

ANNEE: 2009

THESE N°: 184

**LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN PRIMITIF DES SURRENALES,
A PROPOS D'UN CAS ET REVUE DE LA LITTERATURE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Salaheddine ELKHADER

Né le 18 Mai 1984 à Errachidia.

De L'Ecole Royale du Service de Santé Militaire - Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES: Surrénales, Lymphome Primitif, Insuffisance Surrénalienne.

JURY

Mr. S. M. Hanafi

Professeur agrégé d'Anesthésie Réanimation

PRESIDENT

Mme. S. Safi

Professeur agrégé d'Endocrinologie et Maladies Métaboliques

RAPPORTEUR

Mr. M. El Baaj

Professeur agrégé de Médecine Interne

Mr. A. Hommadi

Professeur agrégé de Radiologie

}

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUSSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Docteur Ahdelmalek 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

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Monsieur Mohammed BENABDELLAH

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said* Anatomie Pathologique
16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
18. Pr. HAMMANI Ahmed* Cardiologie
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
20. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie Réanimation
21. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*
23. Pr. BENOMAR M'hammed
24. Pr. BENSOUA Mohamed
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
27. Pr. JIDAL Bouchaib*
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
30. Pr. BALAFREJ Amina
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-ptisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
38. Pr. NAJI M'Barek *
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima
41. Pr. BENSALID Younes
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
43. Pr. IHRAI Hssain *
Maxillo-Faciale
44. Pr. IRAQI Ghali
45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie

Pneumo-ptisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali
47. Pr. AMMAR Fanid
48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
49. Pr. EL FASSY FIKRI Mohamed Taoufiq
50. Pr. EL HAITEM Naïma
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-ptisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*

Médecine Interne
Neurologie

56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
Hygiène
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia

Cardiologie

64. Pr. ACHOUR Ahmed*
 65. Pr. ADNAOUI Mohamed
 66. Pr. AOUNI Mohamed
 67. Pr. AZENDOUR BENAMEUR*
 68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
 70. Pr. CHAD Bouziane
 71. Pr. CHKOFF Rachid
 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH
 73. Pr. HACHIM Mohammed*
 74. Pr. HACHIMI Mohamed
 75. Pr. KHARBACH Aïcha
 76. Pr. MANSOURI Fatima
 77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
 78. Pr. SEDRATI Omar*
 79. Pr. TAZI Saoud Anas
 80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Chirurgicale
 Médecine Interne
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Radiologie
 Cardiologie
 Pathologie Chirurgicale
 Pathologie Chirurgicale
 Pédiatrique
 Médecine-Interne
 Urologie
 Gynécologie -Obstétrique
 Anatomie-Pathologique
 Neurologie
 Dermatologie
 Anesthésie Réanimation
 Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaitounia
 82. Pr. ATMANI Mohamed*
 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
 88. Pr. BENSOUDA Yahia
 89. Pr. BERRAHO Amina
 90. Pr. BEZZAD Rachid
 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
 92. Pr. CHANA El Houssaine*
 93. Pr. CHERRAH Yahia
 94. Pr. CHOKAIRI Omar
 95. Pr. FAJRI Ahmed*
 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
 97. Pr. KHATTAB Mohamed
 98. Pr. NEJMI Maati
 99. Pr. OUAALINE Mohammed*
 et Hygiène

Anatomie-Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Chirurgie Générale
 Pharmacie galénique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Biochimie et Chimie
 Ophtalmologie
 Pharmacologie
 Histologie Embryologie
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Préventive, Santé Publique

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
 101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
 Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
 103. Pr. BENOUDA Amina
 104. Pr. BENSOUDA Adil
 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
 107. Pr. CHAKIR Nouredine
 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
 109. Pr. DAOUDI Rajae
 110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
 111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
 113. Pr. FELLAT Rokaya
 114. Pr. GHAFIR Driss*
 115. Pr. JIDDANE Mohamed
 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine

Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Gastro-Entérologie
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie Réanimation
 Neurochirurgie
 Cardiologie
 Médecine Interne
 Anatomie
 Gynécologie Obstétrique

117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Métabolique
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSERDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophthalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophthalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies

Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophthalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique

168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
 169. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*
 170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
 171. Pr. CHAARI Jilali*
 172. Pr. DIMOU M'barek*
 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
 176. Pr. FERHATI Driss
 177. Pr. HASSOUNI Fadil
 Hygiène
 178. Pr. HDA Abdelhamid*
 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
 182. Pr. BENOMAR ALI
 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
 184. Pr. ER RIHANI Hassan
 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 186. Pr. KABBAJ Najat
 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
 188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Novembre 1998

189. Pr. BENKIRANE Majid*
 190. Pr. KHATOURI Ali*
 191. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Janvier 2000

192. Pr. ABID Ahmed*
 193. Pr. AIT OUMAR Hassan
 194. Pr. BENCHERIF My Zahid
 195. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 196. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 197. Pr. CHAOUI Zineb
 198. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 199. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 200. Pr. EL FTOUH Mustapha
 201. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 202. Pr. EL OTMANYAzzedine
 203. Pr. GHANNAM Rachid
 204. Pr. HAMMANI Lahcen
 205. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 206. Pr. ISMAILI Hassane*
 207. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 208. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 209. Pr. TACHINANTE Rajae
 210. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

211. Pr. AIDI Saadia
 212. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 213. Pr. AJANA Fatima Zohra
 214. Pr. BENAMR Said
 215. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 216. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 217. Pr. BOUTALEB Najib*
 218. Pr. CHERTI Mohammed
 219. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 220. Pr. EL HASSANI Amine
 221. Pr. EL IDGHIRI Hassan

Urologie
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Préventive, Santé Publique et

Cardiologie
 Urologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Pneumo-phtisiologie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie

222. Pr. EL KHADER Khalid
 223. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 224. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Métaboliques
 225. Pr. HSSAIDA Rachid*
 226. Pr. MANSOURI Aziz
 227. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 228. Pr. RZIN Abdelkader*
 Maxillo-faciale
 229. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 230. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

231. Pr. AMIL Touriya*
 232. Pr. BELKACEM Rachid
 233. Pr. BELMAHI Amin
 234. Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
 235. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 236. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
 237. Pr. GAMRA Lamiae
 238. Pr. GAOUZI Ahmed
 239. Pr. MAHFOUDI M'barek*
 240. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
 241. Pr. MOHAMMADI Mohamed
 242. Pr. MOULINE Soumaya
 243. Pr. OUADGHIRI Mohamed
 244. Pr. OUZEDDOUN Naima
 245. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

246. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
 247. Pr. BEN AMAR Abdesselem
 248. Pr. BEN SLIMANE Lounis
 249. Pr. BIROUK Nazha
 250. Pr. BOULAICH Mohamed
 251. Pr. CHAOUIR Souad*
 252. Pr. DERRAZ Said
 253. Pr. ERREIMI Naima
 254. Pr. FELLAT Nadia
 255. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
 256. Pr. HAIMEUR Charki*
 257. Pr. KADDOURI Nouredine
 258. Pr. KANOUNI NAWAL
 259. Pr. KOUTANI Abdellatif
 260. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 261. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 262. Pr. NAZZI M'barek*
 263. Pr. OUAHABI Hamid*
 264. Pr. SAFI Lahcen*
 265. Pr. TAOUFIQ Jallal
 266. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

267. Pr. AFIFI RAJAA
 268. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
 269. Pr. ALOUANE Mohammed*
 270. Pr. LACHKAR Azouz
 271. Pr. LAHLOU Abdou
 272. Pr. MAFTAH Mohamed*
 273. Pr. MAHASSINI Najat

Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies

Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie

Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Chirurgie réparatrice et plastique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Parasitologie
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumo-ptysiologie
 Traumatologie – Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie

Gynécologie – Obstétrique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Neurologie
 O.RL.
 Radiologie
 Neurochirurgie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie – Pédiatrique
 Physiologie
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Neurologie
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro - Entérologie
 Pneumo-ptysiologie
 Oto- Rhino- Laryngologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique

274. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
275. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
276. Pr. NASSIH Mohamed*
Faciale
277. Pr. RIMANI Mouna
278. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo
Anatomie Pathologique
Neurologie

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUAD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane
287. Pr. BENNANI Rajae
288. Pr. BENOUACHANE Thami
289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
290. Pr. BERRADA Rachid
291. Pr. BEZZA Ahmed*
292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
295. Pr. CHAT Latifa
296. Pr. CHELLAOUI Mounia
297. Pr. DAALI Mustapha*
298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
300. Pr. EL HIJRI Ahmed
301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
302. Pr. EL MADHI Tarik
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
304. Pr. EL OUNANI Mohamed
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
306. Pr. ETTAIR Said
307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
308. Pr. GOURINDA Hassan
309. Pr. HRORA Abdelmalek
310. Pr. KABBAJ Saad
311. Pr. KABIRI EL Hassane*
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
313. Pr. LEKEHAL Brahim
Périphérique
314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
315. Pr. MEDARHRI Jalil
316. Pr. MIKDAME Mohammed*
317. Pr. MOHSINE Raouf
318. Pr. NABIL Samira
319. Pr. NOUINI Yassine
320. Pr. OUALIM Zouhir*
321. Pr. SABBAAH Farid
322. Pr. SEFIANI Yasser
Périphérique
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Rhumatologie
Anatomie
Cardiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Pédiatrie
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire
Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*

Anatomie Pathologique

326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Métaboliques
 332. Pr. BENBOUZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUIJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 Métaboliques
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 374. Pr. BOULAADAS Malik
 Maxillo-faciale
 375. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 376. Pr. CHERRADI Nadia
 377. Pr. EL FENNI Jamal*
 378. Pr. EL HANCHI Zaki
 379. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 380. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*

Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies

Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies

Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie

Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie

381. Pr. HACHI Hafid
 382. Pr. JABOUIRIK Fatima
 383. Pr. KARMANE Abdelouahed
 384. Pr. KHABOUZE Samira
 385. Pr. KHARMAZ Mohamed
 386. Pr. LEZREK Mohammed*
 387. Pr. MOUGHIL Said
 388. Pr. NAOUMI Asmae*
 389. Pr. SAADI Nozha
 390. Pr. SASSENOU Ismail*
 391. Pr. TARIB Abdelilah*
 392. Pr. TIJAMI Fouad
 393. Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

394. Pr. ABBASSI Abdelah
 395. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 396. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
 397. Pr. ALLALI fadoua
 398. Pr. AMAR Yamama
 399. Pr. AMAZOUZI Abdellah
 400. Pr. AZIZ Nouredine*
 401. Pr. BAHIRI Rachid
 402. Pr. BARAKAT Amina
 403. Pr. BENHALIMA Hanane
 Faciale
 404. Pr. BENHARBIT Mohamed
 405. Pr. BENYASS Aatif
 406. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 407. Pr. BOUKALATA Salwa
 408. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
 409. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 410. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
 411. Pr. HAJJI Leila
 412. Pr. HESSISSEN Leila
 413. Pr. JIDAL Mohamed*
 414. Pr. KARIM Abdelouahed
 415. Pr. KENDOUCI Mohamed*
 416. Pr. LAAROUSSI Mohamed
 417. Pr. LYACOUBI Mohammed
 418. Pr. NIAMANE Radouane*
 419. Pr. RAGALA Abdelhak
 420. Pr. REGRAGUI Asmaa
 421. Pr. SBIHI Souad
 422. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
 423. Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

424. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 425. Pr. AFIFI Yasser
 426. Pr. AKJOUJ Said*
 427. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
 428. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 429. Pr. BENCHEIKH Razika
 430. Pr. BIYI Abdelhamid*
 431. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 432. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 433. Pr. CHEIKHAOUI Younes
 434. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 435. Pr. DOGHMI Nawal
 436. Pr. ESSAMRI Wafaa

Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Rhumatologie
 Néphrologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo

Ophtalmologie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Chirurgie Cardio Vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anatomie Pathologique
 Histo Embryologie Cytogénétique
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
 Dermatologie
 Radiologie
 Dermatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie – Pédiatrique
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie

437. Pr. FELLAT Ibtissam
 438. Pr. FAROUDY Mamoun
 439. Pr. GHADOUANE Mohammed*
 440. Pr. HARMOUCHE Hicham
 441. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
 442. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 443. Pr. JROUNDI Laila
 444. Pr. KARMOUNI Tariq
 445. Pr. KILI Amina
 446. Pr. KISRA Hassan
 447. Pr. KISRA Mounir
 448. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr; OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Urologie
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
 2. Pr. ALAOUI KATIM
 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
 4. Pr. ANSAR M'hammed
 Chimique
 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
 7. Pr. DRAOUI Mustapha
 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
 12. Pr. REDHA Ahlam
 13. Pr. TELLAL Saida*
 14. Pr. TOUATI Driss
 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* Enseignants Militaires



Je dédie cette thèse

...

A

FEU SA MAJESTE LE ROI

HASSAN II



Que Dieu ait
son âme dans

son Saint
Paradis

A

SA MAJESTE LE ROI

MOHAMED VI



CHEF SUPREME ET CHEF
D'ETAT MAJOR GENERAL
DES FORCES ARMEES
ROYALES.

QUE DIEU LE GLORIFIE ET
PRESERVE SON ROYAUME.

A

SON ALTESSE ROYALE LE
PRINCE HERITIER

MOULAY EL

HASSAN



QUE DIEU LE GARDE.

A toute

la

famille

Royale



A Monsieur le Médecin
Général de Brigade Ali
Abrouq :

Professeur d'oto-rhino-laryngologie.

Inspecteur du Service de Santé des Forces
Armées Royales.

En témoignage de notre grand respect et notre
profonde considération.



A Monsieur le Médecin
Colonel Major Mohamed
Hachim :

Professeur de médecine interne.

Directeur de l'HMIMV –Rabat.

En témoignage de notre grand respect et notre
profonde considération.

A Monsieur le Médecin
Colonel Major Khalid
Lazrak :

Professeur de Traumatologie Orthopédie.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Meknès.

En témoignage de notre grand respect et notre
profonde considération.



A Monsieur le Médecin
Colonel Major Mohamed El
Janati :

Professeur de Chirurgie viscérale.

Directeur de L'Hôpital Militaire de Marrakech.

En témoignage de notre grand respect et notre
profonde considération.

**A Monsieur le Médecin
Colonel Major Mohamed
Atmani :**

Professeur de réanimation-anesthésie.

Directeur de l'E.R.S.S.M et de L'E.R.M.I.M.

En témoignage de notre grand respect et notre
profonde considération.



A Monsieur le Médecin Lt
Colonel Aziz El Mahdaoui :

Chef de groupement formation et instruction à
l'ERSSM.

En témoignage de notre grand respect et notre
profonde considération.

A ma très chère Mère

A celle qui m'a donné la vie, qui a marqué chaque moment de mon existence avec son intarissable tendresse, à celle à qui je dois le meilleur de moi-même.

Tu as veillé sur mon éducation et mon bien être avec amour, tendresse, dévouement et perfection.

Tes prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

Tu sais très bien que mon amour et mon respect pour toi sont sans limite et dépassent toute description. J'espère qu'en ce jour l'un de tes rêves se réalise à travers moi en concrétisant le fruit de tes sacrifices.

A toi, je dédie ce travail en gage de mon amour et mon respect les plus profonds. Puisse Dieu te préserver et faire de moi un fils à la hauteur de ton espérance.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé, bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours

d'honnêteté, de persévérance, du
sacrifice et de militance.

A mon très cher Père

Tu m'as appris comment affronter la vie, et c'est grâce à ton enseignement des valeurs et du devoir que j'ai pu m'accomplir.

En ce jour ton fils espère réaliser l'un de tes plus grands rêves, et couronner tes années de sacrifice et d'espoir.

Tu es toujours présent dans mon cœur, tu étais et tu resteras mon premier exemple.

Aucun mot ne saurait exprimer ma reconnaissance et ma gratitude à ton égard.

Pour tous tes encouragements et pour le réconfort qui n'ont cessé de m'épauler.

Je te dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que je n'ai su exprimer avec les mots.

Puisse Dieu tout puissant t'accorder longue vie, santé et bonheur pour que notre vie soit illuminée pour toujours.



**A mon chère frère Amine et
chère Sœur Chaimae**



Je ne peux exprimer à travers ces lignes tous mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.

Je vous remercie énormément et j'espère que vous trouverez dans cette thèse l'expression de mon affection pour vous.

Je vous souhaite un avenir florissant et une vie pleine de bonheur, de santé et de prospérité.

Que Dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

A ma très chère Grande mère maternelle



Aucun mot ne pourrai exprimer l'amour et le respect que j'éprouve envers vous, ni vous remercier pour votre soutien et vos prières qui m'ont toujours apporté soutien moral et affectif lors des épreuves difficiles de ma carrière.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

A la mémoire de ma Tante Lalla Zhour Aloui Al aoufoussi



Le destin ne m'a pas laissé le temps pour jouir de ce bonheur avec vous et pour cueillir vos bénédictions interminables.

Puisse Dieu tout puissant, assurer le repos de votre âme par sa sainte miséricorde.

A mon cousin Zakaria Lakhader



J' ai toujours vu en toi un ami et un cousin fidèle et sincère, ainsi qu'un medecin doué et intelligent. Je te souhaite santé, bonheur et prospérité.

A mes oncles et tante

A mes cousins et cousines

A tous les membres de ma famille

Elkhader ,Zaki & Kasmi petits et grands



Veillez accepter l'expression de ma profonde gratitude pour votre soutien, encouragements, et affection.

J'espère que vous trouverez à travers ce travail, le témoignage de mes sentiments

sincères et de mes vœux de santé et de bonheur.

A mes amis et collègues



A tous mes amis et collègues de l'Ecole Royale de Santé Militaire, particulièrement :

Dr. Hemmani Zakaria, Dr. El Khachine
Youness Dr. Doulhoussne Hassan, Dr. Benameur
Yassir, Dr. Aboulfath Mehdi, Dr. Rahmoune
Mohammed, Dr. Bouzroud Mohamed, Dr.
Kaoukabi Abdessamad, Dr. Ouahidi Mohammed,
Dr Azriouil Ouahb, Dr. Akanour Adil, Dr.
Maaroufi Abdelkhalek, Dr. Kessab Amine, Dr.
Malki Mohammed, Dr. Benmekki Abdelilah, Dr.
Mahaouchi Mounsef, Dr. Ait Bouhou Rachid, Dr.
Bahi Mohammed, Dr. Dehayni Badr, Dr. Jalal
Youssef, Dr. Brital Driss, Dr. Bousaidan Mohamed,

Dr. Aissa Ismail, Dr. Bouabadi Salah-eddine, Dr. El azhari Jawad.

Dr. Belghol Reda, Dr. Boukhlifi Younes, Dr. El Kbiri Hicham, Dr. Fjouji Salah-eddine Dr. El Amrani Mohamed, Dr. El Farouki Mohamed Réda, Dr. Raissi Abderrahim, Dr. Naciri Badr, Dr. Rahali Mohammed, Dr. Hariri Mehdi, Dr. Boudi Rachid, Dr Dii Abdellatif, Dr. Chalouah Badr, Dr. Benkirane Oussama, Dr. Raoundi Mohammed El Farouk, Dr. Raiteb Mohammed, Dr. Kibi Khalid, Dr. Britel Driss, Dr. Laghziri Alae, , Dr. Miara Hicham, Dr. Jawhari Driss, Dr. Oumerzouk Jawad, Dr. Daoudi Mohammed, Dr. Bagui Mohssine, , Dr. Hanine Mohammed Amine, Dr. Zaizi Abderrahim, Dr. Zaoui Kawtar, Dr. Addaoui Amal, Dr. Arroub Fatima-Ezzahra, , Dr. Zamani Ouijdane, Dr. Morjane Samiha, Dr. Mghari Zohra.

A mes amis

Dr. chikh Amine, Dr. Jbabri issam,
Alami youness, Lt. Hammadi Youssef,
Assiraji Abderrahim, Aalaboch
Mohammed

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des amis sur lesquels je peux compter.

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur

**A tous mes amis et collègues de la
Faculté de Médecine de Rabat.**

A tous nos Médecins Militaires.

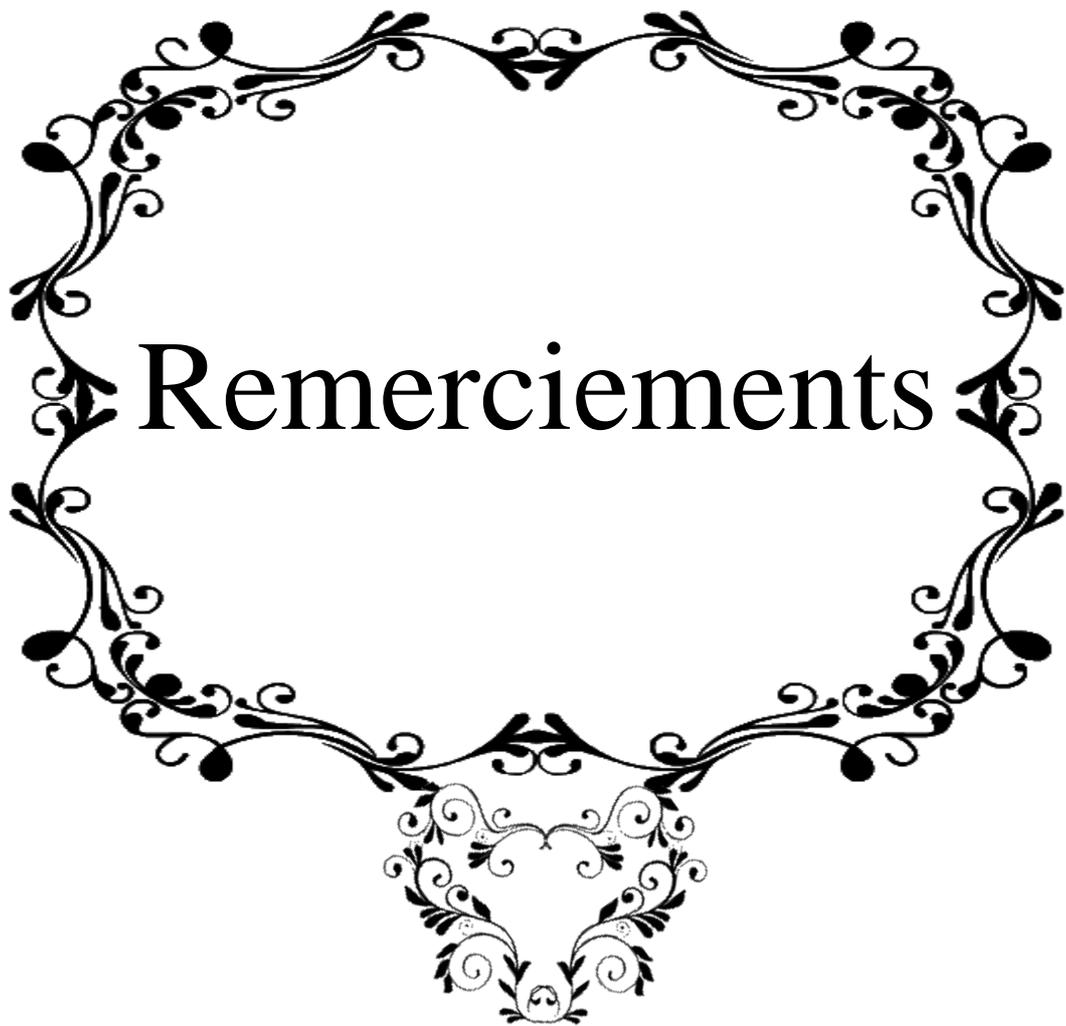
A tout le personnel de l'Ecole Royale de Santé Militaire.

A tout le personnel de l'HMIMV-Rabat, l'HMA de Marrakech, l'HMMI de Meknès et des hôpitaux du CHU Ibn Sina-Rabat.

A tous ceux qui ont pour mission cette pénible tâche de soulager l'être humain et d'essayer de lui procurer le bien être physique, psychique et social.

A tous ceux qui me sont trop chers et que j'ai omis de citer et qui ne sont pas les moindres.

A la mémoire de nos Chouhadas tombés sur le Champs d'Honneur



Remerciements

**A notre Maître, Rapporteur de
thèse, Mme le Médecin Lt-Colonel
Safi Somaya, Professeur
d'Endocrinologie et Maladies
Métaboliques.**



Vous nous avez accordé un grand honneur en nous confiant la réalisation de ce travail.

Qu'il me soit permis de vous témoigner toute ma gratitude et mon profond respect d'avoir bien voulu assurer la direction de ce travail qui, grâce à votre esprit didactique et rigoureux, et vos précieux conseils, a pu être mené à bien.

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

**A notre maitre, Président de jury,
Monsieur le Médecin Lt-Colonel
Sidi Mohamed Hanafi, Professeur
de Anesthésie-Réanimation**



C'est un grand honneur pour nous que notre travail soit jugé par un grand maitre d'Anesthésie Réanimation que vous êtes.

Je vous prie de trouver ici, le témoignage de ma reconnaissance éternelle, de mon profond respect et ma haute considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

**A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur le Médecin Lt-Colonel
Mohamed El Baaj, Professeur de
Médecine Interne**



Vous nous avez honoré d'accepter avec grande sympathie de siéger parmi notre jury de thèse.

Veillez trouver ici l'expression de notre profonde reconnaissance et notre considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

**A notre Maître et juge de thèse,
Monsieur le Médecin Commandant
Abdelaziz Hommadi, Professeur de
Radiologie**



Je vous remercie du grand honneur que vous nous fait en acceptant de juger ce travail.

Veillez trouver ici, l'expression de ma gratitude, ma profonde reconnaissance, et ma grande considération.

Puisse Dieu le tout puissant vous accorder bonne santé, prospérité et bonheur.

Sommaire

Sommaire

I) INTRODUCTION.....	6
II) RAPPEL SUR LA SURRENALE.....	8
A) Embryologie.....	9
1. Médullaire.....	9
2. Cortex.....	9
B) Anatomie descriptive et rapports.....	10
C) Vascularisation.....	10
D) Aspect macroscopique et histologique.....	13
E) Physiologie.....	15
1. Corticosurrénale.....	15
2. Médullosurrénale.....	16
III) LYMPHOME MALIN NON HODKINIEN.....	17
A) Définition.....	18
B) Epidémiologie.....	18
C) Causes.....	19
1. Pathologies infectieuses.....	19
2. Immunodépressions.....	20
3. Maladies associées.....	21

4. Causes environnementales.....	21
D) Classification anatomo-clinique.....	21
1. Lymphomes très proliférants.....	24
2. Lymphomes indolents et lymphomes à petites cellules.....	26
E) Diagnostic positif d'un lymphome malin.....	30
1. Circonstances de découverte.....	30
2. Diagnostic histologique.....	31
F) Prise en charge initiale.....	32
1. Bilan clinique.....	32
2. Examens biologiques.....	33
3. Examens radiologiques.....	35
4. Autres examens.....	36
G) Facteurs pronostiques.....	38
1. Index Pronostique International des LNH B à grandes cellules.....	39
2. Facteurs pronostiques des lymphomes folliculaires.....	41
H) Traitement.....	44
1. Moyens thérapeutiques.....	44
2. Indications.....	48
I) Evolution, surveillance.....	55

1. Dépistage des complications immédiates.....	56
2. Diagnostiquer précocement les rechutes ou la progression.....	56
3. Les complications tardives.....	57
IV) OBSERVATION.....	58
V) DISCUSSION DU LYMPHOME MALIN NON HODKINIEN PRIMITIF DE LA SURRENALE.....	65
A) Epidémiologie.....	66
1. Fréquence.....	66
2. Sexe ratio, âge.....	66
B) Etiopathogénie.....	66
1. Ethnie.....	66
2. Virus.....	67
3. Cytogénétique.....	67
4. Désordre immunitaire.....	67
C) Diagnostic positif.....	68
1. Circonstances de découverte.....	68
2. Diagnostic histologique.....	69
D) Diagnostic différentiel.....	72
1. Avant l'étude anatomopathologique.....	72
2. Diagnostic différentiel anatomopathologique.....	74
E) Prise en charge initiale et bilan d'extension.....	75
1. Bilan clinique.....	75

2. Examens biologiques.....	76
3. Examens radiologiques.....	78
4. bilan d'extension.....	82
F) Traitement.....	83
1. Traitement de l'insuffisance surrénalienne.....	83
2. traitement du lymphome.....	84
G) Evolution et facteurs pronostiques.....	86
H) Surveillance.....	86
1. Surveillance de la fonction surrénalienne.....	87
2. Recherche des complications de la chimiothérapie.....	87
3. Dépistage précoce des rechutes.....	87
VI) CONCLUSION.....	88
VII) RESUMES.....	90
VIII) BIBLIOGRAPHIE.....	94

ABREVIATIONS

LMNH :	Lymphome malin non hodgkinien
MALT :	Lymphome du mucosa-associated lymphoïd tissue
EBV :	Virus d'Epstein-Barr EBV
LDH :	Lactate déshydrogénase
IPI :	Index Pronostique International
FLIPI :	Index Pronostique International des lymphomes folliculaire
CHOP :	Cyclophosphamide, Doxorubicine, Oncovin: Vincristine et Prednisone
CVP :	Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone
ACVBP :	Cyclophosphamide, Adriamycine, Vindésine, Bléomycine, Méthotrexate Prednisone
DHAB :	Cytarabine, Cisplatine, Dexaméthasone
R :	Rituximab
GOELAMS :	Groupe Ouest Est d'Etude des Leucémies et Autres Maladies du Sang
GELA :	Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte
OMS :	Organisation Mondiale de Santé
ECOG :	Eastern Cooperative Oncology Group
PTHrP :	La protéine apparentée à l'hormone parathyroïdienne
F-FDG PET Scan :	Tomoscintigraphie par émission de positons au fluorodéoxyglucose
PCR :	Polymerase chain reaction

Q-PCR : PCR quantitative

AC : anticorps



INTRODUCTION

INTRODUCTION

Le lymphome malin non hodgkinien primitif des surrénale est une entité rare, moins de 100 cas sont rapportés dans la littérature. Il représente 0,5 % de l'ensemble des masses surrénaliennes.

Le lymphome primitif des surrénales doit néanmoins être évoqué devant toute masse surrénalienne, particulièrement en cas d'atteinte bilatérale et/ou en présence d'une insuffisance surrénalienne associée.

Le diagnostic positif est établi par la biopsie percutanée guidée par les techniques d'imagerie avec étude histologique et immunohistochimique, ce qui permet d'éviter un geste chirurgical non curatif ; le type histologique de haut grade et le phénotype B sont les plus fréquents.

Nous rapportons à ce propos un cas rare de lymphome malin non hodgkinien primitif des deux surrénales, et nous proposons de décrire à la lumière des données de la littérature, les différents aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques de cette affection.



RAPPEL SUR LA SURRENALE

RAPPEL SUR LA SURRENALE

A) Embryologie: [1]

Les glandes surrénales sont composées d'un cortex d'origine mésodermique et d'une médullaire d'origine neuroectodermique.

1) Médullaire: [2]

Au cours de la 5ème semaine du développement, des cellules provenant de la crête neurale, appelées sympathogonies, migrent de chaque côté de la moelle, vers la région située en arrière de l'aorte dorsale, pour former une chaîne bilatérale de ganglions sympathiques, disposés métamériquement et reliés entre eux par des fibres longitudinales qui constituent la chaîne sympathique.

Une partie des sympathogonies migre vers l'ébauche corticosurrénale pour former la médullaire en se différenciant en cellules chromaffines (colorées en brun par les sels de chrome).

2) Cortex: [3]

À partir du huitième mois, le cortex définitif se différencie en plusieurs zones: glomérulée, fasciculée et réticulée.

Il existe des ectopies surrénaliennes, le plus souvent de cortex. Des glandes entières ont cependant été retrouvées près de l'aorte, entre le tronc cœliaque et l'artère mésentérique supérieure, constituant des glandes surrénaliennes accessoires.

B) Anatomie descriptive et rapports anatomiques (Figure 1,2):

Les surrénales sont des organes rétro-péritonéaux situés sur le pôle supérieur de chaque rein et enveloppés avec eux dans le fascia périrénal de Gerota.

La surrénale droite est grossièrement conique, à sommet supérieur, alors qu'à gauche elle présente un aspect plus allongé en croissant.

Les mensurations moyennes d'une glande disséquée sont de l'ordre de 60 mm de long et 20 mm de large. Son poids moyen est de 4 à 6 g.

La surrénale droite se situe en arrière de la veine cave inférieure, en dedans du foie et en dehors du pilier droit du diaphragme. La surrénale gauche se situe en dedans de la rate, en dehors du pilier du diaphragme et de l'aorte, en arrière des vaisseaux spléniques, de la queue du pancréas, et de l'antrum gastrique.

C) vascularisation : [4]

Chaque glande surrénale est irriguée par:

- Les branches artérielles inférieures qui naissent de l'artère phrénique inférieure.
- Les branches artérielles moyennes qui naissent de l'aorte abdominale.
- Les branches artérielles inférieures qui naissent de l'artère rénale.

Le drainage veineux:

- La veine surrénale droite, très courte, se jette après une angulation crâniale dans la veine cave inférieure au niveau du milieu de sa paroi postérieure.
- La veine surrénale gauche se jette dans la veine rénale gauche.

La vascularisation veineuse peut comporter deux voire trois veines surrénaliennes à droite, qui peuvent se drainer dans la veine rénale droite ou la veine diaphragmatique inférieure, mais il existe toujours une veine centrale qui se jette dans la veine cave inférieure.

À gauche, la veine surrénalienne centrale chemine dans une direction crâniale ou caudale, vers le bord supérieur de la veine rénale gauche après avoir reçu la veine diaphragmatique inférieure. [5]

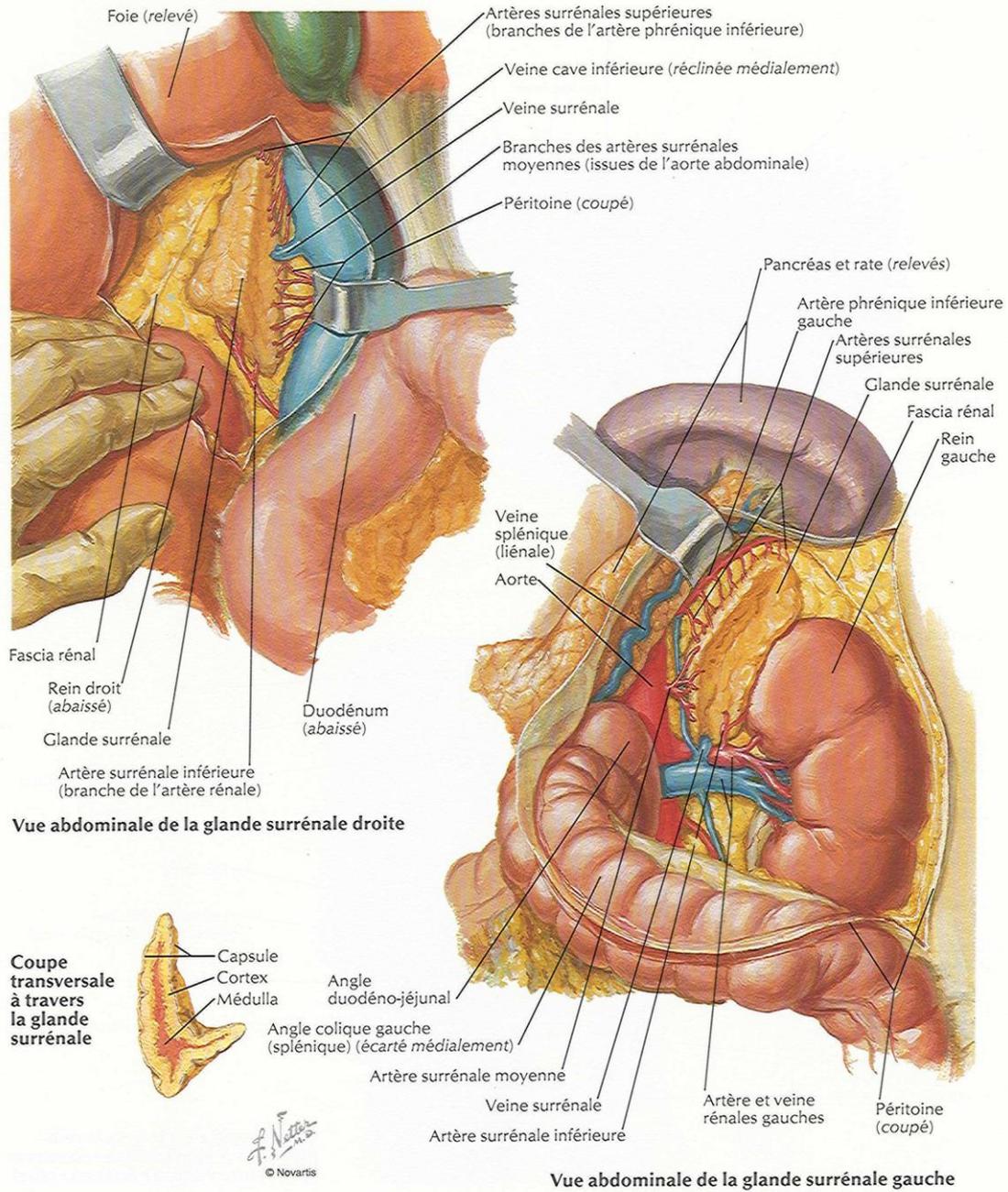


Figure1 : Anatomie des surrenales et leurs rapports.

D) Aspects macroscopiques et histologiques [6] (Figure 2 et 3):

De la périphérie vers le centre, la surrénale présente une capsule fibreuse, le cortex et la médullaire.

Le cortex est différencié en trois zones: la zone glomérulée (sous la capsule), la zone fasciculée et la zone réticulée (au contact de la médullaire).

- La zone glomérulée est composée de cellules sécrétoires disposées en amas irréguliers séparés par des trabécules de tissu conjonctif.
- La zone fasciculée est constituée de cordons parallèles de cellules sécrétoires.
- La zone réticulée est une couche fine formée d'une association de cordons cellulaires et d'amas plus irréguliers.

Les cellules sécrétoires de la médullaire sont groupées en amas entre lesquels circulent de nombreux canaux veineux qui se drainent dans la veine centrale de la médullaire



Figure 2: Aspect macroscopique d'une surrénale normale ouverte longitudinalement



Figure 3 : Coupe histologique d'une surrénale ($\times 100$, hématoxyline éosine [HE]) représentant les différentes zones dont le nom traduit la disposition des cellules sécrétoires : la zone glomérulée (G) située sous la capsule (C) contient des cellules sécrétoires disposées en amas arrondis. La couche intermédiaire ou zone fasciculée (F) est constituée de cordons parallèles de cellules sécrétoires. La zone réticulée (R), proche de la médullaire (M), est constituée de petites cellules serrées les unes contre les autres et disposées de façon irrégulière.

E) Physiologie: [7]

1) Corticosurrénale :

Les trois types d'hormones stéroïdes surrénales sont synthétisés par la corticale à partir du cholestérol. La première réaction d'hydroxylation commune aux trois types d'hormones produit la Δ -5-prégnénone. Celle-ci produit ensuite le cortisol, l'aldostérone ou des androgènes.

1.1) Cortisol :

La sécrétion quotidienne de cortisol est pulsatile ; elle suit un rythme nycthéméral, la conduisant à être maximale à 8 heures et minimale à 24 heures. Elle est sous la dépendance exclusive de l'ACTH (adrénocorticotrophine), elle-même sous le contrôle du CRH (*corticotropin releasing hormone*). En retour, le cortisol inhibe la production d'ACTH et de CRH.

Les principales fonctions physiologiques du cortisol sont l'augmentation du catabolisme protéique et de la néoglucogenèse hépatique (entraînant hyperglycémie et hyperinsulinisme), et l'inhibition de la réaction inflammatoire et immunitaire.

1.2) Aldostérone :

Les deux facteurs régulateurs principaux sont les systèmes rénine-angiotensine (SNA) et la kaliémie.

L'angiotensine II est produite à partir d'un substrat protéique d'origine hépatique (l'angiotensinogène), par la rénine et l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La rénine (enzyme rénale) est en outre essentiellement régulée par la volémie et la natrémie.

La kaliémie est un facteur de régulation directe de la production d'aldostérone.

L'action physiologique de l'aldostérone s'exerce principalement au niveau du segment distal du néphron où elle favorise la réabsorption du sodium et l'excrétion du potassium.

1.3) Androgènes surrénaliens:

Les principaux androgènes surrénaliens sont la dihydroépiandrostérone (DHA), la Δ -4 androstènedione et la testostérone. Leur action est peu importante par rapport aux hormones synthétisées par les gonades.

2) Médullosurrénale:

La transformation de la noradrénaline en adrénaline, spécifique de cette glande endocrine, implique une méthylation catalysée par une enzyme dont l'activité est modulée par le cortisol.

Cette biosynthèse est par ailleurs régulée par la stimulation nerveuse préganglionnaire (acétylcholine). La stimulation nerveuse est déclenchée par les différentes situations de stress.

Le catabolisme de ces hormones aboutit au composé majoritaire qui est l'acide vanylmandélique (VMA). Celui-ci reflète l'activité de l'ensemble du système sympathique, et

une estimation plus fiable de l'activité médullosurrénale justifie le dosage plus spécifique des dérivés méthoxylés de l'adrénaline (métadrénaline).

Les catécholamines agissent sur la contraction des muscles lisses et le métabolisme glucidique, sur l'agrégation plaquettaire et l'inhibition de la sécrétion d'insuline et ont un effet chronotrope et inotrope positif, et relaxant sur les muscles lisses vasculaires et bronchiques.



LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN

LYMPHOME MALIN NON HODGKINIEN

A) Définition: [8]

Les lymphomes non hodgkiniens sont des proliférations clonales tumorales se développant à partir de cellules lymphocytaires B ou T et plus rarement NK (natural killer).

Ils font partie de l'entité plus large des hémopathies lymphoïdes ou des syndromes lymphoprolifératifs, dont une nouvelle classification est récemment proposée.

Les lymphomes diffèrent par leur présentation clinique, histologique, immunologique et cytogénétique.

La connaissance de ces différents facteurs permet de définir au mieux la prise en charge des patients et d'évaluer leur pronostic.

B) Epidémiologie: [9]

Les lymphomes représentent la pathologie maligne hématologique la plus fréquente. Les taux d'incidence standardisés des lymphomes non hodgkiniens sont de 12,1/100 000 chez l'homme et de 8,2/100 000 chez la femme.

Le sexe ratio est de 1,2.

Il s'agit du sixième cancer le plus fréquent dans les pays européens, avec de grandes disparités géographiques. Cette incidence augmente depuis le début des années 1980 sans que l'on comprenne précisément l'origine. Cette augmentation n'est pas liée à l'apparition de l'épidémie VIH ni au progrès des méthodes diagnostiques.

C) Causes: [9]

La plupart des lymphomes n'ont pas de cause retrouvée. Cependant certaines étiologies doivent être reconnues.

1) Pathologies infectieuses:

1.1) Infections bactériennes:

La plus connue est l'infection par *Helicobacter pylori* au niveau gastrique, qui est un agent étiologique direct du lymphome associé au tissu lymphoïde de l'estomac (lymphome du mucosa-associated lymphoïd tissue [MALT]). Son rôle a pu être démontré par l'association forte entre ce type de lymphome et la présence d'une infection à *Helicobacter pylori*, au niveau de l'estomac, et de la guérison de certaines formes par un traitement antibiotique associé aux inhibiteurs de la pompe à protons.

D'autres agents infectieux bactériens ont été associés à certains types d'hémopathies lymphoïdes. Il est important de noter que tous ces lymphomes appartiennent au groupe des lymphomes de la zone marginale.

1.2) Infections virales:

Historiquement, le virus d'Epstein-Barr (EBV) a été le premier associé à un lymphome: il s'agit du lymphome de Burkitt endémique en Afrique noire où 100% des tumeurs expriment un antigène du virus de l'EBV. Dans les formes sporadiques présentes en Europe, environ 40% de ces lymphomes sont associés à ce virus. L'EBV est, par ailleurs, associé à d'autres lymphomes : lymphome des cavités, lymphome des immunodéprimés et certains lymphomes hodgkiniens.

Le virus HTLV-1 est associé à une prolifération lymphomateuse T particulière, qui peut prendre plusieurs aspects, de l'hyperlymphocytose d'apparence bénigne à des formes très agressives ressemblant à une leucémie aiguë ou à un lymphocyte T. Le rétrovirus s'intègre dans les lymphocytes T, induit leur transformation, et est donc directement en cause dans la lymphomagenèse.

Le virus de l'hépatite C est associé d'un point de vue épidémiologique à la survenue d'hémopathies lymphoïde B, en particulier des lymphomes spléniques à lymphocytes villeux qui font partie du groupe des lymphomes de la zone marginale. Ceci pourrait être une des explications à l'incidence élevée des lymphomes dans les pays à forte prévalence d'infection par le virus de l'hépatite C (HCV) comme l'Italie. Le simple traitement de l'hépatite, à condition qu'il soit efficace, permet l'amélioration de l'hémopathie, voire sa guérison.

Le virus HHV8 (Human herpes virus) a été associé à un type particulier de lymphome rarissime, le lymphome des cavités, que l'on trouve particulièrement chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

2) Immunodépressions:

Toutes les causes d'immunodépression représentent un risque accru de développer un lymphome. Il peut s'agir:

- D'immunodépression innée : déficit immunitaire
- D'immunodépression acquise virale (infection par le VIH) ou iatrogène (immunosuppression dans le cadre d'une transplantation d'organes ou du traitement d'une maladie inflammatoire).

3) Maladies associées :

Certaines maladies auto-immunes ont un risque plus important de développer un lymphome. Citons, en particulier, le syndrome de Sjögren. Certaines maladies où intervient une anomalie de réparation de l'ADN, ont aussi un risque accru (ataxie-télangiectasie).

4) Causes environnementales:

Peu de choses sont connues. Dans certaines populations exposées aux pesticides organochlorés et organophosphorés, le risque de développer un lymphome est statistiquement plus important (agriculteurs, viticulteurs..).

Rien n'a été démontré en ce qui concerne l'alimentation, le tabac, les lignes à haute tension, les radiations ionisantes, les teintures de cheveux aujourd'hui utilisées.

D) Classification anatomo-clinique des lymphomes:

La classification des lymphomes est celle de l'OMS, elle a été récemment mise à jour [10]. Elle intègre des données non seulement histologiques mais aussi immunohistochimiques, cytogénétiques, moléculaires, avec une forte corrélation clinique (tableau 1).

Tableau 1 : Classification de l'OMS des lymphomes (2008)

Lymphomes B	Lymphomes T
<p>Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes B</p> <p>-Leucémie/Lymphome lymphoblastique avec ou sans anomalie génétique</p> <p>Tumeurs développées à partir des cellules B matures</p> <p>-Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire</p> <p>-Leucémie prolymphocytaire</p> <p>-Lymphome splénique de la zone marginale</p> <p>-Lymphomes/Leucémies spléniques inclassables (lymphomes spléniques diffus de la pulpe rouge à petits lymphocytes) a</p> <p>-Leucémie à tricholeucocytes</p> <p>-Lymphome lymphoplasmocytaire (et maladie de Waldenström)</p>	<p>Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes T</p> <p>-Leucémie/Lymphome Lymphoblastique</p> <p>Tumeurs développées à partir des cellules T et NK Matures</p> <p>- Avec présentation le plus souvent leucémique</p> <p>Leucémie prolymphocytaire</p> <p>Leucémie/Lymphome agressive NK (EBV+)</p> <p>Leucémie/Lymphome de l'adulte HTLV+</p> <p>Leucémie à grands lymphocytes granuleux</p> <p><i>Lymphoprolifération chronique à cellules NK a</i></p> <p>Avec présentation le plus souvent ganglionnaire</p> <p>Lymphome T périphérique sans autre spécification</p> <p>Lymphome T angio-immunoblastique</p>

<ul style="list-style-type: none"> -Myélome -Maladie des chaînes lourdes (α, γ, μ) -Plasmocytome solitaire osseux -Plasmocytome extraosseux -Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) -Lymphome ganglionnaire de la zone marginale (variante : forme de l'enfant) -Lymphome folliculaire (et ses variantes : lymphome folliculaire pédiatrique, lymphome primitif intestinal, autres lymphomes folliculaires extraganglionnaires, lymphomes folliculaires in situ) -Lymphome centrofolliculaire primitivement cutané a -Lymphome du manteau -Lymphome B diffus à grandes cellules sans autre spécification (variantes : centroblastique, immunoblastique, anaplasique) -Lymphome B riche en cellules T/histiocytesa -Lymphome B médiastinal (thymique) -Lymphome à grandes cellules primitivement cutané (type des membres) a -Lymphome à grandes cellules du système nerveux central a -Lymphome T sous-cutané de type paniculite -Lymphome intravasculaire -Lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique a -Granulomatose lymphomatoïde 	<p>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+ a</p> <p><i>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK—</i> a</p> <p>- Avec présentation le plus souvent extraganglionnaire</p> <p>Lymphome T/NK extraganglionnaire de type nasal</p> <p>Lymphome T intestinal associé à une entéropathie</p> <p>Lymphome hépatosplénique</p> <p>Lymphoprolifération systémique EBV+ de l'enfant a</p> <p>Lymphome d'allure hydroa vacciniforme a</p> <p>- Avec présentation cutanée</p> <p>Mycosis fungoïde</p> <p>Syndrome de Sézary</p> <p>Lymphome T sous-cutané de type paniculite</p> <p>Lymphoprolifération primitive cutanée CD30+ (lymphome anaplasique à grandes cellules et papuloses lymphomatoïdes)</p> <p>Lymphome primitif cutané gamma/delta a</p> <p><i>Lymphome primitif cutané agressif</i></p>
--	---

<ul style="list-style-type: none"> -Lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé a -Lymphome à grandes cellules ALK+a -Lymphome plasmoblastique -Lymphome primitif des séreuses -Lymphome HHV8+ associé à la maladie de Castleman multicentrique -Lymphome de Burkitt -Lymphome B inclassable de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Burkitt a -Lymphome de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique a <p>Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation</p> <ul style="list-style-type: none"> -Hyperplasie plasmocytaire -Prolifération de type mononucléose infectieuse -Lymphoprolifération polymorphe EBV+ -Prolifération monomorphe EBV+ ou EBV— 	<p><i>épidermotrope CD8+ a</i></p> <p><i>Lymphome primitif cutané à cellules petites/moyennes CD4+ a</i></p> <p>Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation</p> <p>Prolifération monomorphe post-transplantation</p>
---	--

a : Nouvelles entités ; en italique les entités provisoires.

Par souci de simplification, nous regrouperons les LMNH en 2 grandes catégories, en fonction de leur agressivité (figure 4):

Les uns très proliférants (LMNH à grandes cellules, LMNH de Burkitt, LMNH T périphériques) cliniquement très actives et agressives méritant d'être traitées rapidement.

Les autres dits indolents beaucoup moins agressives (lymphomes à petites cellules, notamment les LMNH folliculaires, les LMNH de type MALT, LMNH lymphocytiques...) ne nécessitant parfois aucun traitement.

Pour chacune des principales formes nous préciserons les principaux éléments anatomopathologiques, immunohistochimiques, cytogénétiques et moléculaires permettant leur diagnostic.

1) Lymphomes très proliférants: [9]

1.1) Lymphomes agressifs à grandes cellules:

C'est le prototype du lymphome agressif. Il représente environ 35% des lymphomes non hodgkiniens.

La présentation histologique est souvent assez facile, faite d'un tapis de grandes cellules qui présentent, comme marqueur, **l'antigène CD20**. Les autres marqueurs immunohistochimiques couramment évalués (Bcl2, CD10, Bcl6...) n'ont pas d'intérêt diagnostique et leur rôle pronostique est en cours d'évaluation. Ce groupe est cependant

plus hétérogène qu'il ne paraît et le démembrement de certains groupes pourrait modifier prochainement leur diagnostic et thérapeutique.

Dans ce groupe se trouve des formes issues de la transformation de lymphomes indolents (folliculaire), d'emblée au diagnostic ou pendant le suivi.

L'atteinte ganglionnaire peut siéger n'importe où, et la présence d'une atteinte extra-ganglionnaire au diagnostic est relativement fréquente (poumons, estomac, foie, moelle osseuse, surrénale....).

1.2) Lymphome non hodgkinien de Burkitt à cellules moyennes:

Il s'agit d'un lymphome de très grande malignité, plus fréquent chez les enfants et les sujets infectés par le VIH.

Le temps de doublement tumoral est très rapide. L'atteinte initiale est surtout ganglionnaire (cervicale), abdominale, neuro-méningée, et médullaire (présentation ressemblant à une leucémie aiguë) ;

Histologiquement, il s'agit d'une prolifération monomorphe de cellules de taille moyenne. Il existe de très nombreuses images de mitoses et d'apoptose. Les cellules **expriment le CD20, mais n'expriment pas Bcl2**. La cytogénétique permet d'affirmer le diagnostic, en montrant un réarrangement de l'oncogène c-myc situé sur le chromosome 8 avec la chaîne lourde des immunoglobulines (t (8 ; 14)) ou l'une des deux chaînes légères (t (2 ; 8) ou (8 ; 22)).

1.3) Lymphome T:

Il représente 15% des lymphomes.

Il existe de nombreux sous-types histologiques. Leur point commun est un pronostic extrêmement sévère, quels que soient la présentation ou le sous-type.

Il est important de penser à vérifier la sérologie du virus HTLV1, en particulier pour les patients venant des zones d'endémie (Caraïbes, Afrique noire, Asie du Sud-Est).

2) Lymphomes indolents et lymphomes à petites cellules:

2.1) Lymphome folliculaire:

Il s'agit du principal lymphome indolent, correspondant à environ 25% des patients atteints de lymphome.

Le diagnostic histologique montre une prolifération ganglionnaire d'architecture nodulaire faite de petites cellules. Celles-ci expriment, outre l'antigène CD20, les antigènes Bcl2 et CD10 mais n'expriment pas l'antigène CD5. Il existe une translocation récurrente t(14 ; 18) aboutissant à un réarrangement IgH-bCL2 et à une hyperexpression de Bcl2.

2.2) Lymphome lymphocytaire:

Ils représentent l'équivalent purement tumoral ganglionnaire de la leucémie lymphoïde chronique avec laquelle ils partagent les facteurs pronostiques et l'attitude thérapeutique.

Ils sont marqués par une architecture diffuse, un immunomarquage des cellules CD5+, CD23+.

2.3) Lymphome du manteau:

Il s'agit d'un lymphome de présentation bien particulière qui correspond à 5 à 7% des diagnostics de lymphome.

Les éléments plus particulièrement associés à ce diagnostic sont la présence dans environ 90% des cas d'une atteinte médullaire, dans 50% des cas d'une atteinte leucémique, et dans 50% des cas d'une atteinte digestive qui doit être recherchée (ancienne polypose lymphomatoïde).

Histologiquement, il s'agit le plus souvent d'une prolifération nodulaire, les nodules étant de taille très variable. Les cellules expriment les antigènes CD20 et CD5 mais n'expriment pas le CD23. Le marquage par un anticorps anticycline D1 est une aide précieuse au diagnostic. La cytogénétique montre une translocation t (11 ; 14) et, en biologie moléculaire, il existe un réarrangement IgH-Bcl1 associé à une hyperexpression de la cycline D1 dans la majorité des cas.

2.4) Lymphome de la zone marginale/MALT :

On trouve dans ce groupe les lymphomes associés aux tissus lymphoïdes des muqueuses (lymphome du MALT), les lymphomes spléniques à lymphocytes villeux, les lymphomes ganglionnaires de la zone marginale.

La majorité des lymphomes pour lesquels un lien avec un agent infectieux bactérien ou viral (HCV) a été démontré se trouve dans cette catégorie.

Il existe fréquemment une immunoglobuline monoclonale, essentiellement une IgM. Certaines anomalies cytogénétiques et/ou moléculaire sont récurrentes. Leur importance a essentiellement été démontrée pour les lymphomes du MALT de l'estomac, d'où l'obligation d'une étude cytogénétique au diagnostic de ces patients.

Autres formes:

Lymphomes lymphoblastiques (essentiellement T) représentent l'équivalent purement tumoral des leucémies aiguës, lymphoblastiques et ils doivent être pris en charge de la même manière.

Les lymphomes anaplasiques sont des lymphomes de présentation ganglionnaire et fréquemment cutanée. Le pronostic est bon lorsqu'il est associé à l'expression d'une protéine, ALK, détectable en immunohistochimie.

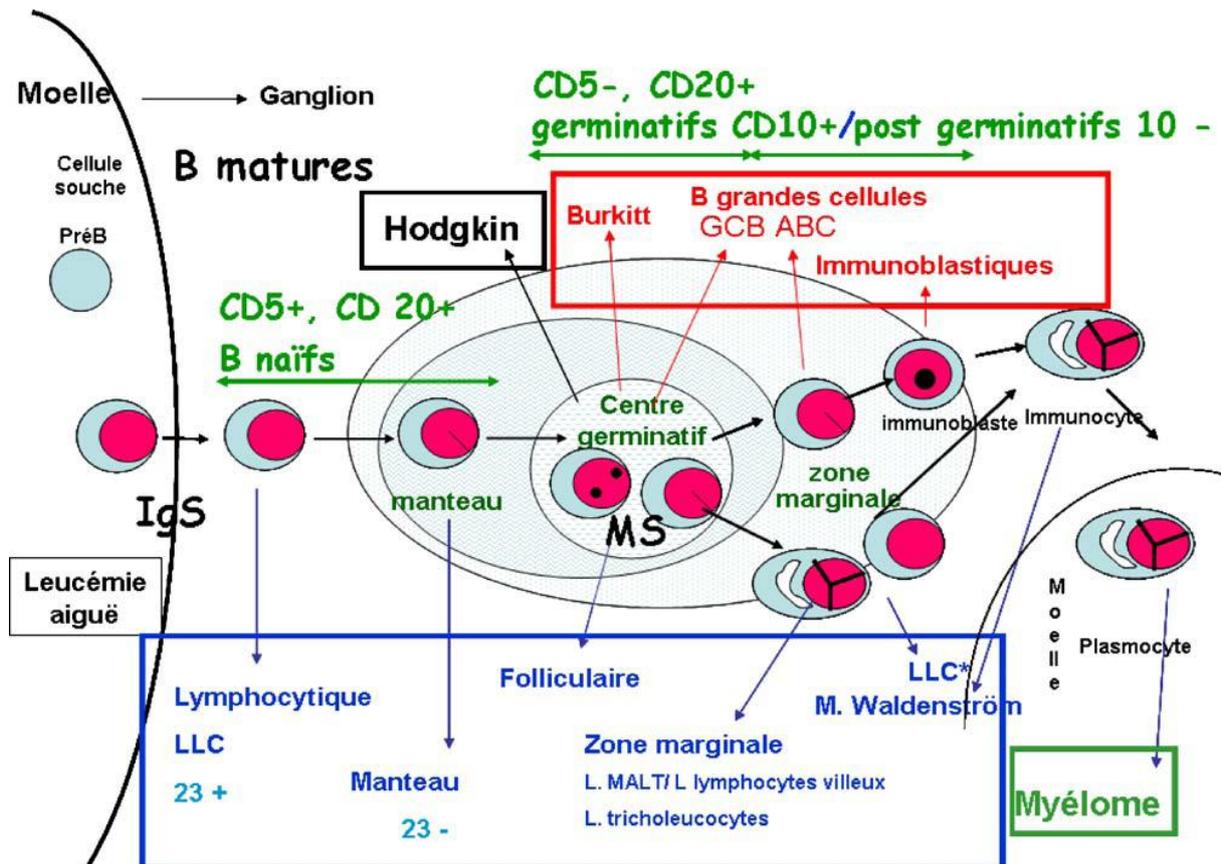


Figure 4 : Étapes de différenciation des lymphocytes B matures. Positionnement des entités les plus fréquentes. Après acquisition médullaire d'une immunoglobuline de surface (IgS), le lymphocyte mature encore naïf gagne les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate et structures lymphoïdes des muqueuses comme les plaques de Peyer du tube digestif). La rencontre de l'antigène se fait au niveau du centre germinatif du follicule secondaire. L'ensemble des modifications aléatoires (notamment les mutations somatiques) (SM) au niveau des chaînes d'immunoglobuline concourent à l'acquisition d'un anticorps le plus affiné à cet antigène stimulant. La différenciation lymphocytaire se poursuit soit vers le plasmocyte sécréteur d'anticorps, soit vers le lympho-plasmocyte de la zone marginale gardant en mémoire l'information antigénique pour une réponse à une seconde stimulation rapide. À chaque stade de différenciation, le lymphocyte peut se transformer en une entité clinicobiologique particulière. Encadré bleu: lymphomes à petites cellules; encadré rouge:

lymphomes agressifs à grandes cellules et de Burkitt; GCB: germinal center B cell; ABC: activated B cells; LLC: les LLC « postgerminatives » restent CD5 positives.

E) DIAGNOSTIC DU LYMPHOME MALIN : [9]

1) Circonstances de découverte :

Le plus souvent, il s'agit d'un syndrome tumoral cliniquement palpable, essentiellement une ou plusieurs adénopathies superficielles. Ces adénopathies sont indolores, fermes, rondes et ne sont pas fixées aux plans profonds. Il peut s'agir aussi de la découverte à l'examen physique d'une splénomégalie rarement symptomatique.

Ces adénopathies peuvent expliquer un syndrome compressif: syndrome cave supérieur, compression des voies urinaires, compression veineuse ou lymphatique au niveau pelvien se manifestant par des œdèmes des membres inférieurs.

Ce syndrome tumoral peut siéger dans un organe extraganglionnaire, et virtuellement tous peuvent être atteints: masse hépatique, localisation digestive responsable de douleurs ou de saignement, masse pulmonaire responsable de signes fonctionnels respiratoires, lésion osseuses douloureuses, hypertrophie amygdalienne, masse testiculaire ou des seins, masse abdominale (surrénalienne), épanchements...

Plus rarement il s'agit de signes généraux : fièvre vespéral, le plus souvent aux alentours de 38°C, durant plus de 8 jours, des sueurs nocturnes qui obligent typiquement le patient de changer de literie ou de vêtements la nuit, et sur la présence d'un amaigrissement de plus de 10%, involontaire, sur le dernier mois.

Il n'a pas de signe biologique d'appel. En particulier, le dosage de lactate déshydrogénase (LDH) n'étant ni sensible, ni surtout spécifique, il ne doit pas être proposé comme dépistage.

2) Diagnostique histologique:

Le diagnostic d'un lymphome est uniquement histologique : il nécessite donc le plus souvent un prélèvement biopsique chirurgical ou sous contrôle radiologique par voie percutanée.

La biopsie le plus souvent intéresse un ganglion, mais ne doit pas être un curage ganglionnaire, puisque cet acte n'a aucun intérêt thérapeutique dans la prise en charge du lymphome. En cas de localisation extra-ganglionnaire, la biopsie intéressera le site concerné.

Il est toujours préférable de prélever un ganglion qu'un site extra-ganglionnaire: en effet, le diagnostic est aussi orienté par les modifications architecturales au niveau du ganglion atteint. Il faut, en règle générale, prendre le plus gros ganglion, c'est-à-dire celui qui a plus de chance d'être représentatif de la pathologie et de préférence dans un site forcément pathologique (par exemple, un ganglion sus-claviculaire) que dans un site où il est assez habituel de voir des ganglions de petite taille comme au niveau inguinal ou au niveau axillaire.

Le prélèvement doit permettre aux anatomopathologistes et aux différents biologistes qui seront impliqués dans le diagnostic de réaliser toutes les techniques nécessaires : histologie standard, mais aussi immuno-histochimie et parfois étude cytogénétique ou moléculaire. Il doit être adressé au laboratoire d'anatomopathologie dans les meilleures conditions, c'est-à-dire frais (et surtout pas fixé), et doit être préparé par les anatomopathologistes. Cette

préparation nécessite la réalisation d'apposition sur lame, de la fixation d'un fragment (idéalement dans le formol), et de la congélation d'un fragment. Il peut aussi être utile, si une cytogénétique est nécessaire, d'avoir un prélèvement mis en culture.

F) Prise en charge initiale: [9]

Le patient est revu après que le diagnostic de lymphome a été porté. Les différents éléments importants de sa prise en charge sont alors cliniques, biologiques et radiologiques.

1) Bilan clinique:

Les trois éléments fondamentaux de l'examen clinique initial sont:

- L'évaluation de l'ensemble des **aires ganglionnaires** (cervicales, sus claviculaires, axillaires, inguinales et parfois épitrochléennes), ainsi que la présence ou non d'une splénomégalie. Ces atteintes doivent être consignées sur un schéma précis, qui doit être daté. Sera ajouté l'analyse des amygdales. Tout autre site extraganglionnaire suspect est précisé (testicule, sein, peau, surrénale....).

- La présence de **signes généraux** qui sont évalués sur la présence d'une fièvre vespérale, le plus souvent aux alentours de 38°C, durant plus de 8 jours, sur des sueurs nocturnes qui obligent typiquement le patient de changer de literie ou de vêtements la nuit, et sur la présence d'un amaigrissement de plus de 10%, involontaire, sur le dernier mois.

- L'évaluation de **l'état général**: plusieurs échelles sont disponibles, la plus couramment utilisée est celle de l'OMS (tableau 2). Cette échelle doit être adaptée en fonction de l'âge du patient.

Tableau 2 : Echelle du Performans Status de l'OMS

Performans Status	Evaluation de l'activité
0	Normale
1	Patient symptomatique mais activités Quotidiennes normales
2	Symptômes présents, le patient doit rester alité moins de 50% de la journée
3	Symptômes présents, le patient doit rester alité plus de 50% de la journée
4	Alité en permanence, activités simples (toilette...) impossibles- Nécessité d'une aide permanente

2) Examens biologiques: [9]

Les différents examens biologiques nécessaires à la prise en charge d'un lymphome sont:

L'hémogramme, qui va chercher la diminution d'une ou de plusieurs lignées, ou la présence d'une hyperlymphocytose. Il est systématiquement complété d'un frottis sanguin à la recherche d'une population anormale circulante.

Le dosage de **LDH**: il a un intérêt pronostique majeur.

Le dosage de la **bêta-2-microglobuline**: là aussi, son intérêt est pronostique, souvent parallèle au dosage des LDH.

L'électrophorèse des protéines sériques: elle permet la recherche d'une immunoglobuline monoclonale qui sera précisée par une immunofixation ou une immunoélectrophorèse, et permet aussi le dosage de l'albumine sérique, qui est un facteur pronostique de toutes les hémopathies lymphoïdes.

La détermination des sérologies VIH et contre les hépatites B et C:

- La sérologie **VIH** est importante, puisque le traitement d'un lymphome associé à l'infection par le VIH passe par le traitement des deux pathologies.

- La détermination de la sérologie du **virus de l'hépatite B** est importante, et ce d'autant qu'une chimiothérapie avec rituximab est envisagée, le risque étant le développement d'une hépatite aiguë.

- La détermination de la sérologie du **virus de l'hépatite C** peut également être utile, en particulier pour les formes classiquement associées à cette infection.

La sérologie du virus **HTLV1** est utile lorsqu'il s'agit d'un lymphome T.

La recherche d'un syndrome inflammatoire biologique: c'est un facteur pronostique important pour les lymphomes de Hodgkin, mais ne présente pas d'intérêt pour les lymphomes non hodgkiniens.

La recherche d'un syndrome de lyse (hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie) est nécessaire lorsqu'il s'agit d'un lymphome agressif (lymphome de Burkitt surtout).

3) Examens radiologiques: [9]

3.1) La radiographie de thorax (F+P):

Recherche de masse médiastinale, signes de compression.

Recherche de localisation parenchymateuse, d'épanchement pleural.

3.2) La tomodensitométrie et IRM :

Le bilan morphologique fait appel à la tomodensitométrie. Elle doit être thoraco-abdomino-pelvienne, éventuellement complétée par une imagerie ORL. Cette tomodensitométrie doit être réalisée avec une injection de produit de contraste iodé. Si elle n'est pas possible (insuffisance rénale), il est recommandé de réaliser une imagerie thoracique par scanner sans injection et une imagerie abdomino-pelvienne par IRM.

3.3) La tomographie par émission de positrons (TEP) :

La tomographie par émission de positrons et surtout les TEP couplées à la tomodensitométrie, sont de plus en plus nécessaires à la prise en charge des patients atteints de lymphome.

Un dérivé du glucose marqué avec du fluor radioactif ayant pour caractéristiques de s'intégrer aux cellules à fort niveau de métabolisme, et en particulier aux cellules tumorales, est injecté.

Tous les lymphomes de haut grade fixent parfaitement bien le traceur. Ceci est moins connu pour l'instant pour les lymphomes de bas grade.

La place de cet examen dans le cadre du bilan initial n'est pas bien codifiée aujourd'hui, c'est avant tout un examen indispensable pour évaluer l'efficacité et la réponse au traitement.

4) Autres examens :

4.1) La biopsie ostéomédullaire:

La biopsie ostéomédullaire est systématique au diagnostic de toutes les formes de lymphome.

Elle permet d'évaluer la présence ou non d'une atteinte de la moelle osseuse, mais aussi d'évaluer la richesse médullaire avant un traitement myélotoxique.

4.2) Les endoscopies digestives:

Les endoscopies digestives peuvent être utiles au bilan de certains types de lymphomes : lymphome du MALT, lymphome du manteau (50% des patients ont une atteinte digestive au diagnostic).

4.3) La ponction lombaire:

La ponction lombaire permet une étude cytologique du liquide céphalorachidien ; elle est indispensable pour tous les lymphomes agressifs, qu'ils soient de phénotype T ou B.

4.4) La ponction biopsie hépatique recherche une atteinte hépatique en cas de cholestase sans infiltration ni adénopathie compressive au scanner.

Au terme de ce bilan on pourra classer le malade (selon **la classification d'Ann Arbor**):

Stade I : Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire ou d'un seul site extraganglionnaire.

Stade II : Atteinte d'au moins 2 sites ganglionnaires, du même côté du diaphragme.

Stade III : Atteinte d'au moins 2 sites ganglionnaires, des 2 côtés du diaphragme.

Stade IV: Atteinte extraganglionnaire avec atteinte ganglionnaire non en contiguïté ou 2 atteintes extraganglionnaires non contiguës.

A : Absence de signes généraux

B : Présence de signes généraux (au moins 1)

- Fièvre vespérale
- Sueurs nocturnes
- Amaigrissement

a: Absence de syndrome inflammatoire biologique

b: Présence d'un syndrome inflammatoire biologique

4.5) Enfin un bilan préthérapeutique sera réalisé:

Il comprendra :

Ionogramme sanguin, fonction rénale (créatinine, urée plasmatique)

ECG, échographie cardiaque (toxicité des anthracyclines)

Bilan prétransfusionnel

Dosage β HCG

Cryopreservation du sperme/des ovaires.

G) Facteurs pronostiques:

Le devenir des patients porteurs de LNH dépend d'un nombre important de facteurs:

- Liés directement à la maladie (diagnostic d'entités, masse tumorale, extension, index de prolifération....)

- Liés à l'hôte (âge, tares viscérales, état général)

- Liés au type de traitement appliqué et à la rapidité et la qualité de réponse

Index pronostiques spécifiques:

Des index clinicobiologiques pronostiques sont proposés aux cliniciens. Ils déterminent non seulement le pronostic du patient mais également le schéma thérapeutique.

Le **score International Prognostic Index (IPI)** est utilisé depuis 1993 dans les LNH B à grandes cellules. Il prend en compte 5 facteurs indépendants (l'âge du patient, le taux de LDH sérique illustrant la masse tumorale en présence, le stade d'Ann Arbor illustrant l'extension de la maladie, le nombre de localisations extraganglionnaires et l'état général du patient défini par l'échelle de l'ECOG). Des scores similaires pour les lymphomes folliculaires (**FLIPI**) et pour les lymphomes du manteau (**MIPI**) ont été proposés plus récemment. Tous ces scores ont été obtenus sur l'analyse rétrospective de patients traités avant l'ère du rituximab et mériteront une réévaluation à la lueur des résultats intégrant les anti-CD20. [11]

1) Index Pronostique International (IPI) des LNH B à grandes cellules [12,13]:

IPI score défini à partir de cinq facteurs :

L'âge (inférieur ou supérieur à 60 ans),

L'état général selon l'ECOG (0-1 vs > 1),

Le stade (I-II vs III-IV),

Le nombre de localisations extraganglionnaires (0-1 vs > 1),

Le taux sérique de LDH (normal vs > normal).

Ce score définit quatre sous-groupes pronostiques (Tableau 3).

Tableau 3: Score IPI tout âge des LNH B à grandes cellules [12]

Risque	n facteurs	Pourcentage de patients	Pourcentage de RC	Pourcentage de RC à 5 ans	Survie globale à 5 ans
Faible	0-1	35	87	70	73
Faible intermédiaire	2	27	67	50	50
Élevé intermédiaire	3	22	55	48	43
Élevé	4-5	16	44	40	26

n: nombre de facteur présent au diagnostic ; % RC: pourcentage de rémission complète

Le score IPI a été aussi adapté aux patients de moins de 60 ans. Il est défini à partir de trois facteurs: l'état général selon l'ECOG (0-1 vs > 1), le stade (I-II vs III-IV) et le taux sérique de LDH (Normale vs > Normale). [13]

Ce score permet aussi de définir quatre sous-groupes pronostiques (Tableau 4)

Tableau 4: Score IPI adapté pour les patients de moins de 60 ans [13].

Risque	N facteurs	Pourcentage de RC	Pourcentage de RC à 5 ans	Survie globale à 5 ans
Faible	0	92	86	83
Faible intermédiaire	1	78	66	69
Élevé intermédiaire	2	57	53	46
Élevé	3	46	58	32

n, nombre de facteur présent au diagnostic ; %RC, pourcentage de rémission complète.

2) Facteurs pronostiques des lymphomes folliculaires [14] :

2.1) Le grade histologique :

Selon la classification OMS, le lymphome folliculaire est gradé d'après la proportion de centroblastes, corrélée à l'évolution clinique. On distingue trois grades se basant sur le nombre absolu de centroblastes comptés dans dix follicules examinés au fort grossissement [15].

- Le grade 1 comporte de zéro à cinq centroblastes par champ

- Le grade 2 de six à 15 centroblastes par champ

- Le grade 3 plus de 15 centroblastes par champ

Les grades 1 et 2 ont la même évolution clinique, souvent indolente, alors que le grade 3 est une maladie plus agressive. Il est donc très important de différencier les grades 1 et 2 d'une part, et le grade 3 d'autre part.

2.2) La masse tumorale :

Permet de stratifier les patients en deux groupes dont la survie est très différente. La forte masse tumorale est définie par la présence d'au moins un de ces critères:

- Localisation ganglionnaire ou extraganglionnaire de taille supérieure à 7 cm

- Au moins trois localisations ganglionnaires dans trois aires différentes, chacune d'un diamètre supérieur à 3 cm

- Présence de symptômes B

- Localisation préoccupante (épanchement pleural ou péritonéal, compression urétérale, localisation épidurale...)

- Splénomégalie dépassant la ligne ombilicale

- Cytopénie sanguine

2.3) L'index pronostique pour les lymphomes folliculaires : [16]

Les cinq facteurs péjoratifs sélectionnés sont :

- L'âge (> 60 ans),
- le stade Ann Arbor (III-IV)
- le taux d'hémoglobine (< 12 g/dl),
- le nombre d'aires ganglionnaires atteintes (> 4).
- le taux de LDH supérieur à la normale.

Cet index définit trois groupes de risques. Cet index, établi à partir des données de 4167 patients, est plus discriminant que l'IPI et a été validé rétrospectivement sur un autre groupe de 919 patients (Fig 5).

- Faible risque : 0 ou un facteur (36 % des patients) ; survie à 10 ans égale à 70,7%.
- Risque intermédiaire : deux facteurs (37 % des patients) ; survie à 10 ans égale à 50,9 %.
- Haut risque : trois facteurs ou plus (27 % des patients) ; survie à 10 ans égale à 35,5 %.

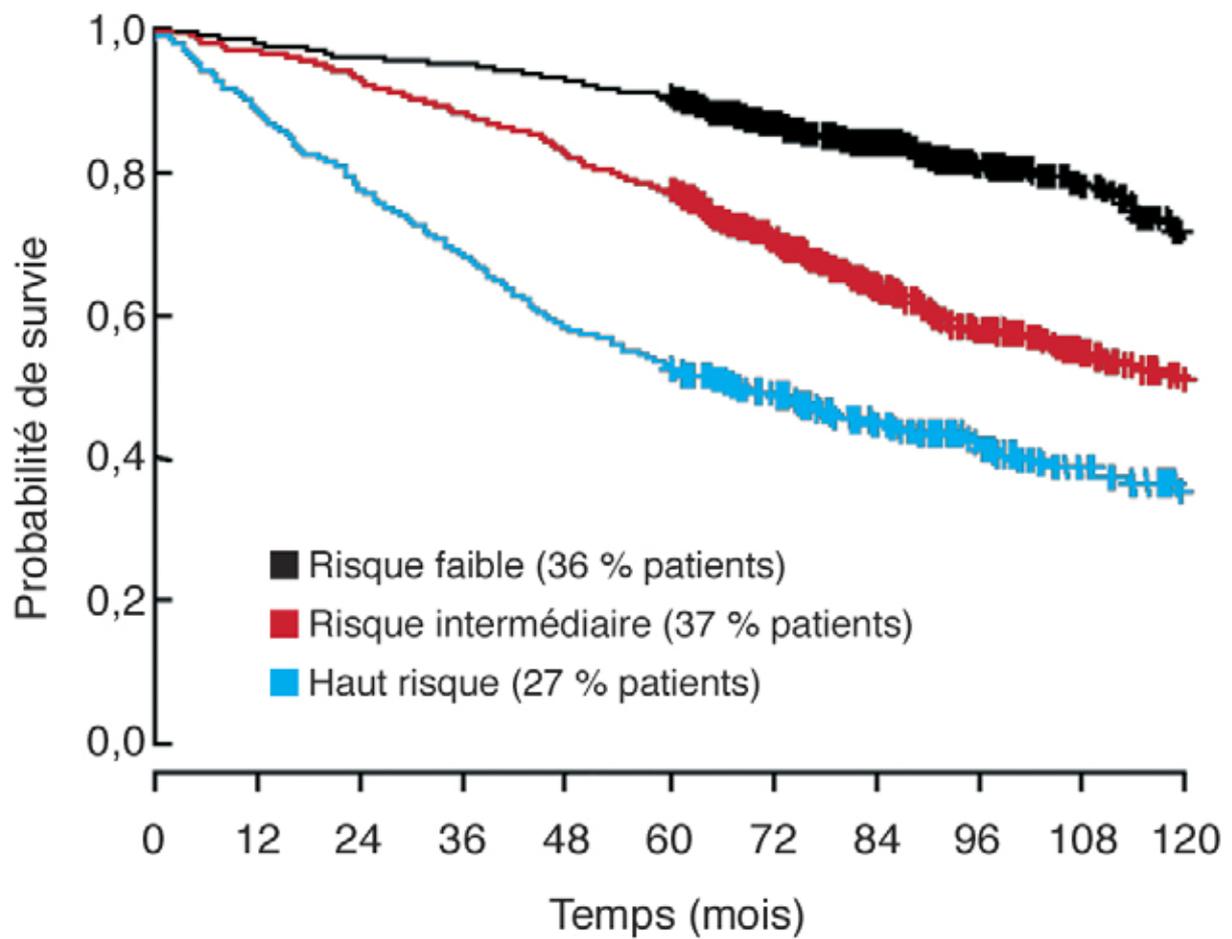


Figure 5: Follicular lymphoma international prognostic index (FLIPI): Survie des patients en fonction du groupe de risque (d'après Solal-Celigny et al). [16]

H) TRAITEMENT: [12,14-17]

1) Moyens thérapeutiques :

1.1) La chimiothérapie :

▪ Monochimiothérapie :

Le chlorambucil (chloraminophène, agent alkylant), peut être utilisé dans certaines formes de lymphomes indolents.

▪ Polychimiothérapie : (tableau 5)

La chimiothérapie de référence depuis 20 ans est le CHOP (Cyclophosphamide, doxorubicine, oncovin: Vincristine et prednisone).

D'autres associations ont régulièrement été évaluées sans bénéfice net (M-BACOD, MACOP-B et ProMACE/cytaBOM).

Le protocole ACVBP a été développé en augmentant les doses de certains médicaments contenus dans le CHOP, notamment celles de cyclophosphamide et d'adriamycine.

Le protocole CVP est utilisé dans les formes indolentes des LMNH.

Une chimiothérapie intrathécale prophylactique est réalisée dans les lymphomes agressifs.

Tableau 5 : différents protocoles de chimiothérapie des LMNH

Protocoles	Produits	Doses et voies d'administration	Rythme d'administration
CHOP Tous les 21 jours	Cyclophosphamide	750 mg/m ² IV	J1
	Doxorubicine	50 mg/m ² IV	J1
	Vincristine	1,4 mg/m ² IV	J1
	Prédnisone	100 mg P.O.	J1 à J5
ACVBP Tous les 14 jours (21 jours si âge avancé)	Cyclophosphamide	1200 mg/m ² IV	J1
	Adriamycine	75 mg/m ² IV	J1
	Vindésine	2 mg/m ² IV	J1 et J5
	Bléomycine	10 mg IV	J1 et J5
	Méthotrexate	15 mg intrathécal	J2
	Prednisone	60 mg/m ² IV puis per os	J1 à J5
CVP (ou COP) Tous les 21 jours	Cyclophosphamide	600 à 800 mg/m ² IV	J1
	Vincristine	1,4 mg/m ² (max. 2 mg) IV	J1
	Prednisone PO	40 mg/m ² x 5 jours	J1 à J5

DHAB	Cytarabine	2g/m ² perfusion de 3h 500 cc de G5%	Toutes les 12h J2 (2 doses en tout)
	Cisplatine	100 mg/m ² perfusion continue sur 24 h	J1
	Dexaméthasone	40 mg/m ² sur 15min	J1 à J4

1.2) L'immunothérapie : [18]

- **Rituximab ou Mabthera® :**

C'est un anticorps monoclonal chimérique, anti- CD20 IgG1, l'Ac comprend une molécule humaine d'IgG1 où la région liant le CD20 est dérivée d'un AC murin. L'antigène CD 20 est exprimé sur les lymphomes B (surtout du lymphome B à grandes cellules et du lymphome folliculaire) mais peu sur les lymphocytes sanguins ou sur les plasmocytes.

La dose standard est de 375 mg/m² j1, j8, j15, j22 ; cette dose permet de saturer les antigènes CD20 présents, le rituximab ayant une demi-vie très longue d'environ 200 heures après la 4ème injection.

La toxicité du produit a été bien étudiée et reste limitée car l'antigène n'est pas présent sur d'autres tissus et ne circule pas dans le plasma sous forme libre.

Les effets indésirables sont surtout immédiats, liés à la perfusion, et sont prévenus par une prémédication simple (antihistaminique, paracétamol et corticoïdes) et l'augmentation progressive du débit de perfusion par paliers en commençant par 50 mg/h. Dans tous les cas, la première perfusion doit être réalisée dans une unité spécialisée ; elle sera interrompue s'il apparaît des signes de bronchospasme puis reprise à débit plus lent. Le rituximab n'induit pas de myélosuppression mais des cas de neutropénie tardive (3 à 6 mois) ont été observés, plutôt de type immunologique et répondant au G-CSF.

- **Autres anticorps monoclonaux:**

D'autres anticorps monoclonaux peuvent être utilisés dans l'arsenal thérapeutique de certains LMNH :

HuMax-CD20

Anti-CD22 (épratuzumab)

Anti-Hu1D10 (apolizumab)

Campath-1H (alemtuzumab)

- **Interféron alpha:** en association avec une polychimiothérapie type CHOP dans certaines formes de lymphomes indolents.

1.3) Radiothérapie externe et immunoradiothérapie :

- **Radiothérapie externe :**

Principalement utilisé en complément de la chimiothérapie. Elle intéresse les formes localisées de la maladie.

- Radio-immunothérapie : [14]

Plusieurs anticorps anti-CD20 ont été couplés à des isotopes radioactifs, offrant la possibilité de cibler la radiothérapie aux cellules lymphomateuses fixant l'anticorps, mais également aux cellules avoisinantes qui ont éventuellement perdu la capacité de fixer cet anticorps.

1.4) Autogreffe de cellules souches hématopoïétiques :

Il s'agit d'une chimiothérapie (\pm radiothérapie corporelle totale) intensive comme le DHAB (tableau 5) avec réinjection de cellules souches pour restaurer l'hématopoïèse.

1.5) Allogreffe de cellules souches hématopoïétique.

2) Indications :

Le traitement d'un lymphome fait appel, dans quasiment tous les cas, à un traitement systémique, et essentiellement à la chimiothérapie et/ou l'immunothérapie. Les indications de la radiothérapie sont limitées, et le traitement d'un lymphome n'est jamais chirurgical.

La décision du traitement est prise en fonction de l'histologie initiale, le bilan d'extension et surtout les différents indices pronostiques.

Il est aussi important et fondamental que le patient puisse être inclus dans des protocoles de recherche clinique qui permettent aujourd'hui des améliorations thérapeutiques constantes par une meilleure définition des stratégies de traitement, de leur surveillance et l'accès aux nouveautés thérapeutiques.

2.1) Traitements des lymphomes B diffus à grandes cellules :

Les schémas dépendent de l'**âge** des patients et des facteurs pronostiques au diagnostic selon l'index **IPI**.

2.1.1) Traitements des formes disséminées :

Dès 1976, le schéma CHOP (Endoxan, Adriblastine, Oncovin, Prednisolone), alors distribué toutes les quatre semaines (CHOP/28), devient le traitement de référence des lymphomes B diffus à grandes cellules. Il le reste après les résultats négatifs en 1993 des schémas de seconde ou troisième génération (M-BACOD, MACOP-B et ProMACE/cytaBOM).

L'intérêt de la dose intensité est démontré dans le groupe de haut risque avec ACVBP [19] de GELA ou un conditionnement suivi d'autogreffe démontré par le GELA [20] et GOELAMS [21].

L'intérêt de l'association Rituximab-CHOP a été démontré par le groupe GELA qui a comparé prospectivement l'association CHOP-R/21 (8 cures) au CHOP/21 seul chez des patients de **plus de 60 ans** atteints de LNH B agressifs [22].

La toxicité de cette association s'est avérée superposable à celle du traitement standard. Il est important de signaler que la supériorité de CHOP-R a été démontrée dans toutes les catégories pronostiques définies par l'index pronostique international (IPI).

Le nombre de cures de l'association CHOP-R, chez les patients de plus de 60 ans, nécessaires pour obtenir un bon résultat est de 6 cures effectuées tous les 14 jours, depuis la démonstration apportée par le groupe allemand [23]. Désormais, l'association CHOP-R a obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication.

L'impact bénéfique de l'addition de rituximab à une polychimiothérapie de type CHOP (6 cures) a été démontré également chez des patients de **moins de 60 ans**, porteurs de lymphomes B diffus à grandes cellules, avec un index pronostique international ajusté sur l'âge faible : à 0 ou 1. Dans cette étude, les patients avec un IPI à 0 ont plus de 90% de chance de survie à long terme. [24]

Bien que n'ayant jamais fait l'objet d'une démonstration formelle, tous les programmes prospectifs réalisés chez des patients de moins de 60 ans à haut risque, utilisant des polychimiothérapies plus intensives que le CHOP sont actuellement associés à du rituximab.

L'impact de l'addition de rituximab à des programmes intensifs comportant une autogreffe de cellules souches périphériques est en cours d'évaluation dans des protocoles spécifiques menés par le GOELAMS et le GELA.

En cas de rechute, quoique non validé par une AMM, il est de pratique courante d'associer du rituximab à une chimiothérapie de 2ème ligne telle le DHAB, si la biopsie tumorale montre la persistance de l'expression du CD20 [17].

Au total, le R-CHOP/14 à six cures est devenu, le traitement de référence des patients âgés et pour des sujets jeunes de faible risque (IPI ajusté < 2). Pour les sujets jeunes de haut risque, l'intensification avec autogreffe chez les patients en réponse au R-CHOP ou R-ACVBP semble à maintenir. La prophylaxie méningée est à réserver aux patients avec localisation ORL, testiculaire ou mammaire [12]

2.1.2) Traitement des formes localisées :

Le R-CHOP apparaît également la référence, L'adjonction de rituximab au CHOP permet l'obtention d'excellents taux de survie (90 % à cinq ans après six RCHOP/21 chez des sujets jeunes) [25].

L'irradiation complémentaire est encore discutée. Deux études américaines avaient montré la supériorité de l'association CHOP–radiothérapie à une chimiothérapie exclusive [26,27]. L'augmentation de la dose intensité permettrait d'éviter l'irradiation, ainsi le GELA a montré que trois cycles d'ACVBP suivis de consolidation faisaient mieux en terme de survie que trois CHOP/21 suivis d'irradiation chez des sujets jeunes [28].

Certains auteurs recommandent soit l'ACVBP + consolidation chez les sujets jeunes, soit quatre à six cures de R-CHOP/14 suivies ou non d'irradiation. Le choix dépendra des effets secondaires potentiels de la radiothérapie sur les localisations initiales (pas d'irradiation pour des localisations ORL ou mammaire compte tenu de l'asialie ou du risque de cancer du

sein). La prophylaxie méningée est à réserver aux patients avec localisation ORL, testiculaire ou mammaire. [12]

2.2) Traitement des lymphomes T périphériques : [12]

Le traitement de référence en première ligne par défaut est le CHOP dans la mesure où aucun autre schéma n'a fait preuve de sa supériorité. La survie à quatre ans est de l'ordre de 40 %. Le type anaplasique Ki1 positive est de meilleur pronostic (70 % à 4 ans).

Le concept d'immunochimiothérapie est également développé avec un anticorps monoclonal anti-CD52 associé au CHOP. Il ne semble pas plus efficace que le CHOP seul sur les quelques courtes séries présentées. Il sera prochainement testé en phase III chez des patients âgés dans l'essai européen à venir.

2.3) Traitement des lymphomes du manteau :

Pour les sujets jeunes, une chimiothérapie comprenant de l'aracytine forte dose associée au rituximab (R-DHAP) suivie d'un conditionnement myéloablatif avec autogreffe est considérée en France comme **la référence de la première ligne** [29,30]. Elle permet d'améliorer significativement la survie des patients.

L'association de rituximab à une polychimiothérapie par FCM (fludarabine, cyclophosphamide et mitoxantrone) est le traitement standard pour des patients qui **rechutent** après un traitement de première ligne. [31]

2.4) Traitement des lymphomes folliculaires :

Les possibilités thérapeutiques sont très variées de l'abstention thérapeutique à la greffe de moelle.

2.4.1) Traitement des formes localisées :

La radiothérapie est le traitement de choix des patients au stade I ou II d'Ann Arbor, surtout s'ils sont de grade histologique 1 ou 2 et qu'ils ne présentent pas de masses volumineuses.

Dans les localisations où la radiothérapie risque d'entraîner des séquelles à long terme (anneau de Waldeyer notamment), une chimiothérapie peut être préférable [32].

Le rôle de la chimiothérapie dans les stades I et II n'est pas clair. Plusieurs études n'ont pas démontré d'amélioration de la survie globale [33] Cependant, les sous-groupes de patients à mauvais pronostic (grade 3, masse volumineuse ou sites multiples...) bénéficient de la chimiothérapie.

2.4.2) Traitement des formes disséminées:

➤ *LF à faible masse tumorale :*

L'abstention thérapeutique avec surveillance chez les patients présentant un lymphome folliculaire à faible masse tumorale lentement évolutif ne leur porte pas de préjudice en termes de survie globale et de risque de transformation. Elle évite les toxicités à court et à long terme des traitements.

➤ *LF à forte masse tumorale :*

- *Monochimiothérapie :*

Les lymphomes folliculaires sont très sensibles aux alkylants (en général cyclophosphamide, chlorambucil), souvent associés à des corticoïdes.

- *Polychimiothérapie :*

Les études comparant le CVP à la monochimiothérapie montrent en général des taux de réponse un peu plus élevés, obtenus plus rapidement par la polychimiothérapie (de 6 à 12 mois), mais des durées de réponse (de 24 à 48 mois) et des survies identiques [34]

Il n'y a pas de consensus sur la chimiothérapie optimale des lymphomes folliculaires: le CVP est le protocole standard dans les pays européens anglosaxons, alors qu'en France et en Italie une chimiothérapie de type CHOP est plus fréquemment utilisée [32].

Les lymphomes folliculaires de grade 3 de forte masse tumorale sont généralement traités comme des lymphomes agressifs avec une chimiothérapie comportant des anthracyclines [35].

- *Association chimio- et radiothérapie :*

L'association chimio- et radiothérapie (irradiation lymphoïde totale ou irradiation corporelle totale à faible dose) n'a pas montré d'avantage en survie [36] mais une augmentation de l'incidence de myélodysplasies et de leucémies secondaires. L'irradiation corporelle totale à faible dose seule n'est plus recommandée.

- *Interféron alpha :*

L'interféron alpha (est apparu efficace dans environ 50 % des cas, y compris dans les formes résistant à la chimiothérapie). Plusieurs essais randomisés ont confirmé son efficacité :

. Dans le cadre du traitement d'entretien, après une réponse à la chimiothérapie et pour retarder la rechute;

. En association concomitante ou séquentielle avec la chimiothérapie

- *Intensification thérapeutique et une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques : [17]*

Plusieurs études randomisées comparant la chimiothérapie standard à une autogreffe de cellules souches en première ligne ont été réalisées avant l'ère du rituximab et toutes ont

démontré la même chose: une amélioration de la survie sans événement mais une absence totale de bénéfice en terme de survie [37, 38, 39].

Le traitement intensif avec autogreffe est en revanche le traitement de choix des rechutes de lymphomes folliculaires depuis la démonstration de sa supériorité dans un essai randomisé [40].

- *Rituximab* : [17]

Le traitement standard des lymphomes folliculaires de grade I ou II de l'OMS de forte masse tumorale est désormais une association de 6 à 8 cures de chimiothérapie telle CVP, COHP ou CHOP-interféron et de rituximab à la dose de 375 mg/m², indication reconnue par une autorisation de mise sur le marché.

L'addition de rituximab à un programme de chimiothérapie intensifié comportant une autogreffe en première ligne n'a montré aucun bénéfice en terme de survie. [39]

L'administration de rituximab lors du traitement de la rechute et la réalisation d'un traitement intensif avec une autogreffe après avoir vérifié la persistance de l'expression du CD20 à la surface des cellules malignes, permettent d'obtenir des résultats spectaculaires puisqu'il est rapporté une survie globale et une survie sans événement 5 ans après la rechute respectivement à 93 % et 67 % après ce type de traitement. [41]

- *Radio-immunothérapie* : [42]

L'ibritumomab tiuxétan est indiqué dans la prise en charge des patients adultes atteints d'un LNH à cellules B CD20 positif, de type folliculaire, en rechute ou réfractaire après traitement par le rituximab. En raison de sa toxicité hématologique, il ne peut être administré aux patients présentant un envahissement médullaire supérieur à 25 %.

I) Surveillance et évolution : [43]

Le pronostic des lymphomes diffus, à grandes cellules va globalement de 90% de survie à 5 ans, pour un lymphome localisé chez un patient jeune, à 40 à 50% pour une forme de mauvais pronostic chez un patient âgé (IPI : 3). Lorsqu'une rémission complète est obtenue et que celle-ci dure plus de 2 ans, la probabilité d'une guérison définitive est très élevée. En revanche, les formes réfractaires ou rechutant précocement sont de mauvais pronostic.

Les lymphomes indolents et en particulier les lymphomes folliculaires ont une histoire naturelle complètement différente. Même si la médiane de survie au diagnostic d'un patient atteint de lymphome folliculaire est probablement aujourd'hui aux alentours de 15 ans, c'est une maladie qui ne guérit jamais évoluant avec des périodes d'activité de la maladie et des épisodes de rémission plus ou moins prolongée. L'impact d'une telle évolution est d'autant plus important que le patient est jeune au diagnostic.

La surveillance post thérapeutique sera axée sur 3 points prioritaires :

- Dépistage et prise en charge des complications immédiates
- Diagnostic précoce d'une rechute ou progression de la maladie
- Dépistage d'éventuelles complications tardives du traitement

1) Dépistage des complications immédiates :

Les principales complications précoces sont hématologiques (cytopénies profondes), infectieuses, cardiaques (toxicité des anthracyclines, nécessitant un contrôle de la fonction

ventriculaire), neurologiques (neuropathies périphériques des alcaloïdes, toxicité de l'interféron α) et rénales (néphrotoxicité du cisplatine ou du methotrexate).

2) Diagnostiquer précocement les rechutes ou la progression :

Le risque de rechute est maximal durant les 2 premières années dans les lymphomes agressifs. Il diminue franchement par la suite pour devenir très faible mais non nul au-delà de la 5^{ème} année. Le génie évolutif des lymphomes de faible grade rend par contre plus fréquente les rechutes tardives, au-delà de 5 ans.

L'examen clinique soigneux et la biologie (hémogramme, dosage des lactinodéshydrogénases et, dans certains cas, de la β 2-microglobuline) permettent de détecter précocement une rechute. Ils seront complétés par l'imagerie.

L'apport de la tomodensitométrie (TDM), de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et de la scintigraphie au gallium a été d'une contribution fondamentale dans la reconnaissance des tissus pathologiques ainsi que dans l'identification des masses tumorales résiduelles. Ces examens, aussi performants et sensibles soient-ils, gardent cependant leurs limites liées à la fois à l'absence de spécificité totale et à la lourdeur de certains examens comme la scintigraphie au gallium.

Plus récemment la tomographie par émission de positron (TEP), fondée sur l'utilisation d'un traceur isotopique (2-déoxy-2-fluoro-D-glucose : FDG) et couplé à la TDM a montré sa supériorité dans la détection des masses résiduelles actives.

Les autres examens (endoscopie digestive par exemple) seront envisagés dans des contextes cliniques particuliers.

La fréquence des examens de surveillance dépend principalement du type histologique du lymphome et aux facteurs pronostiques initiaux.

Les techniques de biologie moléculaire quantitative (Q-PCR) ou d'immunophénotype en suspension par cytométrie en flux en quatre à six couleurs permettent une quantification d'un clone résiduel. L'impact que ces techniques pourront avoir sur le pronostic reste encore à déterminer

3) Les complications tardives :

Elles sont principalement tumorales: (Tumeurs solides, Myélodysplasies, leucémies secondaires), cardiaques (imputables aux anthracyclines et sont dépendantes de la dose cumulative) et endocrines (infertilité surtout).

Le dépistage de ces complications nécessite également une surveillance clinique et biologique régulière.



OBSERVATION

OBSERVATION

Mme A. O, âgée de 40 ans, sans antécédents particuliers, est hospitalisée dans le service de médecine interne de l'hôpital militaire Moulay Ismaïl de Meknès, pour douleurs lombaires bilatérales, évoluant depuis trois mois, associées à une altération de l'état général (amaigrissement de 12 kg, asthénie importante et anorexie). Une échographie réalisée avant son hospitalisation avait objectivé deux masses surrenaliennes bilatérales.

L'examen à l'entrée retrouvait une patiente fatiguée, avec un index de masse corporelle à 21 kg/m², une tension artérielle à 130/80 mmHg mais avec hypotension orthostatique (90/60 mmHg), il n'y avait pas de mélanodermie ni de signes d'hypercorticisme.

L'examen abdominal retrouvait des masses douloureuses au niveau des flancs difficiles à délimiter, sans hépatomégalie ni splénomégalie ; il n'existait pas par ailleurs d'adénopathies périphériques et l'examen clinique à la recherche d'une néoplasie primitive était négatif.

Sur le plan biologique, la glycémie à jeun était à 0,79 g/l, la natrémie à 135 mEq/l, la kaliémie à 5,1 mEq/l, les lactico-déshydrogénases (LDH) étaient élevées à 930 UI/l (N < 290), la numération formule sanguine était normale, la vitesse de sédimentation était à 40 mm à la première heure et l'électrophorèse des protéines objectivait une hypoalbuminémie à 30 g/l avec une augmentation des α_1 et α_2 globulines.

Les dosages hormonaux notaient une cortisolémie à huit heures de 20 ng/ml (N : 50–250 ng/ml), ce qui a nécessité la mise en route rapide du traitement hormonal substitutif à base d'hydrocortisone à la dose de 40 mg/j, avant tout complément d'exploration.

La tomodensitométrie abdominale a montré un processus lésionnel tissulaire des deux surrénales hypodense, homogène, mal limité, mesurant 120/80 mm à droite et 110/90 mm à gauche, faiblement rehaussé après injection de produit de contraste, englobant les gros vaisseaux de l'abdomen (Fig. 6).

L'imagerie par résonance magnétique a objectivé d'énormes masses surrénales bilatérales dépassant la ligne médiane, hypo-intenses en T1, discrètement hyperintenses, hétérogènes en T2 et faiblement rehaussées après injection de produit de contraste, avec engainement des vaisseaux abdominaux et de l'aorte, sans signe de thrombose et sans adénopathies profondes (Fig. 7).

Une ponction–biopsie scannoguidée a été réalisée à visée diagnostique, après avoir éliminé un phéochromocytome par le dosage des dérivés méthoxylés urinaires.

L'anatomopathologie avec étude immunohistochimique a conclu à un lymphome malin non hodgkinien à grandes cellules, de phénotype B. (immunomarquage membranaire intense et diffus avec le CD20, absence d'immunomarquage avec le CD3, le KL1 ou la chromogranine A) (Fig. 8).

Le bilan d'extension a compris une radiographie pulmonaire, une tomodensitométrie thoracique et abdominopelvienne ; celles-ci n'ont pas révélé d'adénopathies profondes. La fibroscopie œsogastrique avec biopsies étagées, la biopsie ostéomédulelle étaient

normales, de même que la ponction lombaire, ce qui a permis de retenir le diagnostic de LMNH primitif de la surrenale.

Par ailleurs les sérologies de l'hépatite B et C et de l'HIV sont revenues négatives.

Au cours de son hospitalisation l'état de la patiente s'est rapidement altéré avec accentuation de la perte pondérale de 6 kg en dix jours, apparition de fièvre et de sueurs.

Une chimiothérapie à base de six cures de CHOP a été décidée (cyclophosphamide 750 mg/m² par jour, vincristine 2 mg/ cycle, doxorubicine 50 mg/m² par cycle, prédnisone 60 mg/j), le Rituximab n'étant pas alors disponible.

Malheureusement la patiente est décédée au décours de sa deuxième cure de chimiothérapie dans un tableau de choc septique.



Figure 6 : Tomodensitométrie abdominale : Masses surrénaliennes bilatérales mal limitées.

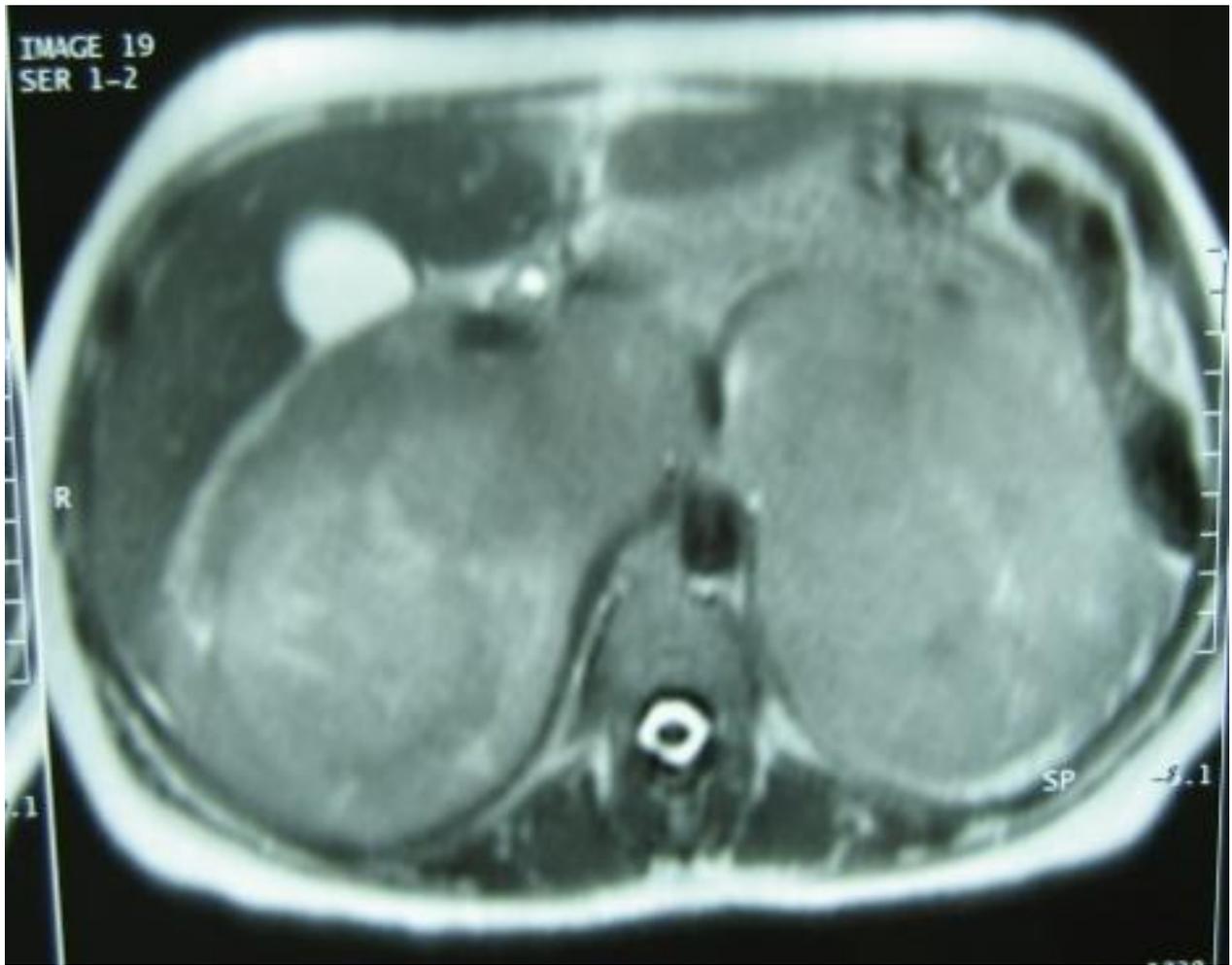


Figure 7: Imagerie par résonance magnétique : Masses surrénaliennes bilatérales hyperintenses hétérogènes en T2.

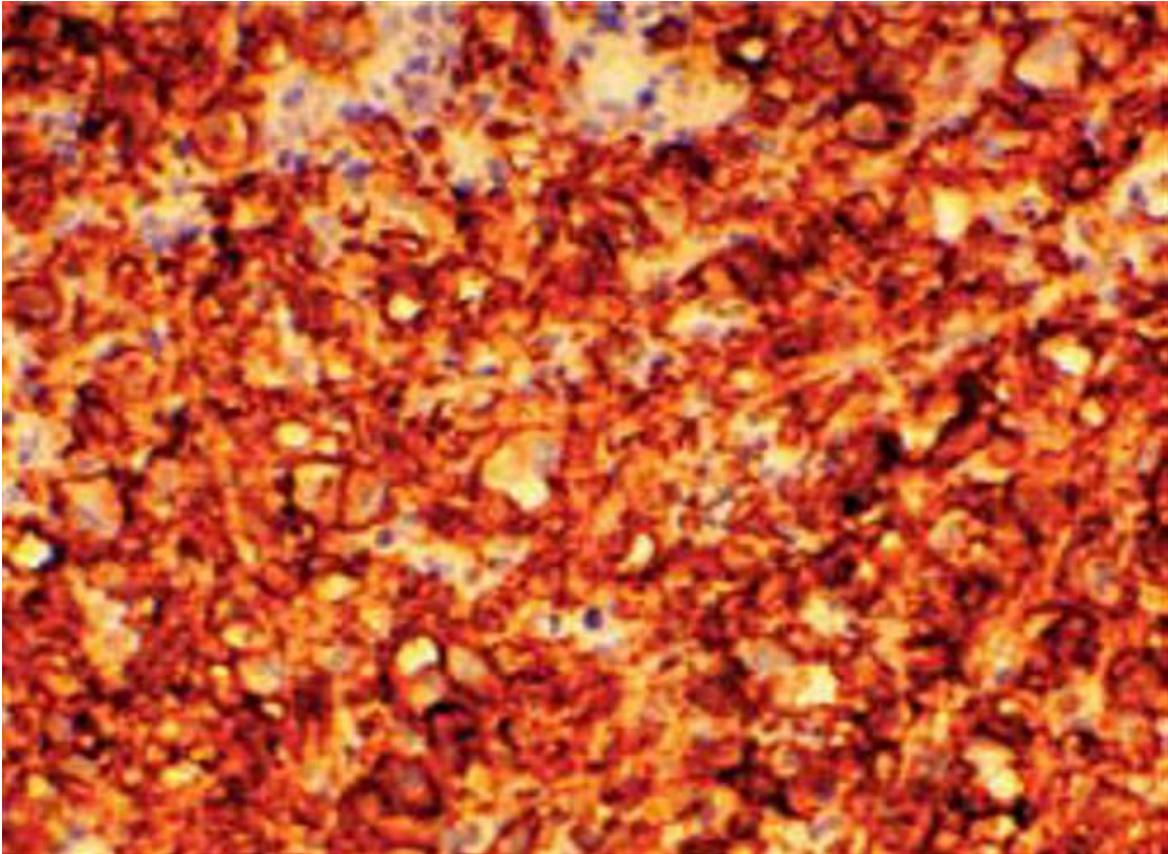


Figure 8 : Lymphome malin non hodgkinien à grandes cellules, de phénotype B (immunomarquage membranaire intense et diffus avec le CD20)



DISCUSSION

DISCUSSION

A) Epidémiologie:

1) Fréquence:

L'atteinte lymphomateuse primitive de la surrénale est exceptionnelle, moins de 100 cas bien documentés ont été rapportés dans la littérature [44, 45, 46,47]. Contrairement à l'atteinte lymphomateuse surrénalienne secondaire qui représente environ 25% des séries d'autopsies de patients atteints de LMNH [48, 49].

L'atteinte lymphomateuse des surrénale représente par ailleurs 0,5 % de l'ensemble des tumeurs surrénaliennes. [50]

Dans la majorité des cas (75 à 80%), il s'agit d'une atteinte bilatérale des glandes surrénales [48].

2) Sexe ratio, âge:

L'homme semble plus touché que la femme, avec un sex-ratio: 3 hommes/1 femme.

Le diagnostic est posé entre 27 et 89 ans, l'âge moyen est de 65 ans [48, 49,51-52].

B) Etiopathogénie:

1) Ethnie:

La littérature ne semble pas relever de prédisposition ethnique, bien que près de la moitié des cas décrits proviennent du Japon [53].

2) Virus:

- Ohsawa [54] a constaté la présence du génome de l'EBV et de la protéine membranaire latente 1 (LMP1+) chez 45% des patients, par PCR, immunomarquage et hybridation in situ.
- Tomoyose [55] a rapporté la positivité des anticorps anti HTLV-1 et l'intégration monoclonale de l'ADN proviral du HTVL-1 dans le génome des cellules lymphomateuse par Southern blot chez un patient atteint d'un LMNH surrenalien de phénotype T.

Chez notre patiente la sérologie de l'hépatite B et C et de l'HIV sont revenues négatives, nous n'avons pas réalisé la sérologie du virus **HTLV1**, celle-ci est utile lorsqu'il s'agit d'un lymphome T.

3) Cytogénétique:

Une étude cytogénétique de 2 patients souffrant de LMNH primitif surrenalien a montré des anomalies clonales incluant une translocation 8q24 chez un patient et 14q32 chez un autre qui sont similaires à ceux observées dans les lymphomes B ganglionnaires et extra ganglionnaires [56].

Nakatsuka [57] suggère que la mutation des gènes p53 et c-kit peuvent jouer un rôle dans la genèse des lymphomes surrenaliens.

4) Désordre immunitaire:

Le dysfonctionnement immunitaire est un facteur prédisposant chez certains patients atteints de LMNH primitif des surrenales. Parmi 55 patients revus par Wang [56]: Huit (15%) avaient une histoire de néoplasie, deux (4%) souffraient d'une infection par HIV et sept (13%) avaient une maladie autoimmune concomitante, faisant supposer que le dysfonctionnement immunitaire peut jouer un rôle dans la pathogénie de cette maladie.

C) Diagnostic positif :

1) Circonstances de découverte :

Les circonstances de découverte peuvent être variables. Les manifestations cliniques peuvent être en rapport avec le lymphome lui-même ou avec son retentissement sur la fonction surrenalienne.

- Le lymphome peut se traduire par des douleurs abdominales ou des lombalgies (26 % des cas), une fièvre inexplicée (46 % des cas), une altération de l'état général, et un amaigrissement (24 % des cas) [56]. Exceptionnellement la masse surrenalienne est découverte fortuite lors d'une exploration morphologique [45,48-49].

- L'insuffisance surrenalienne est présente dans 60% des cas, elle se voit quand l'atteinte parenchymateuse dépasse 90 %, et se manifeste par une asthénie, une pigmentation de la

peau, une hypotension orthostatique et des troubles digestifs à type d'anorexie et constipation. L'insuffisance surrénalienne aiguë est rare.

- D'autres manifestations plus rares ont été rapportées à type de faiblesse générale, impossibilité de la marche et somnolence traduisant une hypercalcémie sévère, un purpura thrombopénique a aussi été décrit. [58,59]

Chez notre patiente le syndrome tumoral a été la circonstance de découverte du LMNH.

2) Diagnostic histologique : [48, 49, 52-60]

Le diagnostic d'un lymphome surrénalien ne peut être qu'histologique.

2.1) Les prélèvements:

2.1.1) L'aspiration à l'aiguille fine :

Cette technique n'est pas indiquée pour le diagnostic de Lymphome malin non hodgkinien primitif des surrénales car sa sensibilité et sa spécificité est inférieure à la ponction biopsie surrénalienne.

Un LMNH primitif des surrénales peut être diagnostiqué à tort par cette technique comme un carcinome peu différencié. [56]

2.1.2) La ponction biopsie surrénalienne:

Le prélèvement histologique doit être réalisé par ponction biopsie transcutanée sous repérage échographique ou tomodensitométrique avec étude immuno-histochimique ce qui permet d'éviter un geste chirurgical non curatif.

La biopsie reste néanmoins une technique invasive, qui peut s'associer à certaines complications: [1]

- Les complications mineures sont de l'ordre de 10 % : petit hématome, hématurie modérée, bactériémie transitoire.
- Les complications graves sont rares, entre 1 et 3 % : pneumothorax, hématurie sévère, hématome rétropéritonéal imposant une transfusion sanguine, fistule artérioveineuse et la pancréatite qui peut être létale.
- Le risque d'essaimage néoplasique le long du trajet de ponction même s'il est très faible est possible, d'où l'importance d'éliminer une néoplasie primitive ailleurs qui fera surseoir à la ponction biopsie surrénalienne.

La ponction biopsie est contre-indiquée en cas d'anomalie de la crase sanguine. Toute suspicion de phéochromocytome doit conduire à la plus grande prudence en raison du risque de poussées hypertensives et de complications hémorragiques, d'où l'intérêt du dosage préalable des catécholamines urinaires avant toute ponction biopsie.

2.1.3) Le prélèvement chirurgical :

En cas de difficulté à réaliser une ponction biopsie, ou lorsque le prélèvement n'est pas concluant, un prélèvement chirurgical sera indiqué.

Dans la série Wang [56], Le diagnostic de LMNH primitif des surrénales a été posé dans 35% des cas par ponction biopsie, dans 26% des cas par chirurgie, et dans 36% des cas lors de l'autopsie.

Chez notre patiente l'importance de la masse tumorale et son caractère superficiel a permis un prélèvement aisé par voie sous cutané à l'aide d'une ponction biopsie scannoguidée.

2.2) La macroscopie:

- La tumeur lymphomateuse est une masse nodulaire unique ou multiple, souvent blanche-grisâtre.
- La dimension varie de 4 à 17 centimètres avec une moyenne de 8 centimètres.
- 80% des patients présentent une atteinte bilatérale des surrénales, comme c'est le cas chez notre patiente. [56]

2.3) En microscopie:

- Le type histologique le plus fréquent est le lymphome diffus à grandes cellules, y compris le centroblastique, l'immunoblastique, l'histiocytaire, le pléomorphe à grandes cellules, et le lymphome anaplasique à grandes cellules CD30 positif.

-D'autres types histologiques sont moins fréquents et comprennent le lymphome mixte à grandes et à petites cellules, à petites cellules non clivées, l'indifférencié, et autre. [56]

- Parmi les 29 cas recensés par Maugender: 16 étaient de haut grade, 10 de grade intermédiaire, et 2 de faible grade selon la classification de la formulation de travail des lymphomes. [45]

- En se basant sur **l'immunohistochimie**:

La majorité des LMNH sont de phénotype B. Ce phénotype serait prédominant selon la revue de Levaltier (9 cas sur 11 testés) [61] et la revue de Kumar (55 cas sur les 70 testés) [62]. Moins de 10 cas de phénotype T sont rapportés dans la littérature [47,63], et un seul cas de phénotype NK. [64]

Notre patiente présente un LMNH à grande cellule de phénotype B, ce qui est en accord avec les données de la littérature.

D) Diagnostique différentiel : (tableau 6,7) [65]

1) Avant l'étude anatomopathologique:

Le LMNH primitif de la surrénale pose des problèmes de diagnostic différentiel avec les autres tumeurs surrénaliennes: bénignes (phéochromocytome, hématome, infection, adénome, tuberculose...) ou malignes (corticosurrénalome, métastases, phéochromocytome malin).

Le phéochromocytome bilatéral est éliminé chez notre patiente par le dosage des métanéphrines urinaires ; par ailleurs l'imagerie par résonance magnétique ne retrouve pas d'hypersignal franc en T2, signe très évocateur mais non pathognomonique du phéochromocytome.

L'hématome bilatéral des surrénales est également peu probable, il n'existe pas de terrain hémorragique chez notre malade, et l'imagerie surrénalienne retrouve une prise de contraste à la tomodensitométrie et à l'imagerie par résonance magnétique, alors que l'hématome surrénalien s'accompagne d'une absence de prise de contraste.

L'imagerie est également d'un grand apport pour différencier les autres tumeurs bénignes (adénome, myélolipome..) des tumeurs malignes surrénaliennes ; ces dernières se caractérisent par une faible teneur en lipides, se traduisant par une forte densité à la tomodensitométrie, avec ralentissement du lavage du produit de contraste et un signal intermédiaire en T2 à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'IRM permet également de bien visualiser les rapports de la masse avec la veine cave inférieure, les vaisseaux des hiles rénaux, et les organes de voisinage [66,67].

Chez notre patiente, la taille de la tumeur, son aspect hétérogène et mal limité avec engainement des vaisseaux, son signal intermédiaire à l'IRM sont autant d'éléments en faveur de la malignité. L'imagerie ne permet pas toutefois de faire le diagnostic différentiel entre lymphome et corticosurréalome malin ou métastases surrenaliennes, d'où l'intérêt de la ponction biopsie histologique avec étude immunohistochimique qui seul permet d'apporter le diagnostic de certitude de LMNH des surrénales [68].

Tableau 6 : Diagnostic différentiel des masses surrenaliennes bilatérales

Etiologie	fréquence%
Lymphome primitif	75
Métastase	30 à 50
Phéochromocytome	10
Cortico-surréalome	Exceptionnel
Adénome	10
Tuberculose	Fréquemment bilatérale
Neuroblastome	Exceptionnel(adulte) Fréquemment bilatéral (enfant)

Tableau 7 : Étiologies des masses surrénaliennes géantes (> 5 cm) [65].

Étiologie	Ordre de fréquence%
Phéochromocytome	40
Métastase dont les localisations des lymphomes	15
Adénome	15
Cortico-surréalome	15
Kyste	< 10
Myélolipome	< 10
Hématome	< 10
Divers (pseudotumeurs)	< 10
Lymphome primitif	< 1

2) Diagnostic différentiel anatomopathologique: [69]

Le LMNH primitif des surrénales peut être de diagnostic anatomopathologique difficile même au stade de l'immunohistochimie. Ludvic a ainsi rapporté un cas de lymphome polymorphe centroblastique qui a montré un marquage positif pour la cytokératine alors qu'il était négatif pour la CD45 exprimée dans 95% des lymphomes T et B, un

immunomarquage additionnel a montré une positivité pour la CD20 et la chaîne légère kappa ce qui a permis de retenir le diagnostic de lymphome et d'exclure le diagnostic initial d'un carcinome faiblement différencié.

E) La prise en charge initiale et bilan d'extension :

1) Le bilan clinique:

L'examen clinique doit évaluer l'ensemble des aires ganglionnaires périphériques, pour éliminer un LMNH surrénalien secondaire, il recherchera la présence d'une splénomégalie ou d'une hépatomégalie, ainsi que l'examen des autres localisations extraganglionnaires lymphomateuses (cutanées, testiculaires..).

Chez notre malade les aires ganglionnaires sont libres, et il n'existe pas d'autres localisations cliniques évidentes en dehors de la surrénale.

Le bilan clinique doit également évaluer la présence de signes généraux (fièvre, sueurs, amaigrissement) et l'évaluation de l'état général.

Notre patiente présente un amaigrissement de 12 kg, une asthénie importante, anorexie, avec une aggravation rapide de son état général au cours de son hospitalisation.

Devant tout lymphome surrénalien bilatéral, les signes d'insuffisance surrénalienne doivent être systématiquement recherchés, afin de prévenir la décompensation surrénalienne aiguë, complication grave pouvant engager le pronostic vital du patient avec LMNH. Cette insuffisance surrénalienne semble être plus fréquente dans le lymphome de type T que dans le lymphome de type B [47].

Notre patiente présente une insuffisance surrénalienne, mais malgré les chiffres bas de cortisolémies, on ne retrouve pas de mélanodermie, ceci peut être expliqué par la rapidité d'installation de l'insuffisance surrénalienne.

2) Les examens biologiques:

- Le bilan inflammatoire:

- La vitesse de sédimentation est habituellement accélérée.

- L'électrophorèse des protéines plasmatiques retrouve une élévation de la β_2 microglobuline.

- Le taux de LDH, quand il est élevé témoigne d'une forte masse tumorale et permet de suivre le traitement et dépister les rechutes.

- L'hypercalcémie sévère en rapport avec une sécrétion excessive de la PTHrp a été rapportée au cours du LMNH primitif des surrénales. [70]

- L'anémie hémolytique à auto-anticorps chauds et le purpura thrombopénique idiopathique sont exceptionnels [58,59].
- L'insuffisance surrénalienne peut être asymptomatique sur le plan clinique, sa recherche doit être systématique au cours des LMNH primitifs bilatéraux des surrénales, en raison du risque de décompensation aiguë.

➤ Signes de présomption :

- L'hémogramme peut montrer une anémie normochrome normocytaire arégénérative
- L'ionogramme peut montrer des perturbations de l'équilibre hydro électrolytique :

Hyponatrémie avec augmentation de la natriurèse

Hyperkaliémie avec diminution de la kaliurèse et hypochlorémie

Hypoglycémie à jeun.

➤ Bilan hormonal de confirmation :

- *Tests statiques:*

Secteur glucocorticoïde:

- La cortisolémie à huit heures du matin est basse, (50-250ng/ml)
- ACTH élevé
- Cortisol libre urinaire abaissé

Secteur minéralocorticoïde:

- Aldostérone effondrée
 - Activité Rénine Plasmatique ou rénine active (Fragment protéique actif de la rénine) élevée
-
- *Test dynamique:*

Dans les formes frustes où la sécrétion de cortisol reste conservée on s'aidera du test au synacthène immédiat qui montrera l'absence de riposte surrénalienne à la stimulation par le fragment biologiquement actif de l'ACTH.

Chez notre patiente le bilan statique de base a révélé une cortisolémie basse, témoin de l'atteinte bilatérale et de l'infiltration massive des surrénales. [71]

3) Les examens radiologiques:

3.1) L'échographie abdominale : [65]

Elle montre souvent une masse ronde hypoéchogène occupant la loge surrénalienne avec des zones liquidiennes correspondant à des territoires hémorragiques ou nécrotiques.

3.2) La tomодensitométrie :

Le scanner permet de différencier les tumeurs bénignes des tumeurs malignes surrénaliennes, ces dernières se caractérisent par une faible teneur en lipides se traduisant par une forte densité à la TDM avec ralentissement du lavage du produit de contraste.

En cas de lymphome surrénalien, le scanner montre une masse uni ou bilatérale des glandes surrénales, de grande taille, hétérogène sans calcifications ou des surrénales augmentées de taille, irrégulières. La densité tumorale est dans la majorité des cas de 40 à 41 unités Hounsfield, faiblement rehaussée après injection du produit de contraste. [48, 49,60-65]. Dans certains cas, le scanner a montré une masse homogène ovalaire bien limitée faiblement rehaussée par le produit de contraste.

Les arguments qui peuvent plaider en faveur du lymphome sont la grande taille supérieure à 3 cm sans zone graisseuse ni calcification ou caractère hyper vasculaire sans qu'aucun des ces caractères ne permette de différencier formellement entre lymphome et une autre tumeur [48].

Il faut souligner l'importance du scanner à plusieurs niveaux de la prise en charge :

- La tomодensitométrie fait le diagnostic de masse rétro-péritonéale.
- Affirme la topographie surrénalienne.
- Juge du caractère primitivement surrénalien et exclu l'invasion secondaire par une masse rénale ou péri-rénale.

- Elle précise les rapports vasculaires et viscéraux, l'extension ganglionnaire locorégionale,
- Participe au bilan d'extension (recherche d'une néoplasie primitive extra-surrénalienne ou d'autres localisations lymphomateuses) et guide la ponction-biopsie.
- Enfin, elle contribue à la prise en charge thérapeutique et au suivi évolutif après mise en route de la chimiothérapie. [66]

3.3) L'imagerie par résonance magnétique: [67]

Elle permet d'observer des masses surrénaliennes bilatérales, de signal hétérogène hypointense en T1, avec des zones hétérogènes hypointenses et hyperintenses en T2.

Après injection de Gadolinium, il existe un rehaussement hétérogène du signal. Le signal entre la masse tumorale et le parenchyme hépatique sain présente un gradient important.

L'IRM des surrénales a montré son intérêt pour distinguer adénome, métastase, et phéochromocytome, les images sur les séquences pondérées en T2 étant respectivement hypointense, de signal intermédiaire et hyperintense, néanmoins, l'examen n'apporte pas de renseignement pour différencier une métastase d'une atteinte lymphomateuse.

Enfin l'analyse des coupes dans les trois plans de l'espace permet d'étudier les rapports de la masse surrénalienne, et de compléter le bilan d'extension.

3.4) Tomoscintigraphie par émission de positons au fluorodéoxyglucose (F-FDG PET Scan) : [1,62] (Figure 9)

Cette technique de tomographie par émission de positons utilise des radio-isotopes variés qui permettent la synthèse de nombreux radiopharmaceutiques émetteurs de positons. Le radio-isotope utilisé est le fluorodésoxyglucose (FDG) qui est une molécule de D-glucose dans laquelle un groupe d'hydroxylés est remplacé par un marqueur au fluor 18. L'utilisation du FDG pour l'imagerie in vivo des cancers s'appuie sur le taux élevé du métabolisme du glucidique dans les cellules cancéreuses en pleine transformation maligne.

Le couplage PET-scan permet une reconnaissance plus facile des glandes surrénales normales que le PET seul. Il a une sensibilité de 92 à 100% et une spécificité de 80 à 100%.

Récemment, Kumar et al. ont utilisé cette technique dans l'évaluation et le suivi d'un patient présentant un LMNH primitif de la surrénale. La tomoscintigraphie a permis d'objectiver une hyperfixation au fluorodésoxyglucose au niveau des deux surrénales, sans fixation au niveau du reste du corps ; le traitement du malade par chimiothérapie a entraîné la disparition de cette hyperfixation.

Cette nouvelle technique joue un rôle important dans le diagnostic de la malignité des tumeurs surrénales mais ne permet pas de différencier un corticosurrénalome, d'une métastase ou d'un LMNH, la tomoscintigraphie permet par ailleurs de réaliser le bilan d'extension de ces tumeurs en détectant les foyers tumoraux extrasurrénaux permettant d'établir une cartographie des lésions et un staging de la maladie [62,72,73], enfin elle est utile dans le cadre du bilan de surveillance et la détection des récidives.

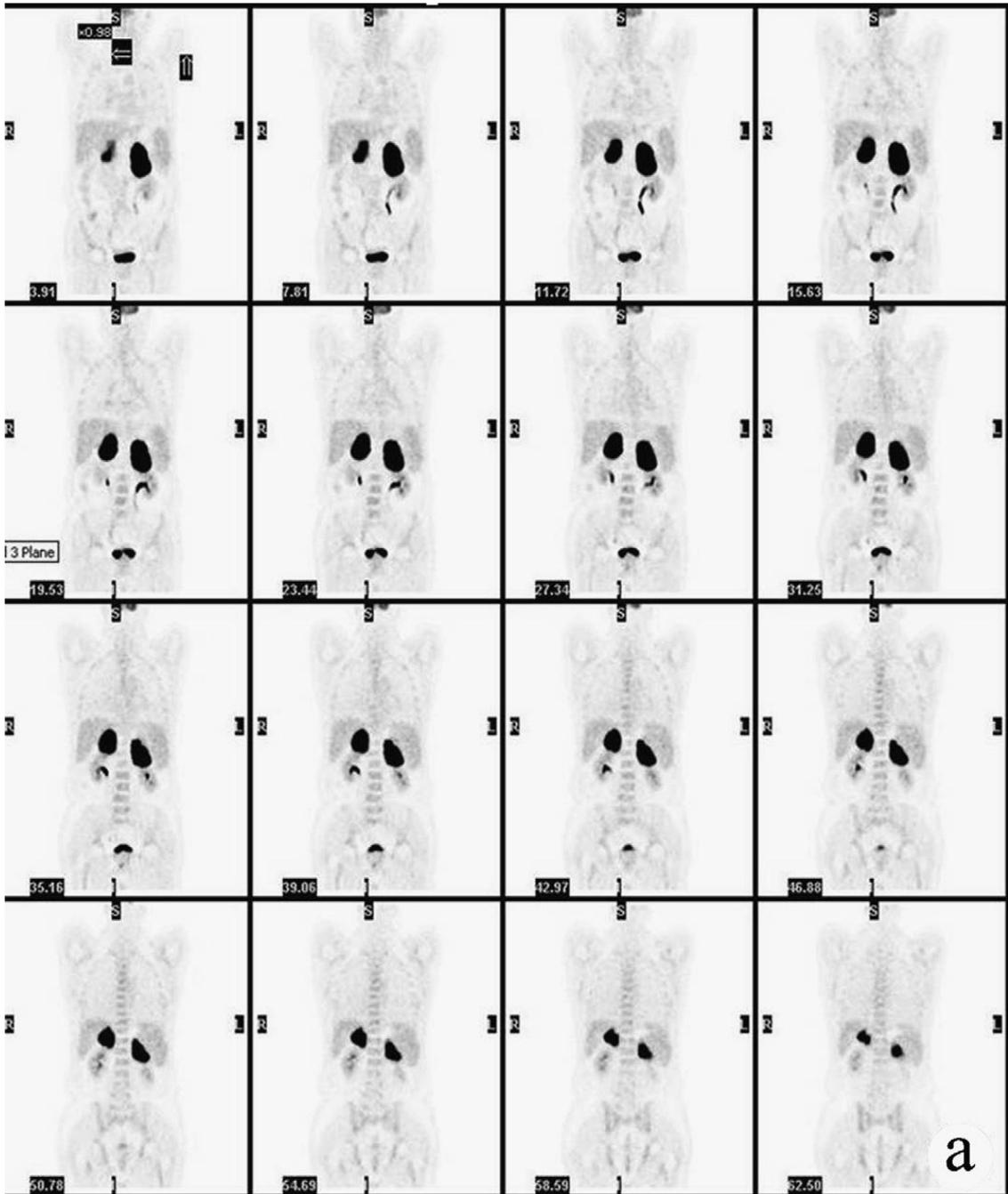


Figure 9: (a) PET scan du corps entier (vues coronale) montrant une absorption intense du 18F-FDG au niveau des masses surrénales bilatérales. Il n'y a pas d'autres sites d'absorption anormale du 18F-FDG. Ces résultats sont évocateurs d'un lymphome surrénalien primaire. [62]

4) Le bilan d'extension :

Un bilan d'extension soigneux permet d'éliminer un LMNH surrenalien secondaire (qui se voit dans 25% des patients souffrant d'un LMNH selon les séries autopsiques), et de classer la maladie au stade IV d'Ann Arbor (atteinte extraganglionnaire non contiguë d'une atteinte ganglionnaire).

Ce bilan comprend :

- un examen clinique complet à la recherche de lésions cutanées, d'adénopathies superficielles, d'une hépato- ou splénomégalie.
- Un scanner thoracique et abdomino-pelvien à la recherche d'adénopathies profondes, ou d'une localisation viscérale de lymphome.
- Le tomoscintigraphie-FDG lorsqu'elle est disponible permet de faire un bilan d'extension précis en détectant la présence d'autres localisations tumorales malignes.
- Une fibroscopie digestive haute avec biopsies doit être réalisée dans le cadre du bilan d'extension.
- Une biopsie ostéomédullaire à la recherche d'une extension osseuse.
- Enfin une ponction lombaire peut également être réalisée.

Le bilan d'extension était négatif chez notre patiente, ce qui a permis de retenir le diagnostic de LMNH primitif de la surrénale.

F) TRAITEMENT :

1) Traitement de l'insuffisance surrénalienne : [71]

En cas d'insuffisance surrénalienne un traitement hormonal substitutif s'impose, les doses devront particulièrement être adaptées au cours de la chimiothérapie, ce traitement permet en effet de diminuer le risque de décompensation aiguë, et permet d'améliorer la survie des patients.

1.1) Traitement de l'insuffisance surrénalienne lente :

- Hydrocortisone 20 à 40 mg/j à adapter en fonction de la clinique (disparition de l'asthénie, contrôle du poids, absence de signes de surdosage). Le traitement est réparti en au moins 2 prises par jour : 2/3 le matin, 1/3 à 16 h.
- Fludrocortisone (substitution minéralocorticoïde 50 à 150 µg/j) dose minimum permettant de normaliser la rénine sans provoquer d'HTA ni d'oedèmes ni d'hypokaliémie.
- Une éducation du patient est nécessaire afin de prévenir les décompensations aiguës

1.2) Traitement des décompensations aiguës :

- Compenser le déficit hormonal en cortisone par voie intraveineuse à forte dose.

- Corriger en parallèle la déshydratation, l'hypovolémie, le déficit électrolytique, l'apport hormonal est souvent un pré requis pour pouvoir corriger l'hypotension.
- Hémissuccinate d'hydrocortisone 200mg/j en perfusion continue après une dose de charge.
- Perfusion du sérum salé physiologique ± glucosé 4 à 6 L le 1^{er} jour.
- Diminution progressive de l'hydrocortisone, en général de moitié tous les jours, et introduction de la fludrocortisone par voie orale et adaptation des perfusions.
- Passage au traitement oral après quelques jours.

2) traitement du lymphome :

2.1) La chimiothérapie et/ou immunothérapie: [45,47,48-60]

Le traitement du LMNH surrénalien, est essentiellement basé sur la chimiothérapie.

Différents protocoles ont été utilisés, mais en raison de la rareté de la maladie, il n'y a pas d'études rétrospectives évaluant les résultats de la chimiothérapie dans les LMNH primitifs de la surrénale.

Le CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prédnisone) reste le protocole thérapeutique le plus prescrit ; les autres protocoles thérapeutiques sont représentés par: Le CHO et la prédnisolone, le CVP (cyclophosphamide, vincristine, prédnisone) et le MACOP-B (méthotrexate, acide folinique, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, bléomycine, prédnisone, cotimoxazole, kétoconazole), une chimiothérapie intrathécale prophylactique peut être proposée également.

L'immunothérapie par l'anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) en complément de la chimiothérapie doit être recommandée à l'instar des autres localisations des LMNH.

Cette association a entraîné une rémission complète chez deux patients atteints de lymphome B diffus a grandes cellules primaire et bilatéral des surrénales sans chirurgie ni radiothérapie. [74]

Notre patiente n'a malheureusement pas pu bénéficiée de cette association, car le produit n'était pas encore disponible au Maroc.

2.2) Association chirurgie et chimiothérapie: [51,63-75]

Elle est indiquée dans de rares cas: Lorsque la biopsie ne permet pas de poser le diagnostic, et dans le cas de tumeur compliquée d'hémorragies.

Cette chirurgie non dénuée de risque, sera instituée après avoir corrigé une éventuelle insuffisance surrénalienne.

En fait la chirurgie a peu de place dans le traitement des LMNH qui se base essentiellement sur la chimiothérapie et/ ou immunothérapie.

2.3) Radiothérapie : [47,48-63]

Si la chirurgie ne semble pas apporter de bénéfice. La radiothérapie a été en revanche utilisée par certains auteurs en complément de la chimiothérapie.

Un cas de survie a été rapporté après un traitement combiné associant chirurgie et radiothérapie sans chimiothérapie, d'autres études sont néanmoins nécessaires pour valider un tel protocole.

La radiothimmunothérapie peut également être proposée, à l'instar des autres localisations du LMNH.

G) EVOLUTION ET PRONOSTIC :

Le pronostic du lymphome surrenalien primitif est réservé; la survie au-delà d'un an est exceptionnelle [56,77,78-79], probablement en raison du caractère silencieux de ces tumeurs localisées dans les loges surrenaliennes.

Les facteurs de mauvais pronostic sont:

- L'âge supérieur à 60 ans
- La taille tumorale supérieure à 10 cm
- L'existence de plus d'une localisation extraganglionnaire
- Un taux de LDH et de β 2 microglobuline élevé
- L'existence d'une insuffisance surrenalienne [80,81]

Levaltier rapporte 16 cas de décès sur 19 dans un délai de 12,5 semaines dus dans la majorité des cas à des complications septiques aggravées par la présence d'une insuffisance surrenalienne [61].

Sous chimiothérapie, la surrenale récupère dans certains cas sa fonction après disparition de l'infiltration lymphomateuse, dans d'autres cas il s'agit d'une insuffisance surrenalienne irréversible. [48,69].

H) SURVEILLANCE: [43]

La surveillance des LMNH primitifs de la surrenale aura un triple objectif :

- Détecter toute insuffisance surrénalienne ou signes de surcharge cortisolique.
- La recherche de complications de la chimiothérapie à court terme, ainsi que d'éventuelles complications tardives.
- Faire le diagnostic précoce d'une rechute

1) Surveillance de la fonction surrénalienne :

Le médecin aura toujours à l'esprit la possibilité d'une décompensation surrénalienne, sur un tel terrain.

La surveillance sera d'abord clinique à la recherche de signes d'insuffisance surrénalienne : (hypotension artérielle, malaise hypoglycémique, troubles digestifs à type de vomissements et diarrhée, mélanodermie). Sur le plan biologique un ionogramme avec natrémie et kaliémie sera réalisé. On a peu recours au dosage de l'activité rénine, voir aux dosages hormonaux.

2) La recherche des complications de la chimiothérapie :

Les principales complications précoces sont hématologiques (cytopénies profondes), infectieuses, cardiaques (toxicité des anthracyclines, nécessitant un contrôle de la fonction ventriculaire), neurologiques (neuropathies périphériques des alcaloïdes, toxicité de l'interféron α) et rénales (néphrotoxicité du cisplatine ou du methotrexate).

Sans oublier les complications tardives du traitement qui sont principalement tumorales.

3) Le dépistage précoce d'une rechute :

IL se basera sur l'examen clinique et la biologie (hémogramme, dosage LDH, $\beta 2$ microglobuline). Sans oublier l'apport de l'imagerie, surtout avec l'avènement récent de la tomographie au TEP.



CONCLUSION

CONCLUSION

Le LMNH primitif de la surrénale est une affection rare, qu'il faut savoir évoquer devant toute masse surrénalienne d'autant plus qu'elle est bilatérale, augmentant rapidement de volume ou associée à une insuffisance surrénalienne.

Son diagnostic est histologique et son traitement est basé sur la chimiothérapie et/ou immunothérapie associée ou non à la radiothérapie. Son pronostic est malheureusement souvent réservé.



RESUMES

RESUME

Mots clés: Surrénales ; Lymphome primitif ; Insuffisance surrénalienne

Le lymphome malin non hodgkinien (LMNH) bilatéral primitif des surrénales est très rare, moins de 100 cas ont été rapportés dans la littérature.

La symptomatologie clinique est variable et dépend de la taille de la tumeur et de la présence d'une insuffisance surrénalienne.

Nous rapportons un cas de lymphome de haut grade des deux surrénales, découvert chez une patiente de 40 ans à la suite de douleurs lombaires bilatérales.

L'exploration hormonale a révélé une insuffisance surrénalienne. Les moyens d'imagerie ont montré deux grosses masses surrénaliennes bilatérales; une biopsie scannoguidée de la surrénale ainsi qu'un bilan d'extension ont permis de retenir le diagnostic de LMNH surrénalien primaire bilatéral. Le traitement a consisté, après substitution par l'hydrocortisone, en une chimiothérapie de type CHOP. La patiente est décédée au cours de la deuxième cure dans un tableau de choc septique.

La présence de masses surrénaliennes bilatérales, augmentant rapidement de volume, associée à une insuffisance surrénalienne, doit soulever le diagnostic de LMNH primitif des surrénales.

ABSTRACT

Keywords: Adrenals; Primary lymphoma; Adrenal insufficiency

Bilateral primary non-Hodgkin's lymphoma (NHL) of the adrenals is uncommon. Less than 100 cases have been described in the literature.

The symptoms of disease are variable and depend on the tumor size and the presence of adrenal insufficiency.

We report a case of large diffuse B-cell adrenal lymphoma discovered in a 40-year-old woman presenting bilateral lumbar pain.

Hormonal exploration demonstrated adrenal insufficiency. Imaging explorations showed a large and bilateral adrenal mass.

Percutaneous CT-guided biopsy of the adrenal and search for extension revealed primary bilateral adrenal lymphoma.

After glucocorticoid substitution, treatment was based on a CHOP regimen chemotherapy; outcome was unfavourable after the second cure; the patient died from septic shock.

The diagnosis of primary adrenal non-Hodgkin lymphoma should be investigated in patients with a rapidly growing bilateral adrenal mass associated with adrenal insufficiency

ملخص

الكلمات الرئيسية : غدة كظرية ; لامفوما أولي ; قصور كظري.

يعتبر السرطان اللمفاوي اللاهودجكيني الأولي الكظري الثنائي ورما نادر جدا, حيث تم إيراد أقل من 100 حالة في الأدبيات الطبية.

الأعراض السريرية لهذا المرض متغيرة وتتعلق بحجم الورم و وجود قصور في الغدة الكظرية.

نورد حالة سرطان لمفاوي عالي الرتبة لكلتا الغدتين الكظريتين اكتشف عند سيدة تبلغ من العمر 40 عاما إثر آلام أسفل الظهر, كشفت التحاليل الهرمونية عن قصور كظري وأظهرت وسائل التصوير الطبي كتلتين كبيرتين على مستوى الغدتين الكظريتين, سمحت خزعة موجهة بالتصوير المقطعي و البحث عن انتشار المرض بتشخيص السرطان اللمفاوي اللاهودجكيني الأولي الكظري الثنائي.

بعد تعويض المريضة بالهيدروكورتيزون تلقت علاجا كيمائيا من نوع CHOP إلا أنها توفيت أثناء الدورة الثانية من العلاج جراء صدمة خمجية.

ينبغي التخمين في تشخيص السرطان اللمفاوي اللاهودجكيني الأولي الكظري الثنائي أمام وجود كتلتين على مستوى الغدتين الكظريتين مع زيادة سريعة في الحجم وقصور كظري.



BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

[1] Hoeffel C., Falip C., Oudjit A., Hélénon O., Aflalo V., Fornès P. Techniques et imagerie normale des surrénales de l'adulte. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic - Urologie-Gynécologie, 34-530-A-10, 2007.

[2] Herlant M, Picard D, Racadot J, Michel-Bechet M, Vitry G, Pfister A.

Les glandes endocrines. In: Coujard R, Poirier J, Racadot J, editors. *Précis d'histologie humaine*. Paris: Masson; 1980. p. 494-556.

[3] Aziza R, Colombier D, Joffre F. Anatomie et embryologie des glandes surrénales. In: Joffre F, Colombier D, Otal P, editors. *Imagerie radiologique des surrénales*. Paris: Masson; 1996. p. 3-9.

[4] Dacher JN. Imagerie des surrénales chez l'enfant. EMC (Elsevier

Masson SAS, Paris), Radiodiagnostic – Urologie-Gynécologie, 34-550-B-10, 2002 : 8p.

[5] Daunt N. Adrenal vein sampling: how to make it quick, easy, and successful. *Radiographics* 2005;**25**(suppl1):S143-S158.

[6] Wheater PR, Burkitt HG, Daniels VG. *Histologie fonctionnelle*. Paris: MEDSI, médecine et sciences internationales; 1979.

[7] Clauser E, Bertagna X. Physiologie et exploration fonctionnelle des glandes surrénales. *Rev Prat* 1998;**48**:712-7.

[8] Nicolas B. Lymphomes malins. La collection Hippocrate, Hématologie 2005 :

<http://www.laconferencehippocrate.com/pdf/l-10-164.pdf>

[9] Delarue R, Lymphomes malins. *Revue du praticien* 2008;58 : 1141-49

[10] Delsol G, Classification OMS 2008 des lymphomes. *Annales de pathologie* 2008 : **28S**, S20—S24.

[11] Gressin R, diagnostic et nosologie des lymphomes au sein des hémopathies. *Médecine Nucléaire* 2009 ; 33 : 482–485.

[12] Gressin R, Les lymphomes agressifs. *Médecine Nucléaire* 2009 ; 33 : 478-481.

[13] Anonymous. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329:987–94.

[14] Doyen C, M. Delos, L. Michaux, A. Bosly. Lymphomes folliculaires. *EMC-Hématologie* 1 (2004) 83–105.

[15] Nathwani BN, Harris NL, Weisenburger D, Isaacson PG, Piris MA, Berger F, et al. *WHO Classification Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press; 2001. p. 162–167.

[16] Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular Lymphoma International Prognostic Index. *Blood* 2004.

[17] Milpied N. Anti-CD20 en oncohématologie. *La Presse Médicale* 2009 ; 38 : 788-798.

[18] Brice P. Utilisation thérapeutique des anticorps monoclonaux en hématologie EMC-Hématologie 2 ; 2005 : 276–285.

[19] Tilly H, Lepage E, Coiffier B, et al. Intensive conventional chemotherapy (ACVBP regimen) compared with standard CHOP for poor-prognosis aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003;102:4284–9.

[20] Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Survival benefit of high-dose therapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: final analysis of the prospective LNH87-2 protocol—a groupe d'Étude des lymphomes de l'Adulte study. *J Clin Oncol* 2000;18:3025–30.

[21] Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004; 350:1287–95.

[22] Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002; 346:235-42.

[23] Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schmits R, Mohren M, Lengfelder E et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008; 9:105-16.

[24] Pfreundschuh M, Trümper L, Österborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K et al. CHOP like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet oncology* 2006; 7:379-91.

[25] Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: a randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7:379–91.

[26] Miller TP, Dahlberg S, Cassady JR, et al. Chemotherapy alone compared with chemotherapy plus radiotherapy for localized intermediate- and highgrade non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1998; 339:21–6.

[27] Horning SJ, Weller E, Kim K, et al. Chemotherapy with or without radiotherapy in limited-stage diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group study 1484. *J Clin Oncol* 2004;22:3032 8.

[28] Reyes F, Lepage E, Ganem G, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005; 352: 1197–205.

[29] Lefrere F, Delmer A, Levy V, et al. Sequential chemotherapy regimens followed by high-dose therapy with stem cell transplantation in mantle cell lymphoma: an update of a prospective study. *Haematologica* 2004; 89: 1275–6.

[30] Dreyling M, Lenz G, Hoster E, et al. Early consolidation by myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission significantly prolongs progression-free survival in mantle cell lymphoma – results of a prospective randomized trial of the European MCL network. *Blood* 2005; 105:2677–84.

[31] Forstpointner R, Dreyling M, Repp R, Hermann S, Hänel A, Metzner B et al. The addition of rituximab to a combination of fludarabine, cyclophosphamide, mitoxantrone (FCM) significantly increases the response rate and prolongs survival as compared with FCM alone in patients with relapsed and refractory follicular and mantle cell lymphomas : results of a prospective randomized study of the German low-grade lymphoma study group. *Blood* 2004; 104: 3064-71.

[32] Solal-Celigny P. Traitement des lymphomes folliculaires. *Oncologie* 2003; **5:12–16**.

[33] Kelsey SM, Newland AC, Hudson GV, Jelliffe AM. A British National Lymphoma Investigation randomized trial of single agent chlorambucil plus radiotherapy versus radiotherapy alone in low grade, localized non-Hodgkin's lymphoma. *Med Oncol* 1994; **11:19–25**.

[34] Ezdinli EZ, Anderson JR, Melvin F, Glick JH, Davis TE, O'Connell MJ. Moderate versus aggressive chemotherapy of nodular lymphocytic poorly differentiated lymphoma. *J Clin Oncol* 1985;**3**:769–775.

[35] Anderson JR, Vose JM, Bierman PJ, Weisenberger DD, Sanger WG, Pierson J, et al. Clinical features and prognosis of follicular large-cell lymphoma: a report from the Nebraska Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 1993; 11: 218–224.

[36] Young RC, Longo DL, Gladstein E, Ihde DC, Jaffe ES, DeVita Jr VT. The treatment of indolent lymphomas: watchful waiting versus aggressive combined modality treatment. *Semin Hematol* 1988;**25**(suppl2):11–16.

[37] Lenz G, Dreyling M, Schiegnitz E, Forstpointner R, Wandt H, Freund M et al. Myeloablative radiochemotherapy followed by autologous stem cell transplantation in first remission prolongs progression-free survival in follicular lymphoma: results of a prospective, randomized trial of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2004;**104**:2667-74.

[38] Sebban C, Mounier N, Brousse N, Belanger C, Brice P, Haioun C et al. Standard chemotherapy with interferon compared with CHOP followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplantation in untreated patients with advanced follicular lymphoma: the GELF-94 randomized study from the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood* 2006; 108:2540-4.

[39] Ladetto M, De Marco F, Benedetti F, Vitolo U, Patti C, Rambaldi A et al. Prospective, multicenter randomized GITMO/IIL trial comparing intensive (R HDS) versus conventional (CHOP-R) chemoimmunotherapy in high-risk follicular lymphoma at diagnosis: the superior

disease control of R-HDS does not translate into an overall survival advantage. *Blood* 2008; 111:4004-13.

[40] Schouten HC, Qian W, Kvaloy S, Porcellini A, Hagberg H, Johnson HE et al. High-dose, therapy improves progression-free survival and survival in relapsed follicular non-Hodgkin's lymphoma: results from the randomized European CUP trial. *J Clin Oncol* 2003;21:3918-27.

[41] Sebban C, Brice P, Delarue R, Haioun C, Souleau B, Mounier N et al. Impact of rituximab and/or high-dose therapy with autotransplant at time of relapse in patients with follicular lymphoma: A GELA Study. *J Clin Oncol* 2008;26:3614-20.

[42] N. Rizzo-Padoin. Apport de la radio-immunothérapie au traitement des lymphomes. *Annales Pharmaceutiques Françaises* 2008 **66**: 300—308

[43] C.Fohrer, C. Opera, R. Herbecht. Surveillance post-thérapeutique des lymphomes non hodgkiniens. *Revue du praticien* 2002 ; 52 : 986-90

[44] Benchekroun A, Qarro A, Kasmaoui H, Iken A, Marzouk M, Faik M. Le lymphome malin non hodgkinien bilatéral et primitif de la surrénale (à propos d'une observation avec revue de la littérature). *Ann Chir* 2003; 128:557–60.

[45] Maugendre D, Derrien C, Grulois I, Simon JP, Guilhem I, Poirier JY, et al. Lymphome primitif des surrénales avec insuffisance surrénalienne latente : à propos d'un nouveau cas et revue de la littérature. *Ann Endocrinol (Paris)* 1998; 59:34–9.

[46] Singh D, Kamar L, Sharma A, et al. Adrenal involvement in non- Hodgkin's lymphoma: four cases and review of literature. *Leuk Lymphoma* 2004; 45:789–94.

[47] Wen-chiuan T, Cheng-da H, Ming-fang C, Chih-kung L. Adrenal insufficiency in T-cell lymphoma. *Int Urol* 2006; 13:794-7.

[48] Bakkali H, El Omari-Alaoui H, Elghaazi A, Errrihani H, Benjaafar N, Elgueddari Bel K. Lymphome surrénalien primitif bilatéral. *Prog Urol* 2002;12:1279–83.

[49] Tazi K, Achour A, Koutani A, Ibn attya A, Hachimi m, Lakrissa A. Localisation primitive d'un lymphome malin non hodgkinien de la surrénale. À propos d'un cas. *Revue de la littérature. Prog Urol* 1999;9:1102–5.

[50] Barzon L, et al. Incidentally discovered adrenal tumors : endocrine and scintigraphic correlates. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:55-62.

[51] Choi CH, Durishin M, Garbadawala S, Richard J. Non-hodgkin's lymphoma of the adrenal gland. *Arch Pathol Lab Med* 1990; 114:883–5.

[52] Schnitzer B, Smid D, Lloyd RV. Primary T-cell lymphoma of the adrenal glands with adrenal insufficiency. *Hum Pathol* 1986; 17:634–6.

[53] Salvator JR, Ross RS. Primary bilateral adrenal lymphoma. *Leuk lymphoma* 1999; 34:111-7.

[54] Ohsawa M., Tomita Y., Hashimoto M., Yasunaga Y., Kanno H., Aozasa K. Malignant lymphoma of the adrenal gland: its possible correlation with the Epstein-Barr virus. . Modern pathology 1996; 9: 534-543.

[55] Takeaki Tomoyose, Akitoshi Nagasaki, Jun-Nosuke Uchihara, Shigeko Kinjo, Kimio Sugaya, Tomohiro Onaga, Kouichi Ohshima, Masato Masuda, and Nobuyuki Takasu. Primary adrenal adult T-cell leukemia/lymphoma: A case report and review of the literature. American Journal of Hematology 2007 82:748–752.

[56] Wang J, Sun NCJ, Renslo R, et al. Clinically silent primary adrenal lymphoma: a case report and review of the literature. Am J Hematol 1998; 58:1306.

[57] Shin-ichi Nakatsuka, Tadashi Hongyo, Mukh Syaifudin, Taisei Nomura, Norihisa Shingu and Katsuyuki Aozasa. Mutations of *p53*, *c-kit*, *K-ras*, and β -Catenin Gene in Non-Hodgkin's Lymphoma of Adrenal Gland. Jpn. J. Cancer Res March 2002; **93**: 267–274.

[58] Yamamoto E, Ozaki N, Nakagawa M, Kimoto M. primary bilateral adrenal lymphoma associated with idiopathic thrombocytopenic purpura. Leuk Lymphoma, 1999, 35, 403: 403-408.

[59] Baudard M, Pagnoux C, Auduin J, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura as the presenting feature of a primary bilateral adrenal non-Hodgkin's lymphoma. Leuk Lymphoma 1997;26:609–13.

[60] Tumino S, Leotta ML, Branciforte G, Mantero F, Calogero AE. Bilateral adrenal non-Hodgkin lymphoma type B. *J Endocrinol Invest* 2003;26: 1120–3.

[61] Levaltier X, Troussard X, Fournier L, et al. Primary adrenal lymphoma. Report of a case. *Presse Med* 1994; 23:372–4.

[62] Kumar R, Xiu Y, Mavi A, El Haddad G, Zhuang H, Alavi A. FDG-PET imaging in primary bilateral adrenal lymphoma: a case report and review of the literature. *Clin Nucl Med* 2005;30: 222–30.

[63] Sfaxi M, Bouzouita A, Bouasker I, Kourda N, Ben Slama MR, Baltaji SB, Chebil M. Lymphome surrenalien primitif bilatéral de phénotype T. Un cas clinique beaucoup plus rare que le lymphome B. *Ann Endocrinol*, 2008, 69 : 249-253.

[64] Yoko Mizoguchi, Kazuhiro Nakamura, Shin-Ichiro Miyagawa, Shin-Ichiro Nishimura, Koji Arihiro, Masao Kobayashia. A Case of Adolescent Primary Adrenal Natural Killer Cell Lymphoma. *International Journal of HEMATOLOGY*. 2005;81:330-334.

[65] Mignon F., Mesurolle B. Tumeurs non sécrétantes de la surrenale et incidentalome. EMC (Elsevier SAS, Paris), Radiodiagnostic - Urologie-Gynécologie, 34-540-A-10, 2006.

[66] Devaux M, Ragu N, Lacheheb K, Thiebaut C, Lopez FM. Lymphome primitif unilatéral de la surrenale : à propos d'un cas. *J Radiol* 2004;85: 1726–8.

[67] Dhote R, Tudoret L, Legmann P, Bachmeyer C, Christoforov B. Lymphome primitif surrenalien bilatéral primitif, aspect en IRM : à propos d'une observation. *J Radiol* 1997; 78: 299–302.

[68] Urszula A, Bogustaw S, Maciej O, Bar-Andziak E. Difficulties in the diagnosis of primary bilateral adrenal lymphoma. *Case Rep Clin Pract Rev* 2006; 7:6–9.

[69] Ludvic R, Donner, Frank E, Mott. Cytokeratin-Positive, CD45-Negative Primary Centroblastic Lymphoma of the Adrenal Gland A Potential for a Diagnostic Pitfall. *Arch pathol Lab Med* 2001; 125 : 1104-06 .

[70] Sachicko IW, Tohru A, Naoyoshi M. Bilateral adrenal lymphoma with hypercalcemia: an autopsy case report with a review of the literature. *J Clin Exp Hematopathol* 2003;43:29–34.

[71] Collège des enseignants d'endocrinologie, diabète et maladie métabolique 2004 : www.unilim.fr/medecine/formini/endocrinologie/endopdf/255_1204.pdf

[72] Zhang LJ, Yang GF, ShenW, Qi J. Imaging of primary adrenal lymphoma: case report and literature review. *Acta Radiol* 2006; 47:993–7.

[73] BlakeF Michael A., Slattery James MA, Kalra K, Halpern Elkan F, Fischman Alan J, Mueller Peter R, et al. Adrenal lesions: characterization with fused PET/CT image in patients with proved or suspected malignancy—initial experience. *Radiology* 2006; 238:970–7.

[74] Kyung Min Kim¹, Dok Hyun Yoon¹, Seung Geun Lee¹, Sung Nam Lim¹,

Lyu Jin Sug², Jooryung Huh³, and Cheolwon Suh. A Case of Primary Adrenal Diffuse Large B-cell Lymphoma Achieving Complete Remission with Rituximab-CHOP Chemotherapy. *J Korean Med Sci* 2009; 24: 525-8.

[75] H.-C. Wu L.-Y. Shih T.-C. Chen S.-H. Chu C.-C. Tsai A patient with bilateral primary adrenal lymphoma, presenting with fever of unknown origin and achieving long-term disease-free survival after resection and chemotherapy. *Ann Hematol* 1999 ; 78:289–292.

[76] Cachat M, Fontana E, Delacretaz F, Zadory J, Gomez F, Lamy O. Primary bilateral adrenal lymphoma. *Schweiz Med Wochenschr* 2000;130: 1120–4.

[77] Al Fiar FZ, Pantalony D, Sheperd F. Primary bilateral adrenal lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997;27:543–9.

[78] Dutta P, Bhansali A, Venkatesan R, Mittal BR, Kumar V. Primary adrenal lymphoma. *Endocrinologist* 2005;15:340–2.

[79] Rezgui-Marhoul L, Bouzlama K, Bouchriha M, Harmel A, Mzabi-Rgaya S, Hendaoui L, et al. Lymphome malin non-Hodgkinien primitif bilatéral des surrénales. *Ann Med Intern (Paris)* 2003;154:549–51.

[80] Chana M, Chraïbi A, Kadiri SA. Lymphome surrénalien primaire bilatéral. À propos d'un cas. *Rev Maghreb Endocrinol Diab Reprod* 2004;4: 46–9.

[81] Gaulard P. Classification des lymphomes non Hodgkiniens. *Med Ther* 2000;6:343–52.

قسم أبوقراط



في هذه اللحظة التي يتم قبولي فيها عضوا في المهنة الطبية، أتعهد علانية بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية:

أن أحترم أساتذتي و أعترف لهم بالجميل لذي يستحقونه.

أن أمارس مهنتي بوازع من ضميري و شرفي جاعلا صحة مريضى هدفي الأول.

أن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.

أن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.

أن أعتبر سار الأطباء إخوة لي.

أن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.

أن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.

أن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريقة تضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.

بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار و مقسما بشرفي.

و الله على ما أقول شهيد.



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 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.



اللمفوما اللاهودجكيني الكظري الأولي, بصدد حالة واحدة ومراجعة للأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد: الخضر صلاح الدين

المزداد في 18 ماي 1984 بالرشيدية

من المدرسة الملكية لمصلحة الصحة العسكرية – الرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: غدة كظرية, لامفوما أولي, قصور كظري.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: سيدي محمد حنفي

أستاذ مبرز في الإنعاش والتخدير

مشرفة

السيدة: سمية الصافي

أستاذة مبرزة في علم الغدد و الأمراض الاستقلابية

السيد: محمد البعاج

أستاذ مبرز في الطب الباطني

السيد: عبد العزيز حمادي

125

أستاذ مبرز في طب الأشعة