



Fréquence du virus d'Epstein-Barr dans les lymphomes B agressifs en République Démocratique du Congo

Prevalence of Epstein - Barr virus in aggressive B lymphomas in the Democratic Republic of the Congo

Bienvenu Massamba Lebwaze^{1,2}, Fabrice Lolangwa Bokamandja^{1,2}, Raphaël Mbowa Kalengayi¹

Correspondance

Bienvenu Massamba Lebwaze MD, PhD
Département d'Anatomie Pathologique,
Cliniques Universitaires de Kinshasa, RD Congo
Courriel : bienvenu.lebwaze@unikin.ac.cd

Summary

Context and objective. Although Epstein-Barr virus (EBV) is known associated with several subtypes of aggressive non-Hodgkin lymphoma (NHL), data related from sub-Saharan Africa are paradoxically scarce. The aim of this study was to investigate the frequency of the different types of NHL and their association with latent EBV. **Methods.** We collected 88 biopsies having NHL obtained from Congolese patients between June 2005 and June 2018 in three laboratories (Kinshasa university hospital, INRB and LEBOMA). All specimens were reviewed using the 2008 and 2016 WHO classification of lymphoid neoplasms encompassing classic histopathology, immunohistochemistry and in situ hybridization. **Results.** Aggressive B cell lymphomas were the most frequent NHL (58 cases, 65.9%) encountered, mainly Diffuse Large B Cells Lymphomas (DLBCL) and Burkitt lymphoma (BL). The frequency of EBV was 64.3% and 23.3% in BL and DLBCL, respectively. **Conclusion.** More than half of aggressive NHL, particularly BL in DRC exhibit EBV. This study will served as a basis for a more extensive study of the NHL in DRC in patients with or without AIDS.

Key-words: Aggressive lymphomas, Diffuse Large B Cell Lymphoma, Burkitt Lymphoma, Epstein-Barr Virus, Democratic Republic of the Congo.

Received: April 17th, 2019

Accepted: May 22th, 2019

1 Département d'Anatomie Pathologique, Cliniques Universitaires de Kinshasa, Kinshasa, République Démocratique du Congo.

2 Cabinet d'Anatomie et Cytologie Pathologiques LEBOMA, Kinshasa-Limété, République Démocratique du Congo

Résumé

Contexte et objectif. Certes, le virus d'Epstein-Barr (VEB) soit bien connu associé à plusieurs types de lymphome B agressifs non- hodgkinien (LNH), les données y relatives sont paradoxalement rares en Afrique sub-Saharienne. La présente étude avait pour objectif de rechercher la fréquence de types des lymphomes B agressifs et leur relation avec du VEB. **Méthodes.** Nous avons colligé 88 biopsies de lymphomes chez des patients originaires de RDC, entre juin 2005 et juin 2018, dans trois laboratoires d'Anatomie pathologique (CUK, INRB et LEBOMA). Cette étude documentaire est essentiellement basée sur la classification d'OMS 2008 révisée en 2016. Les analyses histopathologiques, immunohistochimiques et d'hybridation in situ ont été réalisées sur tous les blocs de paraffine. **Résultats.** Les lymphomes B agressifs sont les plus fréquents (58 cas) rendant compte de 65,9% des cas. La fréquence du VEB dans le lymphome de Burkitt (LB) et les lymphomes B agressifs diffus à grandes cellules (LDGCB) est respectivement de 64,3% et 23,3% des cas. **Conclusion.** Plus de la moitié des patients avec LNH sont infectés par le VEB. Ils vont servir de base pour une étude prospective plus étendue des LNH en RDC chez des patients ayant ou non le Sida.

Mots-clés : Lymphomes B agressifs, lymphomes B diffus à grandes cellules, lymphome de Burkitt, virus d'Epstein-Barr, RDC

Reçu le 17 avril 2019

Accepté le 22 mai 2019

Introduction

Les lymphomes agressifs sont des tumeurs malignes des cellules lymphoïdes B ou NK/T ayant une évolution spontanée rapide. Ceux se développant à partir des lymphocytes B matures comprennent essentiellement dans la classification proposée par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) en 2008 révisée en 2016, les lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) NOS et le lymphome de Burkitt (LB) et les lymphomes à cellules du manteau blastique.

La fréquence de ces lymphomes varie selon les régions du globe, représentant dans les pays occidentaux environ 40% des lymphomes et, dans les pays en voie de développement, jusqu'à 60 ou 80% de tous les lymphomes. Certains sont associés à une infection par le virus d'Epstein-Barr (VEB). Leur développement, d'autre part, est favorisé par l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) (1-4). Cependant, l'ampleur et l'association entre les différents types de Lymphomes non hodgkiniens (LNH) n'a pas encore été formellement évaluée en République démocratique du Congo (RDC). La présente étude a recherché la fréquence des lymphomes B agressifs dans une cohorte de patients de la RDC et apprécier la fréquence des cas associés à une infection des cellules tumorales par VEB.

Méthodes

Nous avons relu 88 biopsies archivées de lymphomes avec preuve histologique, entre 2005 et 2018, dans 3 formations hospitalières : les Cliniques Universitaires de Kinshasa (CUK), l'Institut National de Recherches Biomédicales (INRB) et le celui plus récent du Cabinet d'Anatomie et Cytologie Pathologiques LEBOMA. Les paramètres d'intérêt comprenaient les données cliniques telles que l'âge, le sexe et la localisation.

Les informations cliniques complémentaires étaient souvent incomplètes, en particulier concernant une éventuelle infection par VIH et l'évolution, les patients ayant souvent été perdus de vue. L'étude étant rétrospective, il a été impossible à posteriori d'obtenir ces renseignements.

Les tissus étaient fixés dans une solution de formol à 10%. Pour chacun des 88 cas, des blocs d'inclusion en paraffine ont été colligés. Les coupes histologiques de 3 à 5 µm d'épaisseur ont été colorées par l'hématoxyline-éosine et le Giemsa lent. Une coloration par le PAS et une argentation selon la méthode de Gordon-Sweet ont été faites selon les cas. Des techniques

d'immunohistochimie ont été réalisées, utilisant la technique d'immunoperoxydase en trois couches, pour la démonstration des antigènes suivants : CD20, CD3, CD5, CD10 ; Bcl-2, CD23, CD30 et CD15.

Pour la mise en évidence d'une infection des cellules tumorales par l'EBV, ont été utilisées la technique d'immunohistochimie pour détecter la protéine de latence membranaire (LMP-1) et une technique d'hybridation *in situ* par sonde froide EBER-1 sur coupes histologiques.

La méthode d'étude a comporté une première analyse histologique pour le choix des anticorps pour les immunomarquages. Une seconde lecture avec les lames d'immunohistochimie a été réalisée puis une troisième lecture a été faite servant de contrôle de qualité interne permettant d'aboutir pour chaque cas à un diagnostic de consensus, basé sur la classification des lymphomes proposée par l'OMS en 2008 et révisée en 2016.

Résultats

Quatre cas sur les 88, soit 4,5% ne correspondant pas à un lymphome ont été éliminés dont 1 lymphadénite nodulaire abcédée avec hyperplasie immunoblastique, 2 ganglions massivement nécrosés sans cellules tumorales identifiables et 1 prélèvement insuffisant.

L'étude histopathologique a permis ainsi de confirmer le diagnostic de lymphome dans 84 cas.

Le tableau 1 indique les différents types de lymphomes reconnus et leur fréquence.

Tableau 1 : Fréquence des différents types de lymphomes observés

Type	Effectifs	%
Lymphomes de Hodgkin	16/84	19
Lymphomes non hodgkiniens	68/84	81
<i>de type B</i>	62	91
LLC.B	2	3
Lymphome folliculaire	2	3
Lymphome diffus à grandes cellules B	30	44
Lymphome de Burkitt	28	41
<i>de type T/NK</i>	4	6
Lymphoblastique T	1	1,5
T périphérique angio-immunoblastique	1	1,5
T périphérique NOS	1	1,5
T/NK type nasal	1	1,5
Lymphomes nécrosés non classables	2	3

Seize cas correspondaient aux lymphomes de Hodgkin classiques. Les 68 LNH (soit 81% de la série) montraient une forte prépondérance des lymphomes de type B (62 cas soit 91,2%) sur les lymphomes de type NK/T (4 cas soit 5,9%). Les lymphomes à petites cellules B sont rares, 4 cas soit 5,9%, correspondant à 2 lymphomes lymphocytiques/leucémies lymphoïdes chroniques et à 2 lymphomes folliculaires. Ainsi, les lymphomes B agressifs étaient les plus fréquents dans cette série (58 cas soit 80,6%) se répartissant en 28 LB (38,9%) et 30 LDGCB (41,7%). 2 autres cas ont été éliminés (3%) de la série, n'ayant pu être classés en raison d'une nécrose extensive.

Les LDGCB ont été répartis, comme le suggère la classification de l'OMS 2016 (3-4), mais également selon les sous-types des classifications antérieures. Le tableau 2 en donne la répartition.

Tableau 2 : Distribution des différents sous-types des LDGCB

Sous-type	Effectifs	%
<i>Centroblastique</i>	15/30	50
monomorphe	1	3,3
polymorphe	11	36,7
à noyau multilobé	3	10
<i>Immunoblastique</i>	14/30	46,7
sans différenciation plasmablastique	4	13,3
avec différenciation plasmablastique	10	33,4
<i>Anaplasique à grandes cellules B</i>	1/30	3,3

Le nombre de lymphomes de type centroblastique et de type immunoblastique est presque identique, un seul cas répondant à la définition du lymphome à grandes cellules B anaplasique. La majorité des 15 lymphomes centroblastiques (11 cas soit 36,6%) sont de type polymorphe, tandis que les formes monomorphes (1 cas, 3,3%) et à noyau multilobé (3 cas, 10%) sont rares. Parmi les 14 lymphomes immunoblastiques, la plupart montrent une différenciation plasmoblastique (10 cas, 33,3%). La présence d'une infection des cellules tumorales par le virus d'Epstein-Barr (EBV) a été décelée aussi bien par hybridation in situ que par l'immunohistochimie avec la mise en évidence de la protéine LMP1 dans 18 lymphomes de Burkitt sur 28 (64,3%) et aussi dans 7 LDGCB sur 30 (23,3%), comprenant 3 centroblastiques et 4 immunoblastiques. Pour mémoire, signalons que le seul lymphome T/NK périphérique EBV positif est celui de type nasal comme le montre le tableau 3.

Tableau 3 : Répartition des lymphomes agressifs associés à EBV

Type des lymphomes	Effectifs	%
LB	7/30	23,3
LDGCB	3	10
centroblastique	4	13,3
Immunoblastique	0	0
Anaplasique	1/4*	25
Lymphome T	*T/NK type nasal	

Le tableau 4 donne la répartition selon les tranches d'âge et selon l'existence ou non d'une infection latente des cellules tumorales par EBV.

Tableau 4 : Répartition des lymphomes B agressifs selon les tranches d'âge et suivant le statut EBV

Age (année)	LB		LDGCB	
	EBV+ n (%)	EVB- n (%)	EBV+ n (%)	EVB- n (%)
0-10	10 (35,7)	7 (25)	0	2 (6,6)
11-20	4 (14,3)	2 (7,1)	0	1 (3,3)
21-30	1 (3,6)	0	0	2 (6,6)
31-40	1 (3,6)	1 (3,6)	4 (13,3)	9 (30)
41-50	1 (3,6)	0	1 (3,3)	3 (10)
51-60	0	0	0	5 (16,6)
61-70	0	0	1 (3,3)	1 (3,3)

Les 27 LB dont l'âge est connu étaient survenus essentiellement dans la première décennie (17 cas) et la deuxième (6 cas) soit 23 cas sur 27 (85,1%). Les 4 autres cas se répartissent à raison d'un ou deux cas par décennie entre 21 et 50 ans. Les 17 LB associés à l'EBV étaient vus avant 10 ans (58,8%) puis dans la deuxième décennie pour 4 cas (23,5%) soit 82,3% des cas pour les deux premières décennies (Figures 1-3).

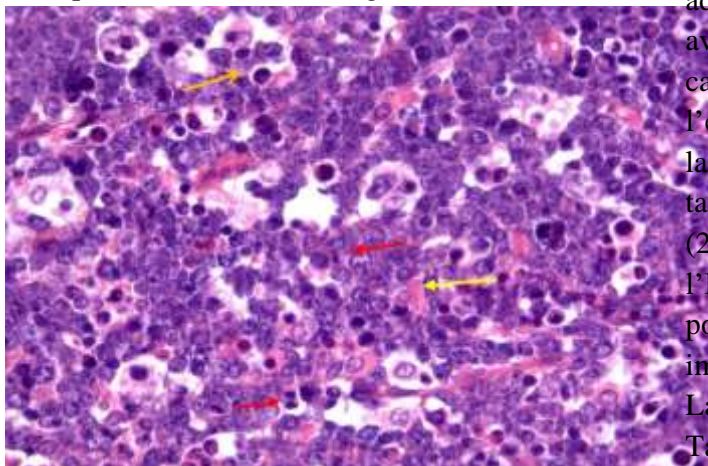


Figure 1. Lymphome de Burkitt avec un aspect « ciel étoilé » HE (× 400)
Flèches jaunes : macrophages à cytoplasme clair
Flèches rouges : des cellules tumorales (lymphoblastes) en pleine mitose

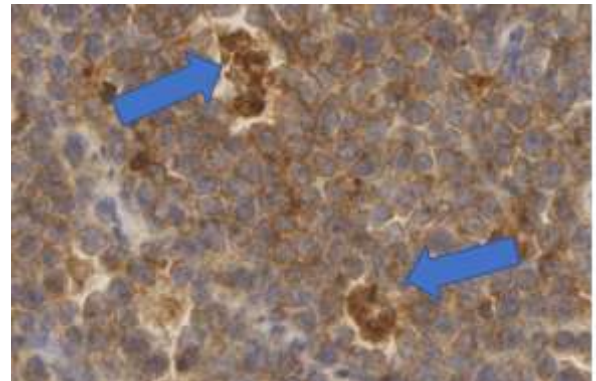


Figure 2. Lymphome de Burkitt : marquage membranaire des cellules LMP-1 positives (× 400)
Flèches bleues ciblent les cellules LMP-1 positives

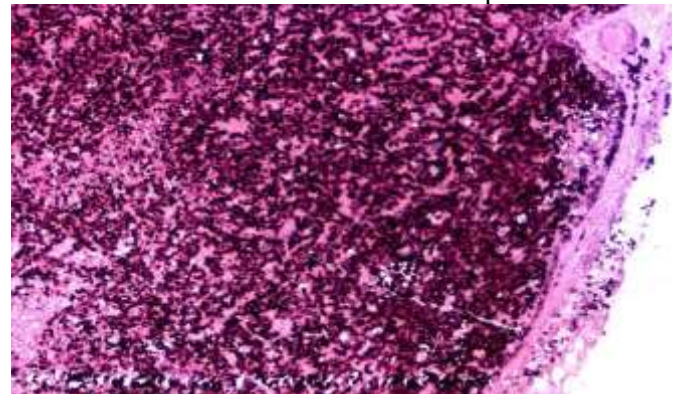


Figure 3. Lymphome de Burkitt : Hybridation in situ avec la sonde EBER-1 (× 100)

La plupart des LDGCB pour lesquels l'âge est connu (29 cas) se sont rencontrés chez les adultes entre 21 et 50 ans (19 cas, soit 65,5%) avec une prépondérance entre 31 et 40 ans (13 cas, soit 44,8%). En revanche, les formes de l'enfant et de l'adolescent sont rares (1 cas dans la première décennie et 2 dans la seconde), tandis que 7 cas surviennent entre 51 et 70 ans (24,1%). Le nombre des LDGCB associés à l'EBV est faible (6 cas, soit 20,6%) avec 3 cas pour chaque type, centroblastique et immunoblastique (Tableau 4).

La répartition selon le sexe est résumée dans le Tableau 5.

Tableau 5 : Répartition des lymphomes B agressifs selon le sexe et le statut EBV

Sexe	LB		LDGCB	
	EBV+ n (%)	EVB- n (%)	EBV+ n (%)	EVB- n (%)
M	11 (39,2)	6 (21,4)	4 (13,3)	13 (43,3)
F	4 (14,2)	4 (14,2)	3 (10)	8 (26,6)

En ce qui concerne les LB, une nette prédominance masculine a été remarquée avec 17 sujets de sexe masculin contre 8 de sexe féminin (soit un sex-ratio M/F= 2,1/1). Alors que pour les LB associés à l'EBV, 11 ont été signalés chez les sujets de sexe masculin contre 4 pour les sujets de sexe féminin, (soit un sexe-ratio M/F= 2,7/1). Pour les LDGCB, 17 cas ont été rencontrés chez les hommes et 11 chez les femmes (soit un sexe-ratio M/F= 1,5/1). Les 7 cas associés à l'EBV se répartissaient de façon presque égale entre les deux sexes.

Le tableau 6 donne la répartition des lymphomes agressifs B selon le siège ganglionnaire ou extra ganglionnaire. Ainsi, 60% de ces lymphomes ont une localisation ganglionnaire alors que 40% sont extraganglionnaires. Un peu plus du tiers des LB associés à l'EBV, soit 35,7% ont une localisation ganglionnaire contre 28,5% ayant une localisation extraganglionnaire.

En revanche, seulement 13,3% des LDGCB associés à l'EBV ont une localisation ganglionnaire contre 10% localisés en extraganglionnaires.

Le Tableau 7 donne la fréquence relative des deux types principaux des lymphomes agressifs B dans les pays en voie de développement (Afrique, Asie et Amérique latine).

Tableau 7 : Fréquence relative des deux types principaux des lymphomes non-hodgkiniens dans les pays en voie de développement d'Afrique, d'Asie et d'Amérique latine selon la littérature

Pays	LDGCB	
	(%)	LB (%)
Gabon (Walter 1991)	35,8	25,4
République Sud-Africaine (Anderson 1998)	23	2
Côte d'Ivoire (Echimane 2000)	-	35,8
Nigeria (Okolo 2003)	31,4	8
Ghana (Parkins 2009)	13	6,6
Uganda (Tumwine 2009)	15,9	79,8
Hong Kong (Anderson 1998)	36	2
Indes (Naresh 2000)	37	2
Taiwan (Chuang 2000)	47	2
Emirats Arabes Unis (Castella 2001)	59	13
Japon (Naresh 2004)	36	1
Indes (Naresh 2004)	33	4
Koweït (Temmin 2004)	54,8	5,3
Corée du Sud (Kim 2005)	16	32
Bresil (Hassan 2008)	-	47
Guatemala (Morovic 2009)	45	-

Le tableau 8 présente la fréquence relative des deux types principaux des lymphomes B agressifs dans des pays occidentaux (Europe et Amérique du nord).

Tableau 8 : Fréquence relative des deux types principaux des lymphomes non-hodgkiniens dans des pays occidentaux (Europe et Amérique du nord)

Pays	LDGCB	
	(%)	LB (%)
USA (Anderson 2004)	28	2
Canada (Anderson 2004)	29	5
UK (Anderson 2004)	27	4
Allemagne (Anderson 2004)	30	3
Suisse (Anderson 2004)	36	4
France (Anderson 2004)	25	3
Autres pays occidentaux (Morovic 2009)	30,6	< 3

Discussion

Notre série de lymphomes, première sur la relation EBV-LNH B agressifs en RDC montre, les faits suivants :

- une fréquence élevée des lymphomes de type B par rapport aux lymphomes T

- une prédominance des lymphomes B agressifs (80,6% des cas) sur les lymphomes à petites cellules B
- un taux élevé de LDGCB (41,7%) se répartissant en lymphome centroblastique (50%) et immunoblastique, surtout avec différenciation plasmablastique (46,7%) et un seul cas de type anaplasique à grandes cellules B
- un taux élevé de LB (39%).

Une telle répartition est similaire à celle observée dans les publications de séries de patients de pays africains. En revanche, ce taux élevé de LB (entre 25 et 80%) est l'apanage des pays d'endémie palustre comme le Gabon (6), la Côte d'Ivoire (7) et l'Ouganda (8) comme le montre le tableau 7. Ainsi dans une série des patients du Gabon (6), les LDGCB représentent 35,8% dont 13,4% de type immunoblastique tandis que le L de B rendait compte de 25,4%, soit 81,2% de l'ensemble des lymphomes agressifs.

En revanche, dans d'autres pays africains tels le Ghana (8) et le Nigéria (9), ce taux ne dépasse guère 10%. D'autres auteurs pensent que ce taux serait même plus bas en raison de mise en place des mesures visant à maîtriser l'endémie palustre dans certaines villes de l'Afrique équatoriale telle que Kinshasa (10) ou Kampala (10-11). Notre série étant focalisée sur Kinshasa, une étude plus étendue intéressant les autres villes de la RDC ayant des taux élevés d'endémicité palustre est à envisager pour mieux élucider l'épidémiologie de ces lymphomes.

Dans d'autres régions du monde, en zones intertropicales mais d'endémicité palustre faible, un taux similaire de LDGCB a été observé mais avec un petit nombre de LB. Pareilles données ont été rapportées aux Emirats Arabes Unis avec 59% de LDGCB et 13% de L de B au Koweït (12) avec 54,8% de LDGCB et 5,3% de L de B (13) et dans divers autres pays du Moyen-Orient et d'Asie ou d'Amérique centrale et du sud (Tableau 7) (14-24).

Dans les pays occidentaux (Tableau 8), il existe une forte prépondérance des lymphomes B mais

les LDGCB ne représentent que 25 à 31% rarement 40% d'entre eux, se répartissant en type centroblastique (10 à 30%) et type immunoblastique (25 à 50%) (25).

De même la fréquence de LB est faible, oscillant entre 0,8% et 5% au maximum (3-4, 6, 25).

En ce qui concerne la relation avec l'âge, le LB endémique n'a été vu essentiellement que chez les enfants de moins de 10 ans et le LB sporadique chez les enfants plus âgés, les adolescents et les adultes jeunes comme constaté aussi en RDC (26-27).

Quant aux LDGCB, ils s'observent à tout âge mais sont surtout chez l'adulte entre 6ème et 7ème décennies (3-4,6,25, 28-30).

Les LDGCB sont rarement associés à EBV en Occident. Dans une série révisée en 2016 (29), l'infection par l'EBV a été démontrée dans 18% des lymphomes de type centroblastique, 32% dans le type immunoblastique et 31,6% dans le type plasmablastique. La classification de l'OMS 2016 souligne l'existence des LDGCB associées à EBV chez les sujets âgés et au cours d'infections suppurées chroniques notamment certains lymphomes des séreuses (30).

En fait, ces cas rejoignent les LDGCB EBV positifs décrits au cours des immunodéficiences induites par des traitements anti-tumoraux ou nécessaires pour toutes greffes d'organes ou des cellules. La frontière avec des syndromes lymphoprolifératifs EBV positifs susceptibles de régresser reste à élucider.

Le nombre des LDGCB observé en RDC est supérieur d'environ 10% à ce qui est décrit en Occident. La répartition entre centroblastique, immunoblastique et anaplasique B est proche de celle observée en Occident. Le nombre des cas EBV positif n'est pas plus élevé mais le nombre des cas étudiés est trop faible pour permettre de tirer une conclusion valable.

En Occident, les LDGCB associés à EBV sont plus fréquents chez les sujets porteurs du VIH. Ainsi, 53% de ces lymphomes sont associés à EBV dans la cohorte des patients publiée par The French Study Group (1,3-4). Le pourcentage de positivité pour l'EBV varie avec le sous-type

histologique selon les classifications depuis celle de Kiel jusqu'à celle de l'OMS 2008 : 26% pour les centroblastiques, 23% pour les immunoblastiques pratiquement tous les plasmablastiques, 4% pour les anaplasiques B. Parmi les LDGCB, les centroblastiques polymorphes et les immunoblastiques à différenciation plasmablastique sont les plus fréquents dans les zones intertropicales (1,3-5). Les LDGCB immunoblastiques à différenciation plasmablastique sont fréquents chez les patients VIH positifs en Occident, en particulier le sous-type plasmoblastique de la cavité orale (1,3-4). L'absence d'informations cliniques sur le siège des lymphomes et l'existence ou non d'une infection par VIH dans notre série, ne permet pas une meilleure comparaison avec les données de la littérature.

Le LB est associé à EBV de façon variable selon le sous-type. La forme endémique qui s'observe essentiellement dans les zones impaludées (Afrique équatoriale, Nouvelle Guinée, Papouasie) représente entre 23 et 45% des lymphomes avec une forte prédominance chez les enfants de moins de 10 ans et un sexe-ratio M/F : 2/1 (3-5). Nos résultats rejoignent ceux de la littérature. Le LB endémique qui sévit en Afrique équatoriale est associée à VEB dans 100% des cas (3-4,30). En revanche, la forme sporadique de LB survenant dans toutes les régions du globe n'est associée à VEB que dans 15 à 35% des cas, tandis que ceux liés au VIH sont associés à VEB dans 30 à 50% des cas (1,3-4,30). Le taux observé dans notre série de patients uniquement de la RDC montre un faible pourcentage de LB associé à VEB peut faire discuter le rôle essentiel d'une infection par le VIH chez certains sujets où le LB ne serait pas associé à VEB.

Le LB sporadique qui représente 1 à 2% des lymphomes, réalise souvent des lymphomes digestifs ou des gonades chez l'adulte jeune, mais n'est associé à VEB que dans 30 à 40% des cas (3-5).

Forces : cette étude qui a permis de mettre en évidence le Virus d'Epstein-Barr dans les cellules tumorales des Lymphomes B agressifs est une première en RDC. Elle permet aussi de jeter les bases d'une étude multicentrique couvrant toute l'étendue de la République.

Faiblesses : cette étude basée sur les données des trois laboratoires de Kinshasa, n'est pas représentative de la population générale.

Conclusion

Nonobstant les faiblesses possibles de la présente étude, la présente étude représente une première approche d'une analyse de la fréquence des différents lymphomes B agressifs en RDC soulignant, l'intérêt de regrouper les patients provenant de différents centres, avec un maximum d'informations cliniques et biologiques, en particulier concernant l'infection par VIH. Une étude prospective devra apporter plus d'informations à ce sujet.

Conflit d'intérêt : aucun.

Contributions des auteurs :

Bienvenu Lebwaize Massamba : auteur principal et a participé à la conception, à la lecture et relecture des lames ainsi qu'à la rédaction du manuscrit ; Fabrice Bokamandja Lolangwa : a participé à la lecture et relecture des lames ainsi qu'à la revue du manuscrit ; et Raphaël Kalengayi Mbowwa : a participé à la relecture des lames et à la revue du manuscrit. Tous les auteurs ont lu et approuvé la version finale du manuscrit.

Remerciements

Les auteurs remercient toutes les personnes et les équipes ayant assisté de près ou de loin pour mener à bien cette étude.

Références

1. Diebold J, Raphaël M, Prévot S, Audouin J. Lymphomas associated with HIV infection. *Cancer Surv* 1997; **30**: 263-293
2. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Miller-Hennelink HK, Vardiman JW *et al.* The World Health Organization Classification of Hematological Malignancies. Report of the clinical Advisory Committee Meeting. *J Clin Oncol. Mod Pathol* 2000; **13**: 193-207.
3. Jaffe ES., Harris NL, Stein H, Vardiman JW. Pathologic and genetics: tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. World Health Organization Classification of tumours. IARC Press: Lyon 2001
4. Swerdlow SH., Campo E., Harris NL., Jaffe ES., Pileri SA., Stein H., Thiele J., Vardiman JW., (Eds): WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. IARC: Lyon 2008
5. Feller AC, Diebold J: Histopathology of Nodal and Extranodal Non-Hodgkin Lymphomas, 3rd ed. Springer Verlag 2004. pp 105-107
6. Walter PR, Klotz F, Alfy-Gattas T, Minko-Mitoua D, Nguembi-Mbina C: Malignant Lymphomas in Gabon (Equatorial Africa): A morphologic study of 72 cases. *Hum. Pathol* 1991, **22**: 1090-1093
7. Echimane AK, Ahnoux AA, Adoubi I, *et al.*: Cancer Incidence in Abidjan, Ivory Coast. First Results from the Cancer Registry, 1995-1997. *Cancer* 2000, **89**: 653-663
8. Parkin DM, Sohier R, O'Connor GT. Geographic distribution of Burkitt's Lymphoma: A human Cancer Model. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1985: 155-164
9. Okolo SN, Nwana EJ, Mohamed AZ: Histopathologic Diagnostic of lymphadenopathy in Children in Jos, Nigeria. *Nigeria Postgrad Med* 2003, **10**:165-167
10. Cook-Mozaffari P, Newton R, Beral V, Burkitt DP. The geographical distribution of Kaposi's sarcoma and of Lymphomas in Africa before the AIDS epidemic. *British Journal of cancer* 1998, **78**:1521-1528
11. Tumwine LK, Agostinelli C, Campidelli C, Othieno E, Wabinga H, Righi S, *et al.* : Immunohistochemical and other prognostic factors in B cell Non-Hodgkin Lymphoma patients, Kampala, Uganda. *BMC Clinical Pathology* 2009, **9**:11
12. Naresh KN, Agarwal B, Nathwani BM, Diebold J, MacLennan KA, Müller-Hermelink KN, Armitage JO, Weisenburger DD. Use of the World Health Organization (WHO) Classification of Non-Hodgkin Lymphoma in Mumbai, India: A review of 200 consecutive cases by a panel of five expert hematopathologists. *Leuk-lymphoma* 2004, **45**: 1569-1577
13. Müller AM, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma (NHL): Trends, Geographic Distribution and Aetiology. *Ann Hematol* 2005; **84**: 1-12.
14. Leong IT, Fernandes BJ and Mock D. Epstein-Barr virus detection in non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity: An Immunocytochemical and In Situ Hybridization Study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001; **92**: 184-193.
15. Heslop HE: Biology and treatment of Epstein-Barr virus-associated non-Hodgkin lymphomas. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; **8**: 260-266
16. Mitarnun W, Suwiwat S, Pradutkanchana J: Epstein-Barr virus-associated extranodal Non-Hodgkin's Lymphoma of the sinonasal tract and nasopharynx in Thailand. *Asian Pac J Cancer Prev* 2006; **7**: 91-94.
17. Kuze T, Nakamura N, Hashimoto Y, Abe M, Wakasa H: Clinicopathological, immunological and genetic studies of CD30+ anaplastic large cell lymphoma of B-cell type; association with Epstein-Barr virus in a Japanese population. *J Pathol* 1996; **180**: 236-242.
18. Cohen JI: Benign and malignant Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative diseases. *Semin Hematol* 2003; **40**: 116-123.
19. Hetch JL, Aster JC: Molecular biology of Burkitt's lymphoma. *J Clin Oncol* 2000; **18**: 3707-3721.
20. Thorley-Lawson DA, Gross A: Persistence of the Epstein-Barr virus and the origins of associated lymphomas. *N Engl J Med* 2004; **350**: 1328-1337.
21. 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* 2007; **13** (17): 5124-5132
22. Prevot S, Hamilton-Dutoit S, Audouin J, Walter P, Pallesen G, Diebold J. Analysis of African Burkitt's and high grade B cell non-Burkitt's lymphoma for Epstein-Barr virus genomes using in situ hybridization. *Br J Haematol* 1992, **80**: 27-32.
23. Bornkamm GW. Epstein-Barr virus and the pathogenesis of Burkitt's lymphoma: more questions than answers. *Int J cancer* 2009, **124** (8):1745-1755.
24. Kim D, Ko Y, Suh Y, Koo H, Huh J, Lee W. Characteristics of Epstein-Barr virus associated

- childhood non-Hodgkin's lymphoma in the Republic of Korea. *Virchows Arch* 2005; **447**: 593-596.
25. Brady G, MacArthur GJ, Farrell PJ. Epstein-Barr virus and Burkitt Lymphoma. *J Clin Pathol* 2007; **60**: 1397-1402.
 26. Budiongo AN, Ngiyulu RM, Lebwaze BM, Gini-Ehungu JL, Mafuta EM, Ekulu PM, Kabongo-Mpolesha JM, Aloni MN. Pediatric non-Hodgkin lymphomas: first report from Central Africa. *Pediatr Hematol Oncol* 2015; **32** (4): 239-249.
 27. Hassan R, Klumb CE, Felisbino FE, Guiretti DM, White LR, Stefanoff CG, *et al.* Clinical and demographic characteristic of Epstein-Barr virus-associated childhood Burkitt's lymphoma in Southeastern Brazil: epidemiological insights from an intermediate risk region. *Haematologica* 2008; **93** (5): 780-783
 28. Lebwaze BM, Kabongo JM, Kalengayi RM, Youssef H, Hugues P, Luzzi A, Ilunga JN, *et al.* Apport de l'immunohistochimie dans le diagnostic des lymphomes B agressifs chez les patients infectés ou non par le VIH en République Démocratique du Congo. *Ann Afr Med* 2012; **5** (4): 1134-1140.
 29. Castillo JJ, Beltran BE, RN de Miranda, Young KH, Chavez JC, Sotomayor EM. Lymphome B diffus à grandes cellules B âgé positif pour l'EBV: mise à jour de 2016 sur le diagnostic, la stratification du risque et la gestion. *J Hematol* 2016; **91**: 529-537. 10.1002 / ajh.24370.
 30. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H., Siebert R, *et al.* La révision de 2016 de la classification des néoplasmes lymphoïdes de l'Organisation mondiale de la santé. *Blood* 2016 ; **127** (20) : 2375-2390. 10.1182 / blood-2016-01-643569.

Tableau 6 : Répartition des lymphomes B agressifs selon leurs localisations

Localisation	LB			LDGCB		
	EBV+n(%)	EVB- n (%)	Total n (%)	EBV+ n (%)	EVB- n (%)	Total n (%)
Ganglionnaire	10 (35,7)	7 (25)	17 (60,8)	4 (13,3)	14 (46,6)	18 (60)
Extra-ganglionnaire	8 (28,5)	11 (39,2)	3 (10,7)	3 (10)	9 (30)	12 (40)
Total	18	10	28	7	23	30