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J. Lymphoma classification – from controversy to consensus: The R.E.A.L. and WHO Classification of lymphoid neoplasms. Annals of Oncology. 1 janv 2000;11:S3-10.
118. de Leval L, Jaffe ES. Lymphoma Classification. Cancer J. mai 2020;26(3):176-85.
119. Assessment UENC for E. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [Internet]. 2009 [cité 26 févr 2023]. Disponible sur: [https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference\\_id/786623](https://hero.epa.gov/hero/index.cfm/reference/details/reference_id/786623)
120. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. Blood. 19 mai 2016;127(20):2375-90.
121. Alaggio R, Amador C, Anagnostopoulos I, Attygalle AD, Araujo IB de O, Berti E, et al. The 5th edition of the World Health Organization Classification of Haematolymphoid Tumours: Lymphoid Neoplasms. Leukemia. juill 2022;36(7):1720-48.
122. Epstein-Barr virus-associated lymphoid malignancies: the expanding spectrum of hematopoietic neoplasms - PubMed [Internet]. [cité 2 févr 2023]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24640173/>

- 123.Mead GM, Barrans SL, Qian W, Walewski J, Radford JA, Wolf M, et al. A prospective clinicopathologic study of dose-modified CODOX-M/IVAC in patients with sporadic Burkitt lymphoma defined using cytogenetic and immunophenotypic criteria (MRC/NCRI LY10 trial). *Blood*. 15 sept 2008;112(6):2248-60.
- 124.Rowe M, Fitzsimmons L, Bell AI. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. *Chin J Cancer*. déc 2014;33(12):609-19.
- 125.Bociek RG. Adult Burkitt's Lymphoma. *Clinical Lymphoma*. 1 juin 2005;6(1):11-20.
- 126.Neri A, Barriga F, Inghirami G, Knowles DM, Neequaye J, Magrath IT, et al. Epstein-Barr virus infection precedes clonal expansion in Burkitt's and acquired immunodeficiency syndrome-associated lymphoma. *Blood*. 1 mars 1991;77(5):1092-5.
- 127.Nanbo A, Sugden A, Sugden B. The coupling of synthesis and partitioning of EBV's plasmid replicon is revealed in live cells. *EMBO J*. 3 oct 2007;26(19):4252-62.
- 128.Bornkamm GW. Epstein-Barr virus and its role in the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: An unresolved issue. *Seminars in Cancer Biology*. 1 déc 2009;19(6):351-65.
- 129.Vockerodt M, Yap LF, Shannon-Lowe C, Curley H, Wei W, Vrzalikova K, et al. The Epstein-Barr virus and the pathogenesis of lymphoma. *The Journal of Pathology*. 2015;235(2):312-22.
- 130.Hitt MM, Allday MJ, Hara T, Karran L, Jones MD, Busson P, et al. EBV gene expression in an NPC-related tumour. *EMBO J*. sept 1989;8(9):2639-51.
- 131.Molyneux EM, Rochford R, Griffin B, Newton R, Jackson G, Menon G, et al. Burkitt's lymphoma. *Lancet*. 31 mars 2012;379(9822):1234-44.
- 132.Karimi P, Birman BM, Anderson LA, McShane CM, Gadalla SM, Sampson JN, et al. Risk factors for Burkitt lymphoma: a nested case-control study in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Br J Haematol*. mai 2018;181(4):505-14.

133. Management of Adults With Burkitt Lymphoma – Hematology & Oncology [Internet]. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.hematologyandoncology.net/archives/december-2018/management-of-adults-with-burkitt-lymphoma/>
134. Kissi L, Bouihi RE, Lamchahab M, Alaoui A, Benyahya I. Localisation buccale d'un lymphome de Burkitt: à propos d'un cas. The Pan African Medical Journal [Internet]. 3 févr 2017 [cité 20 janv 2023];26(63). Disponible sur: <https://www.panafrican-med-journal.com/content/article/26/63/full>
135. Otmani N, Khattab M. Oral Burkitt's lymphoma in children: the Moroccan experience. Int J Oral Maxillofac Surg. janv 2008;37(1):36-40.
136. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. Blood. 15 nov 2004;104(10):3009-20.
137. Lymphome de Burkitt - Hématologie et oncologie [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 7 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/h%C3%A9matologie-et-oncologie/lymphomes/lymphome-de-burkitt>
138. Costa LJ, Xavier AC, Wahlquist AE, Hill EG. Trends in survival of patients with Burkitt lymphoma/leukemia in the USA: an analysis of 3691 cases. Blood. 13 juin 2013;121(24):4861-6.
139. Hecht JL, Aster JC. Molecular biology of Burkitt's lymphoma. J Clin Oncol. 1 nov 2000;18(21):3707-21.
140. Bain BJ. Diagnosis from the Blood Smear. New England Journal of Medicine. 4 août 2005;353(5):498-507.
141. Wyrwas M, Michel J, Guibaud I, Lesesve JF, Bénet B. Quelle attitude adopter face à la découverte de cellules de Burkitt sur un frottis sanguin ? Annales de Biologie Clinique. 1 nov 2016;74(6):697-703.

- 142.Saleh K, Michot JM, Camara-Clayette V, Vassetsky Y, Ribrag V. Burkitt and Burkitt-Like Lymphomas: a Systematic Review. *Curr Oncol Rep*. 6 mars 2020;22(4):33.
- 143.Casulo C, Friedberg J. Treating Burkitt Lymphoma in Adults. *Curr Hematol Malig Rep*. sept 2015;10(3):266-71.
- 144.Masson E. Lymphome de Burkitt [Internet]. EM-Consulte. [cité 3 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/752261/lymphome-de-burkitt>
- 145.Fröhling S, Döhner H. Chromosomal Abnormalities in Cancer. *New England Journal of Medicine*. 14 août 2008;359(7):722-34.
- 146.Wössmann W, Schrappe M, Meyer U, Zimmermann M, Reiter A. Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. *Ann Hematol*. mars 2003;82(3):160-5.
- 147.van der Meulen M, Bromberg JEC, Lam KH, Dammers R, Langerak AW, Doorduijn JK, et al. Flow cytometry shows added value in diagnosing lymphoma in brain biopsies. *Cytometry B Clin Cytom*. nov 2018;94(6):928-34.
- 148.Kalisz K, Alessandrino F, Beck R, Smith D, Kikano E, Ramaiya NH, et al. An update on Burkitt lymphoma: a review of pathogenesis and multimodality imaging assessment of disease presentation, treatment response, and recurrence. *Insights into Imaging*. 21 mai 2019;10(1):56.
- 149.Beham-Schmid C. Aggressive lymphoma 2016: revision of the WHO classification. *memo*. 1 déc 2017;10(4):248-54.
- 150.Crombie J, LaCasce A. The treatment of Burkitt lymphoma in adults. *Blood*. 11 févr 2021;137(6):743-50.
- 151.Senbanjo IO. Tumor lysis and acute renal failure in Burkitt's lymphoma: A review on pathophysiology and management. *Indian J Nephrol*. juill 2009;19(3):83-6.
- 152.Jacobson C, LaCasce A. How I treat Burkitt lymphoma in adults. *Blood*. 6 nov 2014;124(19):2913-20.

153. Wang HW, Balakrishna JP, Pittaluga S, Jaffe ES. Diagnosis of Hodgkin lymphoma in the modern era. *British Journal of Haematology*. 2019;184(1):45-59.
154. Momotow J, Borchmann S, Eichenauer DA, Engert A, Sasse S. Hodgkin Lymphoma—Review on Pathogenesis, Diagnosis, Current and Future Treatment Approaches for Adult Patients. *Journal of Clinical Medicine*. janv 2021;10(5):1125.
155. Alexander FE, Jarrett RF, Lawrence D, Armstrong AA, Freeland J, Gokhale DA, et al. Risk factors for Hodgkin's disease by Epstein-Barr virus (EBV) status: prior infection by EBV and other agents. *Br J Cancer*. mars 2000;82(5):1117-21.
156. Hjalgrim H, Askling J, Sørensen P, Madsen M, Rosdahl N, Storm HH, et al. Risk of Hodgkin's disease and other cancers after infectious mononucleosis. *J Natl Cancer Inst*. 20 sept 2000;92(18):1522-8.
157. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med*. 2 oct 2003;349(14):1324-32.
158. Bibas M, Antinori A. EBV and HIV-Related Lymphoma. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 29 déc 2009;1(2):e2009032.
159. Roughan JE, Torgbor C, Thorley-Lawson DA. Germinal Center B Cells Latently Infected with Epstein-Barr Virus Proliferate Extensively but Do Not Increase in Number. *J Virol*. janv 2010;84(2):1158-68.
160. Weniger MA, Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Leukemia*. avr 2021;35(4):968-81.
161. Hjalgrim H, Jarrett RF. Epidemiology of Hodgkin Lymphoma. In: Engert A, Younes A, éditeurs. *Hodgkin Lymphoma: A Comprehensive Overview* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 6 févr 2023]. p. 3-23. (Hematologic Malignancies). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-32482-7\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-030-32482-7_1)
162. Crombie JL, LaCasce AS. Current considerations in AYA Hodgkin lymphoma. *British Journal of Haematology*. 2019;184(1):72-81.

163. Yung L, Linch D. Hodgkin's lymphoma. *Lancet*. 15 mars 2003;361(9361):943-51.
164. Bispo JAB, Pinheiro PS, Kobetz EK. Epidemiology and Etiology of Leukemia and Lymphoma. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 6 janv 2020;10(6):a034819.
165. Piris MA, Medeiros LJ, Chang KC. Hodgkin lymphoma: a review of pathological features and recent advances in pathogenesis. *Pathology*. janv 2020;52(1):154-65.
166. Registre populationnel [Internet]. Recherche en Cancerologie - IRC. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.irc.ma/registres-observatoires/registre-des-cancers/registre-populationnel>
167. Registre des Cancers de la Region du Grand Casablanca 2013-2017 [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.contrelecancer.ma/fr/documents/registre-des-cancers-de-la-region-du-grand-casab-5/>
168. Gallamini A, Hutchings M, Ramadan S. Clinical presentation and staging of Hodgkin lymphoma. *Seminars in Hematology*. 1 juill 2016;53(3):148-54.
169. Brice P, de Kerviler E, Friedberg JW. Classical Hodgkin lymphoma. *The Lancet*. 23 oct 2021;398(10310):1518-27.
170. Tassies D, Sierra J, Montserrat E, Martí R, Estrach T, Rozman C. Specific cutaneous involvement in Hodgkin's disease. *Hematol Oncol*. 1992;10(2):75-9.
171. Gerstner ER, Abrey LE, Schiff D, Ferreri AJM, Lister A, Montoto S, et al. CNS Hodgkin lymphoma. *Blood*. 1 sept 2008;112(5):1658-61.
172. Simon S, Azevedo SJ, Byrnes JJ. Erythema nodosum heralding recurrent Hodgkin's disease. *Cancer*. 15 sept 1985;56(6):1470-2.
173. Milionis HJ, Elisaf MS. Psoriasiform lesions as paraneoplastic manifestation in Hodgkin's disease. *Ann Oncol*. avr 1998;9(4):449-52.
174. Mathas S, Hartmann S, Küppers R. Hodgkin lymphoma: Pathology and biology. *Seminars in Hematology*. 1 juill 2016;53(3):139-47.

- 175.Hartmann S. From a pathologist's point of view: Histiocytic cells in Hodgkin lymphoma and T cell/histiocyte rich large B cell lymphoma. *Pathol Res Pract.* déc 2015;211(12):901-4.
- 176.Nam-Cha SH, Montes-Moreno S, Salcedo MT, Sanjuan J, Garcia JF, Piris MA. Lymphocyte-rich classical Hodgkin's lymphoma: distinctive tumor and microenvironment markers. *Mod Pathol.* août 2009;22(8):1006-15.
- 177.Kaseb H, Babiker HM. Hodgkin Lymphoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [cité 10 févr 2023]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499969/>
- 178.Slack GW, Ferry JA, Hasserjian RP, Sohani AR, Longtine JA, Harris NL, et al. Lymphocyte depleted Hodgkin lymphoma: an evaluation with immunophenotyping and genetic analysis. *Leuk Lymphoma.* juin 2009;50(6):937-43.
- 179.Franco V, Tripodo C, Rizzo A, Stella M, Florena AM. Bone marrow biopsy in Hodgkin's lymphoma. *European Journal of Haematology.* 2004;73(3):149-55.
- 180.McCarten KM, Nadel HR, Shulkin BL, Cho SY. Imaging for diagnosis, staging and response assessment of Hodgkin lymphoma and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Radiol.* oct 2019;49(11):1545-64.
- 181.Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Zucca E, et al. Recommendations for Initial Evaluation, Staging, and Response Assessment of Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol.* 20 sept 2014;32(27):3059-67.
- 182.Wagner H, von der Weid NX. La maladie de Hodgkin de l'enfant Un maximum de survie avec un minimum de séquelles. *Rev Med Suisse.* 6 déc 2006;090:2812-5.
- 183.Jiang M, Bennani NN, Feldman AL. Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms. *Expert Review of Hematology.* 4 mars 2017;10(3):239-49.

- 184.Huppmann AR, Nicolae A, Slack GW, Pittaluga S, Davies-Hill T, Ferry JA, et al. EBV may be expressed in the LP cells of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) in both children and adults. *Am J Surg Pathol.* mars 2014;38(3):316-24.
- 185.Ansell SM. Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment. *Mayo Clinic Proceedings.* 1 nov 2015;90(11):1574-83.
- 186.Chihara D, Oki Y, Fanale MA, Westin JR, Nastoupil LJ, Neelapu S, et al. Stage I non-Hodgkin lymphoma: no plateau in disease-specific survival? *Ann Hematol.* mai 2019;98(5):1169-76.
- 187.Ramchandren R, Advani RH, Ansell SM, Bartlett NL, Chen R, Connors JM, et al. Brentuximab Vedotin plus Chemotherapy in North American Subjects with Newly Diagnosed Stage III or IV Hodgkin Lymphoma. *Clin Cancer Res.* 15 mars 2019;25(6):1718-26.
- 188.Ng AK, van Leeuwen FE. Hodgkin lymphoma: Late effects of treatment and guidelines for surveillance. *Seminars in Hematology.* 1 juill 2016;53(3):209-15.
- 189.Shannon-Lowe C, Rickinson A. The Global Landscape of EBV-Associated Tumors. *Frontiers in Oncology [Internet].* 2019 [cité 12 févr 2023];9. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2019.00713>
- 190.Zain J. Systemic T-cell lymphoma. In: Zain J, Kwak LW, éditeurs. *Management of Lymphomas: A Case-Based Approach [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2017 [cité 13 févr 2023]. p. 173-201. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-26827-9\\_11](https://doi.org/10.1007/978-3-319-26827-9_11)
- 191.Dojcinov SD, Fend F, Quintanilla-Martinez L. EBV-Positive Lymphoproliferations of B-T- and NK-Cell Derivation in Non-Immunocompromised Hosts. *Pathogens.* 7 mars 2018;7(1):28.
- 192.Quintanilla-Martinez L, Kumar S, Fend F, Reyes E, Teruya-Feldstein J, Kingma DW, et al. Fulminant EBV+ T-cell lymphoproliferative disorder following acute/chronic EBV infection: a distinct clinicopathologic syndrome. *Blood.* 15 juill 2000;96(2):443-51.

193. Penman HG. Fatal infectious mononucleosis: a critical review. *Journal of Clinical Pathology*. 1 déc 1970;23(9):765-71.
194. Halasa NB, Whitlock JA, McCurley TL, Smith JA, Zhu Q, Ochs H, et al. Fatal Hemophagocytic Lymphohistiocytosis Associated with Epstein-Barr Virus Infection in a Patient with a Novel Mutation in the Signaling Lymphocytic Activation Molecule—Associated Protein. *Clinical Infectious Diseases*. 15 nov 2003;37(10):e136-41.
195. Kimura H, Hoshino Y, Kanegane H, Tsuge I, Okamura T, Kawa K, et al. Clinical and virologic characteristics of chronic active Epstein-Barr virus infection. *Blood*. 15 juill 2001;98(2):280-6.
196. Yamaguchi M, Suzuki R, Oguchi M. Advances in the treatment of extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. *Blood*. 7 juin 2018;131(23):2528-40.
197. Akbar M, Clasen-Linde E, Specht L. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type, with extranasal presentation – a case report and a review of the literature. *Acta Oncologica*. 1 déc 2020;59(12):1480-7.
198. Leeborg N, Russell T, Fan G. Systemic Epstein-Barr Virus–Positive T-Cell Lymphoproliferative Disease of Childhood. *AJSP: Reviews & Reports*. juin 2012;17(3):120.
199. Kim HJ, Ko YH, Kim JE, Lee SS, Lee H, Park G, et al. Epstein-Barr Virus–Associated Lymphoproliferative Disorders: Review and Update on 2016 WHO Classification. *J Pathol Transl Med*. juill 2017;51(4):352-8.
200. Chen G, Chen L, Qin X, Huang Z, Xie X, Li G, et al. Systemic Epstein-Barr virus positive T-cell lymphoproliferative disease of childhood with hemophagocytic syndrome. *Int J Clin Exp Pathol*. 15 sept 2014;7(10):7110-3.
201. Sevilla DW, El-Mallawany NK, Emmons FN, Alexander S, Bhagat G, Alobeid B. Spectrum of childhood Epstein-Barr virus-associated T-cell proliferations and bone marrow findings. *Pediatr Dev Pathol*. 2011;14(1):28-37.

202. Rodríguez-Pinilla SM, Barrionuevo C, García J, de los Ángeles M, Pajares R, Casavilca S, et al. Epstein-Barr virus-positive systemic NK/T-cell lymphomas in children: report of six cases. *Histopathology*. déc 2011;59(6):1183-93.
203. Cohen JJ, Iwatsuki K, Ko YH, Kimura H, Manoli I, Ohshima K, et al. Epstein-Barr virus NK and T cell lymphoproliferative disease: report of a 2018 international meeting. *Leukemia & Lymphoma*. 20 mars 2020;61(4):808-19.
204. Kim WY, Montes-Mojarro IA, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Epstein-Barr Virus-Associated T and NK-Cell Lymphoproliferative Diseases. *Frontiers in Pediatrics* [Internet]. 2019 [cité 12 févr 2023];7. Disponible sur: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2019.00071>
205. Hung GY, Yu TY, Yen HJ, Yang CF, Lin LY, Horng JL. Systemic Epstein-Barr Virus-positive T-Cell Lymphoma of Childhood Presentation With Hemophagocytosis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. mai 2019;41(4):319.
206. Xiao X, Huang H, Ma X, Liu W, Guo L, Wu D. Successful management of a case of systemic Epstein Barr-virus-positive T-cell lymphoma of childhood.
207. Piccaluga PP. Other Rare Subtypes of Peripheral T-cell Lymphoma. In: *The Peripheral T-Cell Lymphomas* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2021 [cité 13 févr 2023]. p. 259-68. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119671336.ch19>
208. Yoshida M, Osumi T, Imadome KI, Tomizawa D, Kato M, Miyazawa N, et al. Successful treatment of systemic EBV positive T-cell lymphoma of childhood using the SMILE regimen. *Pediatric Hematology and Oncology*. 17 févr 2018;35(2):121-4.
209. Kim DH, Kim M, Kim Y, Han K, Han E, Lee JW, et al. Systemic Epstein-Barr Virus-positive T-Cell Lymphoproliferative Disease of Childhood With Good Response to Steroid Therapy. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. nov 2017;39(8):e497.
210. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. *Blood*. 1 juin 1997;89(11):3909-18.

- 211.Oyama T, Ichimura K, Suzuki R, Suzumiya J, Ohshima K, Yatabe Y, et al. Senile EBV+ B-cell lymphoproliferative disorders: a clinicopathologic study of 22 patients. *Am J Surg Pathol.* janv 2003;27(1):16-26.
- 212.Oyama T, Yamamoto K, Asano N, Oshiro A, Suzuki R, Kagami Y, et al. Age-related EBV-associated B-cell lymphoproliferative disorders constitute a distinct clinicopathologic group: a study of 96 patients. *Clin Cancer Res.* 1 sept 2007;13(17):5124-32.
- 213.Jaffe ES, Barr PM, Smith SM. Understanding the New WHO Classification of Lymphoid Malignancies: Why It's Important and How It Will Affect Practice. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2017;37:535-46.
- 214.Xie Y, Pittaluga S, Jaffe ES. The Histological Classification of Diffuse Large B-cell Lymphomas. *Semin Hematol.* avr 2015;52(2):57-66.
- 215.Bourbon E, Maucourt-Boulch D, Fontaine J, Mauduit C, Sesques P, Safar V, et al. Clinicopathological features and survival in EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma not otherwise specified. *Blood Advances.* 24 août 2021;5(16):3227-39.
- 216.Naeini YB, Wu A, O'Malley DP. Aggressive B-cell lymphomas: frequency, immunophenotype, and genetics in a reference laboratory population. *Ann Diagn Pathol.* déc 2016;25:7-14.
- 217.Nan FF, Zhang L, Li L, Li X, Sun ZC, Zhang XD, et al. Clinical features and survival impact of EBV-positive diffuse large B-Cell lymphoma with different age cutoffs. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* janv 2020;24(17):8947-56.
- 218.Okamoto A, Yanada M, Inaguma Y, Tokuda M, Morishima S, Kanie T, et al. The prognostic significance of EBV DNA load and EBER status in diagnostic specimens from diffuse large B-cell lymphoma patients. *Hematol Oncol.* mars 2017;35(1):87-93.
- 219.Cassim S, Antel K, Chetty DR, Oosthuizen J, Opie J, Mohamed Z, et al. Diffuse large B-cell lymphoma in a South African cohort with a high HIV prevalence: an analysis by cell-of-origin, Epstein-Barr virus infection and survival. *Pathology.* juin 2020;52(4):453-9.

- 220.Murthy SL, Hitchcock MA, Endicott-Yazdani TR, Watson JT, Krause JR. Epstein-Barr virus-positive diffuse large B-cell lymphoma. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. oct 2017;30(4):443-4.
- 221.Beltran B, Castro D, Paredes S, Miranda R, Castillo J. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2020 update on diagnosis, risk-stratification and management. *American Journal of Hematology*. 1 avr 2020;95.
- 222.Motoharu Shibusawa MD, Keisuke Kidoguchi MD, Tetsuya Tanimoto MD. Epstein-Barr Virus-Positive Diffuse Large B Cell Lymphoma. *Exon Publications*. 28 déc 2021;27-46.
- 223.Martelli M, Ferreri AJM, Agostinelli C, Di Rocco A, Pfreundschuh M, Pileri SA. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. août 2013;87(2):146-71.
- 224.Malpica L, Marques-Piubelli ML, Beltran BE, Chavez JC, Miranda RN, Castillo JJ. EBV-positive diffuse large B-cell lymphoma, not otherwise specified: 2022 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. juill 2022;97(7):951-65.
- 225.Sánchez-Romero C, Bologna-Molina R, Paes de Almeida O, Santos-Silva AR, Prado-Ribeiro AC, Brandão TB, et al. Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type: An updated overview. *Crit Rev Oncol Hematol*. mars 2021;159:103237.
- 226.Wang ZY, Li YX, Wang WH, Jin J, Wang H, Song YW, et al. Primary radiotherapy showed favorable outcome in treating extranodal nasal-type NK/T-cell lymphoma in children and adolescents. *Blood*. 26 nov 2009;114(23):4771-6.
- 227.Huang Y, de Leval L, Gaulard P. Molecular underpinning of extranodal NK/T-cell lymphoma. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 1 mars 2013;26(1):57-74.
- 228.Tse E, Kwong YL. Diagnosis and management of extranodal NK/T cell lymphoma nasal type. *Expert Review of Hematology*. 1 sept 2016;9(9):861-71.
- 229.Tababi S, Kharrat S, Sellami M, Mamy J, Zainine R, Beltaief N, et al. Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: Report of 15 cases. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. 1 juin 2012;129(3):141-7.

230. Takahara M, Kumai T, Kishibe K, Nagato T, Harabuchi Y. Extranodal NK/T-Cell Lymphoma, Nasal Type: Genetic, Biologic, and Clinical Aspects with a Central Focus on Epstein–Barr Virus Relation. *Microorganisms*. juill 2021;9(7):1381.
231. Yamaguchi M, Oguchi M, Suzuki R. Extranodal NK/T-cell lymphoma: Updates in biology and management strategies. *Best Practice & Research Clinical Haematology*. 1 sept 2018;31(3):315-21.
232. Ooi GC, Chim CS, Liang R, Tsang KW, Kwong YL. Nasal T-cell/natural killer cell lymphoma: CT and MR imaging features of a new clinicopathologic entity. *AJR Am J Roentgenol*. avr 2000;174(4):1141-5.
233. Ishida F, Kwong YL. Diagnosis and management of natural killer-cell malignancies. *Expert Rev Hematol*. oct 2010;3(5):593-602.
234. Iannitto E, Ferreri AJM, Minardi V, Tripodo C, Kreipe HH. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 1 déc 2008;68(3):264-71.
235. Mohammed Saleh MF, Kotb A, Abdallah GEM, Muhsen IN, El Fakih R, Aljurf M. Recent Advances in Diagnosis and Therapy of Angioimmunoblastic T Cell Lymphoma. *Current Oncology*. déc 2021;28(6):5480-98.
236. Yabe M, Dogan A, Horwitz SM, Moskowitz AJ. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. In: Querfeld C, Zain J, Rosen ST, éditeurs. *T-Cell and NK-Cell Lymphomas: From Biology to Novel Therapies* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019 [cité 20 févr 2023]. p. 99-126. (Cancer Treatment and Research). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-99716-2\\_5](https://doi.org/10.1007/978-3-319-99716-2_5)
237. Lunning MA, Vose JM. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: the many-faced lymphoma. *Blood*. 2 mars 2017;129(9):1095-102.
238. Lachenal F. Lymphomes T angio-immunoblastiques. *La Presse Médicale*. 1 nov 2007;36(11, Part 2):1655-62.
239. Khaled A, Sfia M, Fazaa B, Kourda N, Zermani R, Baccouche K, et al. PRURIGO CHRONIQUE RÉVÉLANT UN LYMPHOME T ANGIO- IMMUNOBLASTIQUE.

240. Donzel M, Perier-Muzet M, Balme B, Lemonnier F, Ingen-Housz-Oro S, Dalle S, et al. Manifestations cutanées des lymphomes T angio-immunoblastiques. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie - FMC*. 1 nov 2022;2(8):640-5.
241. Couronné L, Bastard C, Gaulard P, Hermine O, Bernard O. Aspects moléculaires des lymphomes T périphériques (1) - Lymphome T angio-immunoblastique, lymphome T périphérique non spécifié et lymphome anaplasique à grandes cellules. *Med Sci (Paris)*. 1 oct 2015;31(10):841-52.
242. Lemonnier F, Mak TW. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: more than a disease of T follicular helper cells. *The Journal of Pathology*. 2017;242(4):387-90.
243. Broccoli A, Zinzani PL. Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. avr 2017;31(2):223-38.
244. Romero S, Montoro J, Guinot M, Almenar L, Andreu R, Balaguer A, et al. Post-transplant lymphoproliferative disorders after solid organ and hematopoietic stem cell transplantation. *Leukemia & Lymphoma*. 2 janv 2019;60(1):142-50.
245. DeStefano CB, Desai SH, Shenoy AG, Catlett JP. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders. *British Journal of Haematology*. 2018;182(3):330-43.
246. Allen UD, Preiksaitis JK, AST Infectious Diseases Community of Practice. Post-transplant lymphoproliferative disorders, Epstein-Barr virus infection, and disease in solid organ transplantation: Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. sept 2019;33(9):e13652.
247. Green M, Webber SA. Post-Transplant Lymphoproliferative Disorders. In: *Textbook of Organ Transplantation* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2014 [cité 22 févr 2023]. p. 1147-60. Disponible sur: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781118873434.ch96>
248. Dierickx D, Habermann TM. Post-Transplantation Lymphoproliferative Disorders in Adults. *New England Journal of Medicine*. 8 févr 2018;378(6):549-62.

249. Weisenburger DD, Gross TG. Post-transplant lymphoproliferative disorder: a heterogeneous conundrum. *British Journal of Haematology*. 2017;179(5):854-6.
250. Shroff R, Rees L. The post-transplant lymphoproliferative disorder—a literature review. *Pediatr Nephrol*. 1 avr 2004;19(4):369-77.
251. Gupta D, Mendonca S, Chakraborty S, Chatterjee T. Post Transplant Lymphoproliferative Disorder. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 1 avr 2020;36(2):229-37.
252. Al Hamed R, Bazarbachi AH, Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease (EBV-PTLD) in the setting of allogeneic stem cell transplantation: a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities. *Bone Marrow Transplant*. janv 2020;55(1):25-39.
253. Morscio J, Dierickx D, Ferreira JF, Herreman A, Van Loo P, Bittoun E, et al. Gene Expression Profiling Reveals Clear Differences Between EBV-Positive and EBV-Negative Posttransplant Lymphoproliferative Disorders. *American Journal of Transplantation*. 1 mai 2013;13(5):1305-16.
254. Courville EL, Yohe S, Chou D, Nardi V, Lazaryan A, Thakral B, et al. EBV-negative monomorphic B-cell post-transplant lymphoproliferative disorders are pathologically distinct from EBV-positive cases and frequently contain TP53 mutations. *Modern Pathology*. 1 oct 2016;29(10):1200-11.
255. Parker A, Bowles K, Bradley JA, Emery V, Featherstone C, Gupte G, et al. Diagnosis of post-transplant lymphoproliferative disorder in solid organ transplant recipients – BCSH and BTS Guidelines. *British Journal of Haematology*. 2010;149(5):675-92.
256. Dierickx D, Tousseyn T, Requilé A, Verscuren R, Sagaert X, Morscio J, et al. The accuracy of positron emission tomography in the detection of posttransplant lymphoproliferative disorder. *Haematologica*. mai 2013;98(5):771-5.
257. Styczynski J, van der Velden W, Fox CP, Engelhard D, de la Camara R, Cordonnier C, et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-6) guidelines. *Haematologica*. juill

- 2016;101(7):803-11.
258. Al-Mansour Z, Nelson BP, Evens AM. Post-Transplant Lymphoproliferative Disease (PTLD): Risk Factors, Diagnosis, and Current Treatment Strategies. *Curr Hematol Malig Rep.* sept 2013;8(3):173-83.
  259. Markouli M, Ullah F, Omar N, Apostolopoulou A, Dhillon P, Diamantopoulos P, et al. Recent Advances in Adult Post-Transplant Lymphoproliferative Disorder. *Cancers.* janv 2022;14(23):5949.
  260. Fiche d'information — Dernières statistiques sur l'état de l'épidémie de sida [Internet]. [cité 2 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.unaids.org/fr/resources/fact-sheet>
  261. Linke-Serinsöz E, Fend F, Quintanilla-Martinez L. Human immunodeficiency virus (HIV) and Epstein-Barr virus (EBV) related lymphomas, pathology view point. *Seminars in Diagnostic Pathology.* 1 juill 2017;34(4):352-63.
  262. Carbone A, Volpi CC, Gualeni AV, Gloghini A. Epstein-Barr virus associated lymphomas in people with HIV. *Curr Opin HIV AIDS.* janv 2017;12(1):39-46.
  263. Grommes C, DeAngelis LM. Primary CNS Lymphoma. *J Clin Oncol.* 20 juill 2017;35(21):2410-8.
  264. Knowles DM, Inghirami G, Ubriaco A, Dalla-Favera R. Molecular genetic analysis of three AIDS-associated neoplasms of uncertain lineage demonstrates their B-cell derivation and the possible pathogenetic role of the Epstein-Barr virus. *Blood.* 15 févr 1989;73(3):792-9.
  265. Nador RG, Cesarman E, Chadburn A, Dawson DB, Ansari MQ, Sald J, et al. Primary effusion lymphoma: a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma-associated herpes virus. *Blood.* 15 juill 1996;88(2):645-56.
  266. SH S, E C, NL H, ES J, SA P, H S, et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues [Internet]. [cité 6 févr 2023]. Disponible sur: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-Haematopoietic-And-Lymphoid-Tissues-2017>

- 267.Cesarman E, Chadburn A. Pathology. In: Hentrich M, Barta SK, éditeurs. HIV-associated Hematological Malignancies [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 26 févr 2023]. p. 1-25. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-26857-6\\_1](https://doi.org/10.1007/978-3-319-26857-6_1)
- 268.Narkhede M, Arora S, Ujjani C. Primary effusion lymphoma: current perspectives. *OncoTargets and Therapy*. 17 sept 2018;11:3747-54.
- 269.Berhan A, Bayleyegn B, Getaneh Z. HIV/AIDS Associated Lymphoma: Review. *Blood Lymphat Cancer*. 29 avr 2022;12:31-45.
- 270.Leitch HA, Oksenhendler E. HIV-Associated Primary Effusion Lymphoma. In: Hentrich M, Barta SK, éditeurs. HIV-associated Hematological Malignancies [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2016 [cité 26 févr 2023]. p. 83-94. Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-319-26857-6\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-319-26857-6_6)
- 271.Brunnberg U, Hentrich M, Hoffmann C, Wolf T, Hübel K. HIV-Associated Malignant Lymphoma. *Oncol Res Treat*. 2017;40(3):82-7.
- 272.Pongas GN, Ramos JC. HIV-Associated Lymphomas: Progress and New Challenges. *Journal of Clinical Medicine*. janv 2022;11(5):1447.
- 273.Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood*. 15 févr 1997;89(4):1413-20.
- 274.Rodrigues-Fernandes CI, de Souza LL, Santos-Costa SF dos, Silva AMB, Pontes HAR, Lopes MA, et al. Clinicopathological analysis of oral plasmablastic lymphoma: A systematic review. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2018;47(10):915-22.
- 275.Fonseca FP, Robinson L, van Heerden MB, van Heerden WFP. Oral plasmablastic lymphoma: A clinicopathological study of 113 cases. *Journal of Oral Pathology & Medicine*. 2021;50(6):594-602.
- 276.Castillo JJ, Bibas M, Miranda RN. The biology and treatment of plasmablastic lymphoma. *Blood*. 9 avr 2015;125(15):2323-30.

- 277.Sanguedolce F, Zanelli M, Zizzo M, Martino G, Rossi C, Parente P, et al. Clinical, pathological and molecular features of plasmablastic lymphoma arising in the gastrointestinal tract: A review and reappraisal. *Pathology - Research and Practice*. 1 juin 2020;216(6):152973.
- 278.Lopez A, Abrisqueta P. Plasmablastic lymphoma: current perspectives. *Blood and Lymphatic Cancer: Targets and Therapy*. 31 déc 2018;8:63-70.

## *Serment d'Hippocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

# قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
  - وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
  - وأن أمارس مهنتي بوانع من ضميري وشرع في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
  - وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
  - وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
  - وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
  - وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
  - وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
  - وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
  - بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .
- والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية  
جامعة محمد الخامس بالرباط  
كلية الطب والصيدلة  
الرباط



سنة : 2023

رقم الأطروحة: 145

## فيروس إيبشتاين بار وأورام الدم الخبيثة

### أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023  
من طرفه

**السيدة قدي سلمي**

المزادة في : 19 فبراير 1998 بالرباط

**لنيل شهادة**

**دكتور في الطب**

الكلمات الأساسية: : فيروس إيبشتاين بار، سرطان الغدد الليمفاوية، الانحلال اللمفاوي، امراض الدم الخبيثة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

السيد عز العرب مسرار  
أستاذ في علم الدم البيولوجي

مدير الأطروحة

السيدة سعاد بنكيران  
أستاذ في علم الدم البيولوجي

عضو

السيد أنس الجعيدي  
أستاذ في علم الدم البيولوجي

عضو

السيد حفيظ زهيد  
أستاذ في علم الدم البيولوجي