



Année 2022

Thèse N°071/22

LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS:

Expérience du service d'hématologie clinique de l'hôpital Militaire Moulay Ismail de Meknès
(à propos de 82 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 01/03/2022

PAR

Mme. CHTIR RANIA

Née le 27 Août 1996 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

Lymphome non hodgkinien – Clinique – Evolution – Pronostic

JURY

M. MOUDDEN MOHAMMED KARIM..... PRÉSIDENT

Professeur de Médecine interne

M. EDDOU HICHAM

Professeur agrégé d'Hématologie clinique

RAPPORTEUR

M. ZINEBI ALI.....

Professeur de Médecine interne

M. BAZINE AZIZ

Professeur agrégé en oncologie

JUGES

M. SINAA MOHAMED

Professeur agrégé d'Anatomie pathologique

M. JENNANE SELIM MEMBRE ASSOCIÉ

Professeur assistant d'Hématologie clinique

PLAN

SOMMAIRE

INTRODUCTION :	15
I. GENERALITES	16
1. Définition :	16
2. Histoire et classification :	16
3. Physiopathologie :	23
3.1 Structure et organisation générale du tissu lymphoïde :	23
3.1.1 Les organes lymphoïdes primaires :	24
3.1.2 Les organes lymphoïdes secondaires :	26
3.2 Physiopathologie des lymphomes à cellules B :	28
3.3 Physiopathologie des lymphomes à cellules T :	31
II. MATERIEL ET METHODES	33
1. Type d'étude :	33
2. Objectif de l'étude :	33
3. Méthode d'étude :	33
III. RESULTATS :	35
1. Profil épidémiologique :	35
1.1 L'âge :	35
1.2 Le sexe :	36
1.3 Les antécédents :	37

2. Circonstances de découverte :.....	38
2.1 Délai de consultation :.....	38
2.2 Motif de consultation :	39
3. L'examen clinique :.....	41
3.1 L'examen général :.....	41
3.2 L'examen des aires ganglionnaires :	42
3.3 Les atteintes tumorales extra ganglionnaires :	43
4. Le diagnostic positif :.....	44
5. Le bilan d'extension :.....	48
5.1 La radiographie thoracique :.....	48
5.2 La TDM CTAP :	48
5.3 PET SCAN :	49
5.4 La biopsie ostéomédullaire :.....	50
6. Classification et stadification :	51
6.1 Classification Ann Arbor :.....	51
6.2 Les scores pronostiques :	52
7. La prise en charge thérapeutique :	53
7.1 Les lymphomes à grandes cellules B :	53
7.2 Les lymphomes de manteau :	53
7.3 Les lymphomes médiastinaux :.....	53
7.4 Les lymphomes de Burkitt :	53
7.5 Les lymphomes folliculaires :.....	53
7.6 Les lymphomes de la zone marginale :	53

7.7 Les lymphomes T NOS:.....	54
7.8 Les lymphomes T/NK nasales :.....	54
8. La survie :.....	54
8.1.1 La survie sans progression :.....	54
8.1.2 La survie globale :.....	54
IV. DISCUSSION :.....	55
1. Epidémiologie :.....	55
1.1 Incidence et fréquence :	55
1.2 Le sexe :	57
1.3 L'âge :.....	59
1.4 La mortalité :.....	62
2. Les facteurs de risque :.....	65
2.1 Les facteurs liés au mode de vie :	65
2.2 Le tabagisme :.....	65
2.3 La consommation d'alcool :.....	65
2.4 L'exposition solaire :.....	68
2.5 L'alimentation :	68
3. Les infections :	69
3.1 Les infections virales :.....	69
3.1.1 Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :.....	69
3.1.2 Epstein Barr virus(EBV) :	69
3.1.3 l'hépatite C :.....	70
3.1.4 Virus lymphotrophique des cellules T humaines (HTLV-1) :	70

3.2 Les infections bactériennes.....	71
3.2.1 L'Helicobacter pylori :	71
3.2.2 Campylobacter jejuni : Agent du MALT intestinal.....	71
3.2.3 Chlamydia psittaci : Agent du MALT des glandes lacrymales	71
3.3 Les pathologies associées :.....	71
3.3.1 Les maladies auto-immunes :	71
3.3.2 L'immunodépression :	72
3.4 Les facteurs génétiques :.....	72
4. Présentation Clinique :.....	74
4.1 Le syndrome tumoral :	74
4.2 Les signes généraux :.....	74
4.3 Les manifestations digestives :	75
4.4 Les manifestations ORL :	75
4.5 Le syndrome cave supérieur :	75
4.6 Les manifestations osseuses :.....	75
4.7 Les manifestations neurologiques :.....	76
4.8 Les manifestations dermatologiques :.....	77
5. Le diagnostic positif :.....	77
5.1 Histologie :	78
5.1.1 Les Lymphomes à grandes cellules B :.....	78
5.1.2 Lymphome médiastinal (thymique) à grandes cellules B :.....	82
5.1.3 Les lymphomes de Burkitt :.....	86
5.1.4 Les lymphomes de la zone marginale :.....	89
5.1.5 Les lymphomes du manteau :.....	92

5.1.6 Les lymphomes folliculaires :	94
5.1.7 Les Lymphomes à cellules T :	97
6. Bilan d'extension :	101
6.1 Bilan clinique :	101
6.2 Bilan biologique :	103
6.2.1 L'hémogramme :	103
6.2.2 Dosage de la LDH :	103
6.2.3 L'électrophorèse des protéines :	104
6.2.4 Bilan hépatique :	104
6.2.5 Bilan Rénal :	104
6.2.6 Sérologies virales :	104
6.3 Biopsie ostéomédullaire :	105
6.4 Bilan radiologique :	105
6.4.1 Radiographie thoracique :	105
6.4.2 La Tomodensitométrie :	106
6.4.3 Pet scan :	107
V. CLASSIFICATION D'ANN ARBOR :	108
VI. PRINCIPES THERAPEUTIQUES :	111
1. Prise en charge des lymphomes à grandes cellules B :	111
2. Prise en charge des lymphomes médiastinaux :	112
3. Prise en charge des lymphomes folliculaires :	112
4. Prise en charge des lymphomes de la zone marginale :	113

4.1 Lymphome de la zone marginale duMALT :	113
4.2 Lymphome splénique de la zone marginale :	114
4.3 Lymphome ganglionnaire de la zone marginale :	115
5. Les lymphomes des cellules de manteau :	115
5.1 Prise en charge des lymphomes de Burkitt :	116
5.2 Prise en charge des lymphomes T NOS et anaplasiques:	116
5.3 Les lymphomes T/NK nasals :	116
VII. EVOLUTION ET PRONOSTIC :	118
1. L'index pronostique international des lymphomes à grandes cellules: IPI	118
2. L'index pronostique international des lymphomes folliculaires : FLIPI :	119
3. L'index pronostique international des lymphomes à cellules de manteau :MIPI	120
CONCLUSION	123
RESUME :	124
BIBLIOGRAPHIE :	134

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Evolution des classifications des lymphomes.	22
Tableau 2: Répartition des cas selon le type histologique.....	47
Tableau 3: Incidence des lymphomes non hodgkiniens selon la région et le sexe. ..	58
Tableau 4: Echelle d'activité de « Eastern Cooperative Oncology Group » (ECOG) ..	102
Tableau 5 : Les différents stades d'Ann Arbor.....	110
Tableau 6: Les détails du FollicularLymphomaPrognostic Index (FLIPI)	120
Tableau 7: Index pronostique international simplifié pour les lymphomes du manteau (Mantlecelllymphoma International Pronostic Index, MIPI).	122

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Portraits des pathologistes.	21
Figure 2 : Organisation générale du tissu lymphoïdes	24
Figure 3 : Classification des syndromes lymphoprolifératifs selon leurs cellules d'origine.....	30
Figure 4: Les différents stades de la lymphopoïèse T.	32
Figure 5: Incidence mondiale des lymphomes non hodgkiniens selon les données de Globocan 2020.	56
Figure 6: L'incidence des différents cancers au Maroc selon les données de GLOBOCAN2020.	57
Figure 7: Incidence mondiale des lymphomes non hodgkiniens selon les groupes d'âges entre 1990 et 2019.....	60
Figure 8: Incidence des lymphomes non hodgkiniens selon les groupes d'âges selon le registre de CHU HASSAN II Fès.....	61
Figure 9: Répartition des lymphomes non hodgkiniens selon la tranche d'âge et le sexe selon le registre régional de RABAT.....	62
Figure 10: Répartition des mortalités suite au LNH sur le plan mondial en 2018(30).	63
Figure 11: Taux de mortalités liés au cancer au Maroc selon Globocan 2020 (25)...	64
Figure 12: Les études des associations entre LNH et l'exposition au tabac et la consommation d'alcool	67

Figure 13: A. Lymphomes B diffus à grandes cellules. À gauche : aspect de lymphome centroblastique ; à droite : aspect de lymphome immunoblastique(coloration de giemsa).	80
Figure 14: B. Lymphome B diffus à grandes cellules. Immunomarquage avec l'anticorps.	81
Figure 15: Lymphome B diffus à grandes cellules médiastinal	83
Figure 16: Lymphome B diffus à grandes cellules médiastinal(immunohistochimie anti-CD20 ;×400). Forte positivité diffuse dela totalité des cellules tumorales .	85
Figure 17: Aspect cytologique typique de cellules de lymphome de Burkitt avec un aspect vacuolé net du cytoplasme des cellules tumorales (120).	88
Figure 18: Lymphome B de la zone marginale splénique : Morphologie et immunohistochimie	90
Figure 19: Lymphome B de la zone marginale ganglionnaire : Morphologie et immunohistochimie.	91
Figure 20: Lymphome du manteau : Lymphome du manteau : les cellules sont de petite taille et d'aspect encoché.....	93
Figure 21: A. Lymphome folliculaire sur une coupe tissulaire B. Examen au fort grossissement d'un follicule lymphomateux comportant un mélange de centrocytes (population prédominante) et de centroblastes associés à des cellules folliculaires dendritiques (hémalun-éosine).....	95
Figure 22: Immunoréactivité des cellules lymphomateuses avec l'anticorps anti- ...	96
Figure 23: Aspect histologique d'un lymphome T périphérique sans spécification..	98
Figure 24: Prolifération tumorale en plage, dissociant les glandes, accompagnée de plages de nécrose	100

Figure 25 : Microscopie standard, coloration à l'hématéine-éosine. Infiltration de la muqueuse par des cellules de taille moyenne à grande (He x 20)	100
Figure 26: Radiographie thoracique de face montrant un élargissement médiastinal (Service d'hématologie clinique hôpital militaire Moulay Ismail).	106
Figure 27: Pet scan montrant un hypermétabolisme ganglionnaire sus et sous diaphragmatique avec un hypermétabolisme splénique , osseux et thyroïdien (Service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire Moulay Ismail).....	108
Figure 28: Les différents stades selon la classification d'ANN ARBOR	109
Figure 29: Stratification de risque en fonction des scores pronostiques.....	119

LISTE DES GRAPHIQUES

Graphique 1 : Répartition des patients selon l'âge.	35
Graphique 2 : Répartition des patients selon le sexe.....	36
Graphique 3 : Répartition des patients selon les antécédents.....	37
Graphique 4 : Répartition des patients selon le délai de consultation.	38
Graphique 5 : Répartition selon le motif de consultation.....	40
Graphique 6 : Répartition des malades selon la présence des signes généraux.....	41
Graphique 7 : Répartition des malades selon le score OMS.....	42
Graphique 8 : Répartition des malades selon la localisation des adénopathies.....	43
Graphique 9 : Répartition selon le type histologique.	44
Graphique 10 : Répartition des lymphomes à cellules B selon le sous type histologique.	45
Graphique 11 : Répartition des lymphomes T selon le sous type histologique.	46
Graphique 12 : Répartition selon la présence d'une infiltration médullaire.....	50
Graphique 13 : Répartition des malades selon le stade D'Ann Arbor.....	51
Graphique 14 : Répartition des malades selon le groupe de risque.....	52

LISTE DES ABREVEATIONS :

ADP : Adénopathie

BEAM : Carmustine, étoposide, cytosine–arabinosine et melphalan

BOM : Biopsie Osteo–Medullaire

CHOEP : Cyclophosphamide, Hydroxyldaunorubicin, Vincristine, Etoposide, Prednisone

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

COP : Cyclophosphamide, Vincristine, Prednisone

EBV : Epstein Barr Virus

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EPP : Electrophorèse des Protéines

FLIPI : Index Pronostic International des Lymphomes Folliculaires

HP : Helicobacter Pylori

HPM : Hépatomégalie

InterLymph : International Lymphoma Epidemiology Consortium

IPI : Index Pronostic International

LDH : Lacticodehydrogenase

LNH : Lymphome Non Hodgkinien

LGCB : Lymphome à grandes cellules B

LT : Lymphome T

LF : Lymphome Folliculaire

LZM : Lymphome de la zone marginale

LM:Lymphome du manteau

MALT: Mucosal Associated Lymphoid Tissue

NK: Natural Killer

ORL: Oto–Rhino–Laryngologie

REAL: Revised European–American Lymphoma

RCHOP : rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine et prednisone

RDHAOX : rituximab dexamethasone cytarabine oxaliplatin

RDHAP : rituximab, cisplatine, cytosine–arabinosine, dexaméthasone

R–DAEPOCH : dose adjusted, rituximab ,etoposide ,prednisolone, vincristine

Cyclophosphamide,doxorubicin

RMPV : rituximab, methotrexate, procarbazine, vincristine

SMILE: dexamethasone methotrexate ifosfamide asparaginase etoposide

SPM : Splénomégalie

TDM : Tomodensitométrie

VHC : Virus de l'hépatite C

VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

INTRODUCTION :

Les lymphomes non hodgkiniens regroupent un ensemble d'hémopathies lymphoïdes caractérisées par une infiltration ganglionnaire ou extra ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes et monoclonales issues de la lignées B, T ou NK.

Ces lymphomes se caractérisent par une grande diversité clinique, anatomopathologique et biologique reflétant la complexité et la variété des différentes classifications.

Les lymphomes non hodgkiniens présentent près de deux tiers de tous les lymphomes malins et près de 5 % de tous les cancers, ainsi leurs taux d'incidences sont en forte recrudescence dans tous les pays du monde d'où l'intérêt porté à ces pathologies.

D'ailleurs, Plusieurs facteurs peuvent être impliqués dans l'évolution des lymphomes malins qui peuvent être génétiques, infectieuses, toxiques ou même environnementales.

Le but de notre étude est d'évaluer le profil épidémiologique, évolutif et thérapeutique des lymphomes malins non hodgkiniens en se basant sur les cas pris en charge par le service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès.

I. GENERALITES

1. Définition :

Les lymphomes non hodgkiniens se définissent par une prolifération monoclonale maligne des tissus lymphoïdes à partir des cellules B ou T ; Ils font partie des syndromes lymphoprolifératifs et constituent un groupe très hétérogène de maladies.

En raison de l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules lymphoïdes et de leur répartition anatomique ubiquitaire, ces affections peuvent se développer au sein de n'importe quel organe, voire tissu de l'organisme. Il n'existe donc pas de présentation clinique type ou spécifique. (1)

2. Histoire et classification :

En 1830, Thomas Hodgkin remarque chez six patients une augmentation indolore du volume des ganglions et de la rate.

En 1832, il en décrit l'anatomie macroscopique dans son article intitulé « sur quelques apparences morbides des presse-étoupe et de la rate absorbants » mais ce n'est que vers 1860 avec la venue de la microscopie que ses prélèvements seront examinés et révéleront que deux des six cas étaient ce qu'on appellera plus tard le lymphome de Hodgkin .Trois des adénopathies étaient inflammatoires probablement d'origine tuberculeuse et le dernier avait montré un type de prolifération différent des deux cas de type hodgkinien d'où le terme « non- hodgkinien » attribué dès lors à toutes les autres proliférations différentes du type retrouvé dans le lymphome Hodgkinien. (2)

En 1864 et 1865, Virchow et Cohnheim avaient décrit cette hypertrophie ganglionnaire comme un lymphosarcome et une pseudo leucémie, respectivement, bien que le terme « lymphome malin » ait été utilisé pour la première fois par Billothen 1871(3) . Il semble que les maladies ainsi identifiées résultaient d'un mélange de causes néoplasiques, infectieuses et diverses d'hypertrophie des ganglions lymphatiques.

Dans les premières années du vingtième siècle, aucune classification officielle n'est publiée en dehors d'un petit paragraphe de la Nomenclature internationale des maladies de 1903, un certain consensus existe cependant entre les pathologistes comme James Ewing aux États-Unis et Charles Oberling en Europe autour d'un schéma simple à trois entités à côté de la maladie de Hodgkin. Il existe trois types de tumeurs ganglionnaires(4)(5) :

- Le lymphosarcome fait de petites cellules ressemblant à des lymphocytes.
- Le réticulosarcome fait de grandes cellules ressemblant aux cellules réticulaires.
- Le lymphoréticulosarcome fait des deux types de cellules.

Le grand bouleversement des classifications interviendra dans les années 50-60 par Rappaport qui va reprendre avec Gall l'ancienne classification de Gall et Mallory :

- Premièrement, Rappaport a substitué le préfixe « réticulo » par « histiocyto » pour dénommer la composante « à grandes cellules » des lymphomes malins non hodgkiniens.
- Deuxièmement, il a remplacé le terme « lymphosarcome » par « lymphome lymphocytaire ».

-
- Troisièmement, il a séparé l'entité « lymphome folliculaire » en une pluralité de termes basés sur la distinction de l'aspect nodulaire ou diffus et la proportion de grandes cellules.

Dans les années 60 trois découvertes vont révolutionner la compréhension du lymphome. Ainsi ont été mis en évidence(6) :

- Le potentiel de transformation du petit lymphocyte en grande cellule proliférante sous l'action d'un mitogène ou d'un antigène.
- L'existence de plusieurs lignées distinctes de lymphocytes B, T et NK.
- Enfin la sélection clonale comme solution alternative à la diversification des anticorps.

Ces trois paliers serviront de base pour, dans les années 70, l'ensemble des cellules physiologiques actrices du système immunitaire ainsi que les cellules lymphomateuses qui leur correspondent.

La grande nouveauté de la dualité lymphocytaire B ou T/NK va modifier la classification des lésions ganglionnaires qu'elles soient bénignes ou malignes ; On distingue des « pattern » ganglionnaires de type « B » comme « humoral » et « T » comme « cellulaire » , C'est ainsi qu'émergent de part et d'autre de l'Atlantique différentes classifications : celle de Kiel-Lennert qui fut diffusée en France par Diebold puis rapidement adoptée dans le reste de l'Europe , et celle de Lukes et Collins utilisée aux États-Unis (7).

Fondé en 1990 , l'International Lymphoma Study Group a tenté d'unifier les opinions transatlantiques dans sa classification Revised European-American Lymphoma (REAL) de 1994 Le groupe était composé de 19 histopathologistes du

monde entier dans une approche inclusive afin d'englober la diversité des maladies et des opinions scientifiques.(8)

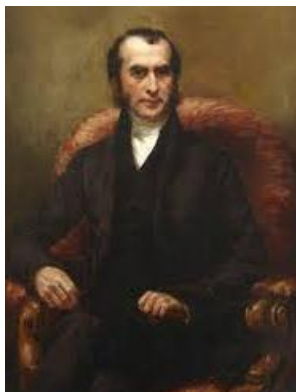
Les classifications de l'Organisation mondiale de la santé des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de 2001 ont émergé de cette fondation par la suite, regroupant les catégories établies et provisoires de LNH en se basant sur la lignée cellulaire et la différenciation (précurseur/mature et B/T/tueur naturel/histiocytaire /types de cellules dendritiques), des sous-types de lymphome hodgkinien ont également été répertoriés. (9)

La classification OMS de 2001, est vite dépassée par les progrès grandissants de la génétique et de la biologie moléculaire. Ces progrès s'accompagnent d'une standardisation méthodologique accrue dans le cadre de consortiums européens ou américains(10).

La nécessité d'une classification OMS 2008 s'impose et prend en compte l'utilisation en pratique courante de la biologie moléculaire et de la FISH intégrant ainsi de nombreuses nouvelles entités, caractérisées par des anomalies moléculaires(11). Parmi les lymphomes T, les critères phénotypiques du lymphome T angio-immunoblastique sont précisés avec notamment la notion de cellule d'origine de profil lymphocytaire T « follicular helper » exprimant PD1 et CXCL13. Les lymphomes anaplasiques à grandes cellules ont été classés en deux types selon la présence ou non de la surexpression de la protéine ALK (12).

Des formes non classables apparaissent comme des lymphomes présentant des aspects intermédiaires entre le lymphome diffus à grandes cellules B et le lymphome de Burkitt. Ces entités sont souvent décrites comme provisoires. De même le concept de lymphome « in situ » fait son apparition.

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a publié, en 2016, une révision de la classification des tumeurs du tissu lymphoïde et du tissu hématopoïétique établie en 2008. Elle prend en compte l'impact des données de la recherche fondamentale et translationnelle en hématologie ainsi que l'avancée des techniques moléculaires, tout en soulignant l'importance du diagnostic multidisciplinaire, notamment la présentation clinique, permettant de mieux caractériser et individualiser les différents sous-types de lymphomes. Cette revue met l'accent, dans une première partie, sur l'importance des données moléculaires « -omiques » dans cette nouvelle classification, issues des études d'expression protéique et génique, de déséquilibre génomique, de séquençage d'ADN à haut débit et de profils de méthylation du génome, en détaillant l'impact de ces données pour trois des sous-types de lymphomes les plus fréquents : le lymphome diffus à grandes cellules B, le lymphome folliculaire et le lymphome à cellules du manteau. Dans une seconde partie, sont rappelées les principales modifications concernant les autres variétés de lymphome (13).



ThomasHodgkin



RudolfVirchow



FriedrichCohnheim



James Ewing



Karl Lennert



HenryRappaport

Figure 1:Portraits des pathologistes.

Tableau 1 :Evolution des classifications des lymphomes.(14)

Époque/ date	Paradigme/c oncept médical ou scientifique	Auteurs/ classifica tions	Lymphome (non hodgkinien)	Maladie/lymphome hodgkinien
Début XIX ^e	Méthode anatomo-clinique	Hodgkin Wilks		Désordre glandes absorbantes + rate (Wilks donne le nom MDH, maladie de Hodgkin)
Fin XIX ^e	Paradigme cellulaire : « omnia cellula a cellula »	Virchow Langhans	Lymphosarcome (ganglions)	Langhans : histologie de la MDH
Début XX ^e	Morphologie au microscope r petites cellules = lymphocytes r grandes cellules = « réticulocytes »	Ewing Oberling Reed & Sternberg	Lymphosarcome, lympho- réticulosarcome et réticulosarcome	MDH : cellule de « Reed- Sternberg » d'origine réticulaire
Années 50/60	Morphologie au microscope r petites cellules = lymphocytes r grandes cellules = « histiocytes »	Rappapo rt Lukes & Butler	Lymphome lymphocytaire et lympho- histiocytosarcome et histiocytosarcome	Lukes & Butler identifient 3 groupes (« nodulaire sclérosant », « cellularité mixte » et « déplétion lymphocytaire »)
Années 70	La grande cellule est un lymphocyte « transformé » ; lignées B et T ; immunohistochimie	Lukes Kiel- Lennert	Lymphomes « B » et « T » et les différents sous- types histologiques ou entités	Séparation de la maladie de Hodgkin du paragranulome de Poppema-Lennert
1994	Concept d'entité repris par REAL : morphologie + phénotype + génotype + cellule d'origine (translocations spécifiques et dérégulation de gènes cibles)	REAL	Identification de certaines entités comme le lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin	Identification d'un sous- type riche en lymphocytes différent de la forme à prédominance lymphocytaire souvent nodulaire (paragranulome de Poppema)
2001	Bio-pathologie moléculaire apports des profils d'expression	WHO 2001	« Néoplasies » B et T matures et immatures ; 2 types de DLBCL selon signature génotypique	La cellule tumorale est dérivée génotypiquement d'un lymphocyte B du centre germinatif conduisant au concept de lymphome hodgkinien Lymphome hodgkinien classique et lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire
2008 et +	Développement des connaissances génétiques et phénotypiques	WHO 2008	Lymphomes anaplasiques ALK + et - ; lymphomes « in situ »	Absence de coexpression des facteurs de transcription BOB- 1, OCT2 et PU-1 dans la cellule de Sternberg

3. Physiopathologie :

3.1 Structure et organisation générale du tissu lymphoïde :

Le tissu lymphoïde permet l'intégration des interactions cellulaires intervenant dans les réponses immunitaires. Ce tissu est reparti en organes lymphoïdes primaires et secondaires.

Les organes lymphoïdes primaires ont la capacité de produire, et/ou de provoquer la prolifération et la maturation des lymphocytes. Ils correspondent à la moelle osseuse et au thymus.

Les organes lymphoïdes secondaires sont des lieux de concentration des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation de la réponse immunitaire adaptative, autrement dit l'activation des lymphocytes qui se différencieront en cellules effectrices et cellules mémoires. Parmi eux on compte les ganglions lymphatiques, la rate et les MALT (pour « Mucosa Associated Lymphoid Tissue » comprenant les amygdales et les plaques de Peyer) (15).

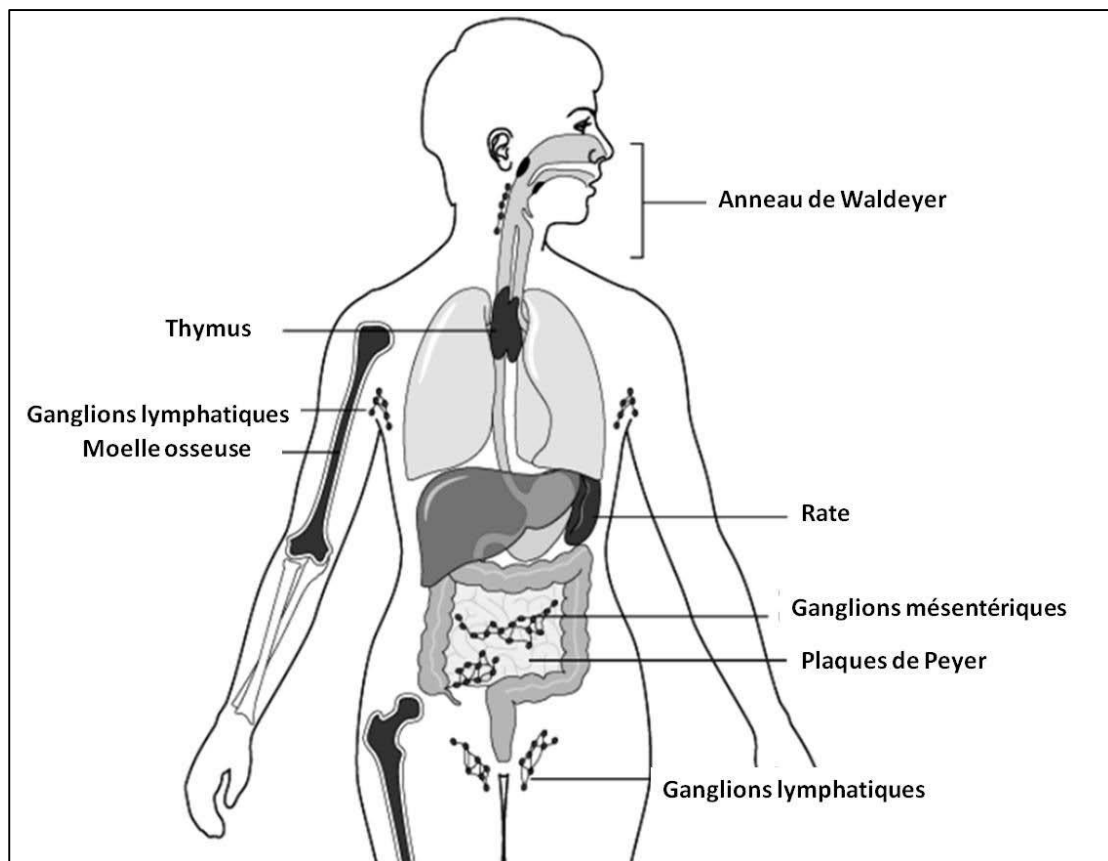


Figure 2 : Organisation générale du tissu lymphoïdes(15)

3.1.1 Les organes lymphoïdes primaires :

A. Le thymus :

Le thymus est un organe lympho-épithéliale situé dans la partie antérosupérieure du médiastin (cavité thoracique), qui va croître jusqu'à la puberté puis diminuer par la suite mais sans disparaître totalement. Il joue un rôle primordial dans la différenciation des lymphocytes T.

Le passage dans le thymus permet aux précurseurs lymphoïdes de se développer pour donner naissance à des lymphocytes T matures dit « naïfs ». Lors de ce développement, les lymphocytes immatures appelées thymocytes subissent un certain nombre de modifications phénotypiques. les gènes codant pour les chaînes

du TCR (Abréviation de T Cell Receptor , ce sont des récepteurs présent à la surface des lymphocytes T et permettent la reconnaissance antigénique)se réarrangent, aboutissant à la formation d'un pré-TCR puis d'un TCR mature permettant aux thymocytes d'interagir avec les autres cellules du thymus (cellules épithéliales et cellules dendritiques), le but final étant de produire des lymphocytes T susceptibles de reconnaître des antigènes extérieurs et ne réagissant pas avec des antigènes du soi.(16)

B. La moelle osseuse :

La moelle osseuse occupe les espaces entre les travées de l'os spongieux médullaire. Elle est constituée d'un réseau de fibres de réticuline entre lequel se trouvent les cellules hématopoïétiques. La moelle osseuse est également constituée de cellules stromales qui constituent un tissu de soutien permettant la multiplication et la différenciation des cellules souches hématopoïétique.

Outre sa fonction d'organe producteur de cellules sanguine, la moelle se comporte également comme un organe lymphoïde primaire car elle assure la différenciation et la maturation des lymphocytes B.

Les différents précurseurs identifiables dans la moelle osseuse sont des éléments plus ou moins différenciés qui vont subir une maturation pour donner les cellules sanguines. Les cellules souches sont pour la plupart d'entre elles en phase G0 du cycle cellulaire mais peuvent entrer en cycle à tout moment. Une seule cellule multipotente peut reconstituer la totalité du système hématopoïétique.

On distingue deux grands axes de différenciation :

- La cellule souche lymphoïde qui donnera naissance aux lymphocytes
- La cellule souche myéloïde commune pour les lignées érythrocytaires, granulocytaires et mégacaryocytaires.(17)

3.1.2 Les organes lymphoïdes secondaires :

A. Les ganglions lymphatiques :

Les ganglions lymphatiques sont répartis dans tout l'organisme, le plus souvent groupés en aires ganglionnaires. Ils sont entourés d'une capsule fibreuse conjonctive, percée de vaisseaux lymphatiques efférents qui déversent la lymphe au niveau de sinus, au niveau desquels la lymphe traverse ensuite tout le ganglion pour finalement ressortir par les vaisseaux lymphatiques afférents au niveau du hile.

Les ganglions jouent un rôle principal dans la réponse immunitaire car ils sont le lieu de prolifération et de différenciation des cellules immunitaires, et également car ils jouent le rôle de filtre de la circulation lymphatique.

Les différentes parties du ganglion se distinguent les unes des autres par leur position dans le ganglion ainsi que par leur contenu cellulaire :

- Le cortex correspond à la partie la plus externe comportant les follicules lymphoïdes.
- Le para cortex correspond à des nappes lymphoïdes entourant le cortex et caractérisé par la présence de lymphocyte T, de cellules dendritiques ainsi que de veinules post capillaires. C'est dans cette zone que les LT et LB passent du sang dans les ganglions, et c'est là que se produisent les interactions entre les LT et les cellules dendritiques, ainsi qu'entre les LT et les LB.

- La médulla est la partie la plus interne des ganglions, correspondant à des cordons médullaires et contenant surtout des macrophages, des plasmocytes et des LB mémoires.

Au niveau des ganglions lymphatiques, les lymphocytes séjournent et se multiplient : les lymphocytes B y sont regroupés en amas et forment des structures que l'on appelle follicules lymphoïdes. Les lymphocytes T sont situés en bordure des follicules.

- Les follicules lymphoïdes primaires sont des formations homogènes constituées d'une population uniforme en lymphocytes B et au niveau desquels on n'observe pas de réponse immunitaire, mais une multiplication accrue de ces lymphocytes. En microscopie les follicules lymphoïdes primaires apparaissent sombres.
- Les follicules lymphoïdes secondaires correspondent à des follicules lymphoïdes primaires modifiés, présentant des centres germinatifs au niveau desquels la réaction immunitaire est en train de se produire entouré d'une zone dite du manteau. La stimulation antigénique est elle-même à l'origine de la croissance du follicule secondaire. En microscopie les centres germinatifs apparaissent clairs par rapport au reste du follicule qui est comparable au follicule primaire(18).

B. La rate :

C'est le plus volumineux des organes lymphoïdes. C'est un organe allongé entouré d'une capsule qui s'épaissit au niveau du hile. Il est situé dans la partie supérieure gauche de l'abdomen. La rate a deux fonctions essentielles :

Développer une réponse immune dirigée contre les antigènes du sang : reconnaissance et capture des antigènes, différenciations des cellules immunocompétentes.

Éliminer les substances particulières, les globules rouges âgés ou anormaux et les plaquettes.

C. Formations lymphoïdes associées aux muqueuses :

La muqueuse digestive, respiratoire et urogénitale contient un tissu lymphoïde diffus ou des formations lymphoïdes bien individualisées MALT (mucosa associated lymphoid tissue) étroitement associé aux épithéliums de revêtement et constitue un système immunitaire de défense commun aux muqueuses. On distingue :

- Le GALT (formations lymphoïdes associées à l'appareil digestif) qui comprend notamment les amygdales (anneau de Waldeyer), les plaques de Peyer situées au niveau de l'iléon et l'appendice.
- Le BALT (formations lymphoïdes associées aux bronches) situé dans la muqueuse des grosses voies aériennes.

3.2 Physiopathologie des lymphomes à cellules B :

Le rationnel de la classification des LNH B repose sur l'observation que les cellules lymphomateuses ressemblent à des lymphocytes B naïfs matures, bloqués à un stade de leur différenciation qui reflète la cellule d'origine. Le lymphocyte B naïf est une cellule mature, issue de la différenciation des progéniteurs lymphoïdes, exprimant un B-cell receptor (BCR) fonctionnel. Cette cellule mature, issue de la moelle osseuse, est adressée aux organes lymphoïdes secondaires où elle rencontre un antigène présenté par les lymphocytes de type T follicular helper (LTH). Suite à

cette présentation, un centre germinatif est formé par le lymphocyte B qui entre dans un processus d'expansion clonale puis d'hypermutation somatique permettant d'augmenter le répertoire de BCR spécifique d'un antigène.

La phase de sélection, faisant suite à l'hypermutation somatique, permet la survie du clone de lymphocyte B exprimant le BCR le plus spécifique. La commutation isotypique a alors lieu dans la zone claire du centre germinatif. Le clone sélectionné entre dans une dernière phase de différenciation en lymphocyte B mémoire ou plasmocyte.(19)

Le renouvellement cellulaire rapide et les dommages à l'ADN qui se produisent dans le centre germinatif sain sont contrôlés par une série de facteurs de transcription soigneusement contrôlés, notamment BCL-6, MYC et PRDM1, Par conséquent, les altérations génétiques somatiquement acquises de ces facteurs et d'autres facteurs de différenciation des cellules B peut entraîner le gain de survie d'un clone permettant la prolifération sans contrôle.

Le lymphome folliculaire par exemple résulte le plus souvent de la translocation t (14 ;18) (q32 ; q21) ; cette translocation place BCL2 qui est une protéine anti-apoptotique sous le contrôle de l'élément amplificateur IGH, conduisant à une expression nettement élevée de cette protéine qui entrainer une résistance à l'apoptose des cellules tumorales.

De même, le lymphome à cellules du manteau est caractérisé par la translocation t(11;14) (q13;q32), qui conduit à l'expression dérégulée de la cycline D1, et le lymphome de Burkitt surexprime MYC en raison du t(8;14) (q24 ;q32) .(20)

Les lymphomes B peuvent ainsi dériver (21):

- **De cellules B « vierges » ou de lymphocytes mémoires** : leucémies lymphoïdes chroniques, lymphomes à différenciation intermédiaire, lymphomes centrocytiques et lymphomes du manteau.
- **De cellules Centro-folliculaires** : les lymphomes folliculaires, une grande majorité des lymphomes à grandes cellules B comme les lymphomes lympho – plasmocytaires, le lymphome de Burkitt.
- **De cellules de la zone marginale** : les lymphomes de la zone marginale du type MALT ou splénique et une partie des lymphomes diffus à grandes cellules B.

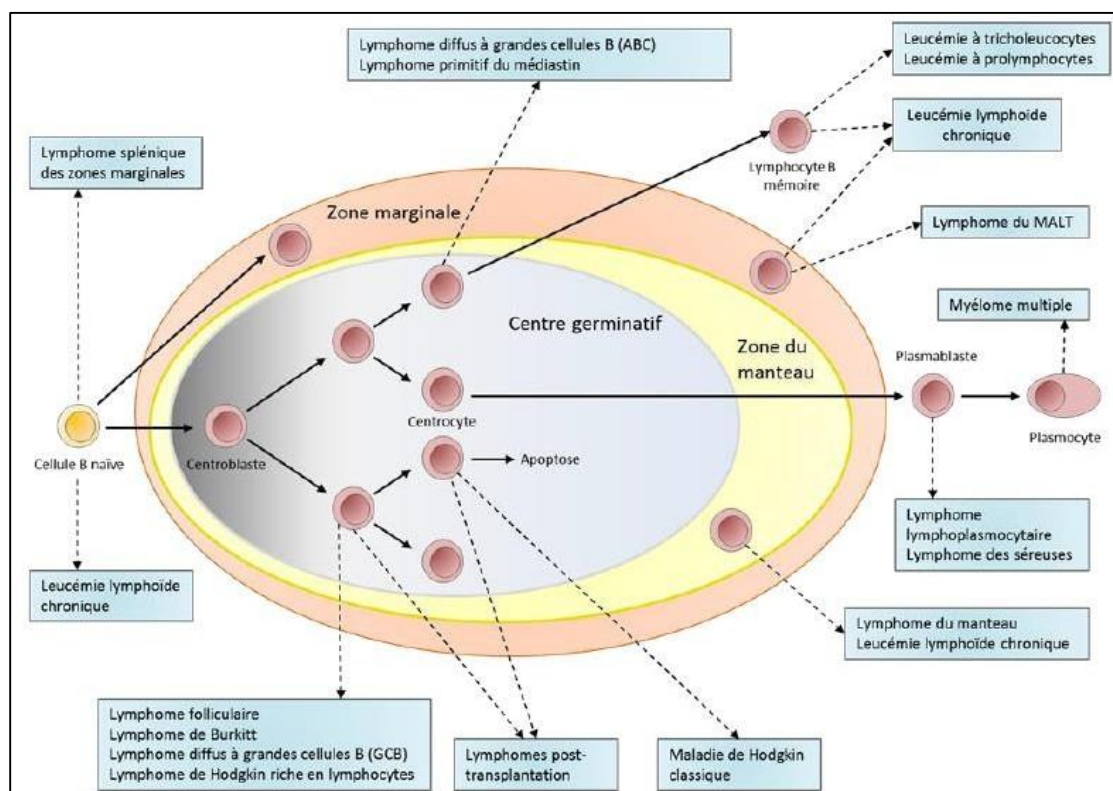


Figure 3 : Classification des syndromes lymphoprolifératifs selon leurs cellules d'origine.(22)

3.3 Physiopathologie des lymphomes à cellules T :

Les lymphocytes T acquièrent dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) des modifications impliquant aussi les aspects génomiques, immunophénotypiques et morphologiques avec des remaniements séquentiels des chaînes du récepteur T (TCR), de l'expression des antigènes de différenciation permettant l'identification des différents stades de maturation. Après la maturation intra-thymique, les cellules T migrent vers les organes lymphoïdes secondaires et vers certains sites préférentiels comme le territoire cutané.

La transformation maligne des cellules lymphoïdes résultera d'une série de modifications cellulaires aboutissant à une dérégulation du contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose.

Des translocations chromosomiques récurrentes, impliquant le plus souvent un oncogène et un gène codant pour les chaînes immunoglobulines ou le récepteur T, sont directement impliquées dans les modifications cellulaires et sont spécifiquement observées dans certains lymphomes. La présence de virus à pouvoir oncogénique est aussi un des mécanismes de la dérégulation de l'équilibre cellulaire(21).

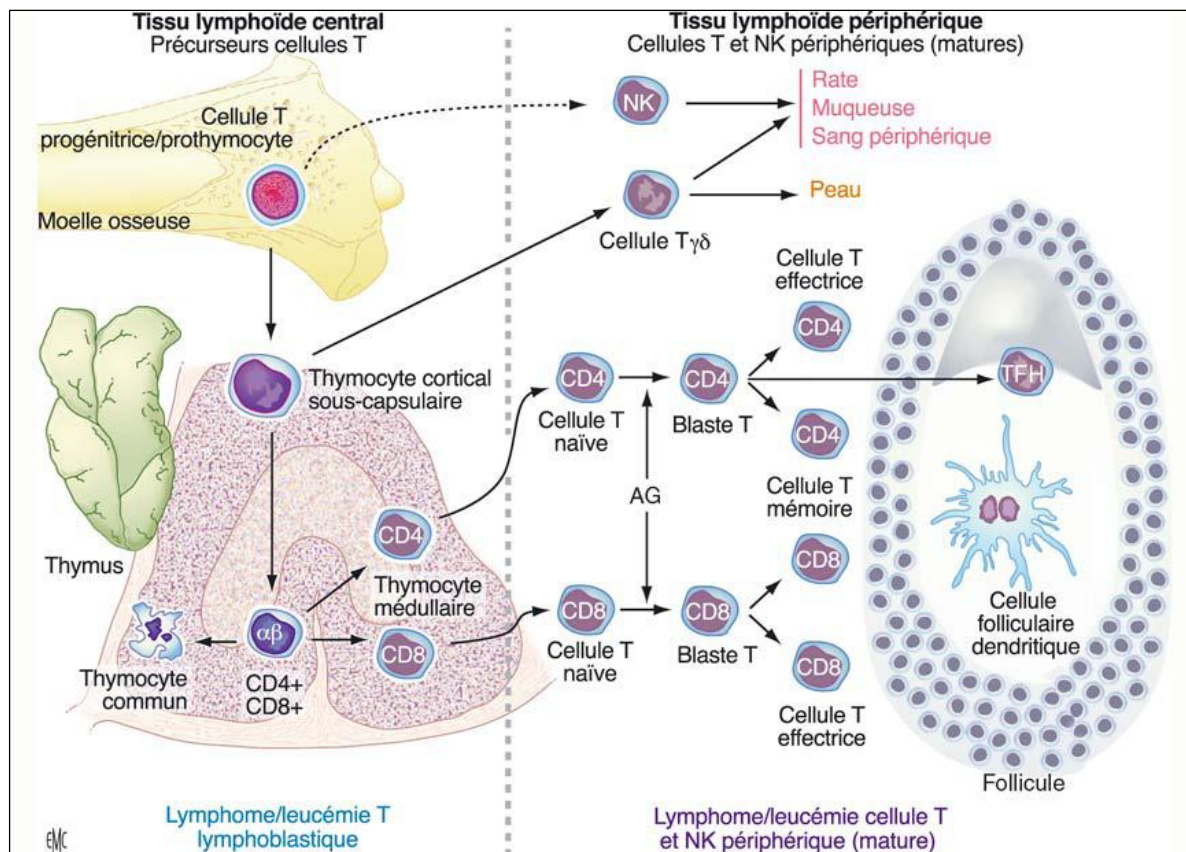


Figure 4: Les différents stades de la lymphopoïèse T. (23)

II. Matériel et méthodes

1. Type d'étude :

Il s'agit étude rétrospective réalisée au sein du service d'Hématologie clinique de l'Hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès portant sur une série de 82 cas de lymphome non hodgkinien sur une période de 8 ans (entre Janvier 2014 et Décembre 2021)

2. Objectif de l'étude :

Le but de notre étude vise à analyser le profil épidémiologique, clinique, anatomopathologique, thérapeutique et évolutif des lymphomes non hodgkiniens tout en se basant sur les observations diagnostiquées au sein du service d'hématologie de l'hôpital militaire de Meknès ainsi que sur les données récentes de la littérature.

3. Méthode d'étude :

Le recueil des données a été basé sur les dossiers des patients suivis au service d'hématologie clinique de l'HMMI de Meknès.

Une fiche d'exploitation a été établie par la suite pour chaque patient (cf. : annexe) comprenant :

- Les données épidémiologiques générales
- Les antécédents personnels et familiaux
- L'interrogatoire : motif de consultation, délai entre l'apparition du premier symptôme et la consultation, signes fonctionnels.
- L'examen clinique
- Les examens complémentaires

- Le bilan d'extension
- Le bilan pré-thérapeutique
- La prise en charge thérapeutique
- L'évaluation clinique et paraclinique
- L'évolution

Les informations colligées ont été par la suite saisies et traitées avec le logiciel EXCEL.

L'analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques ; cliniques ; biologiques ; anatomopathologiques ; thérapeutiques et évolutives des patients a été effectuée et les résultats ont été exprimés en pourcentages ou en moyennes en fonction des variables étudiées.

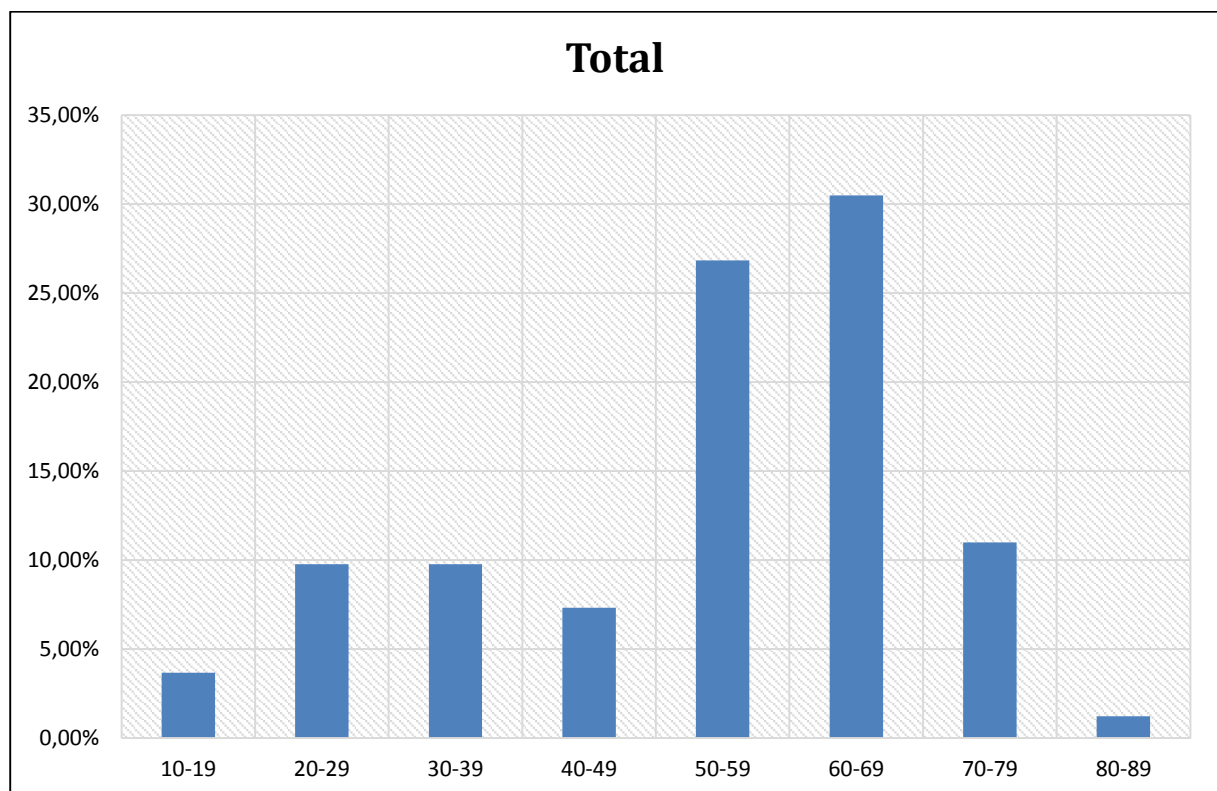
III. RESULTATS :

1. Profil épidémiologique :

1.1 L'âge :

L'âge de nos patients varie entre 16 et 85 ans avec une moyenne de 54 ans et 43% des malades âgés plus de 60 ans.

On note également un pic de fréquence dans la tranche 60-69 ans.

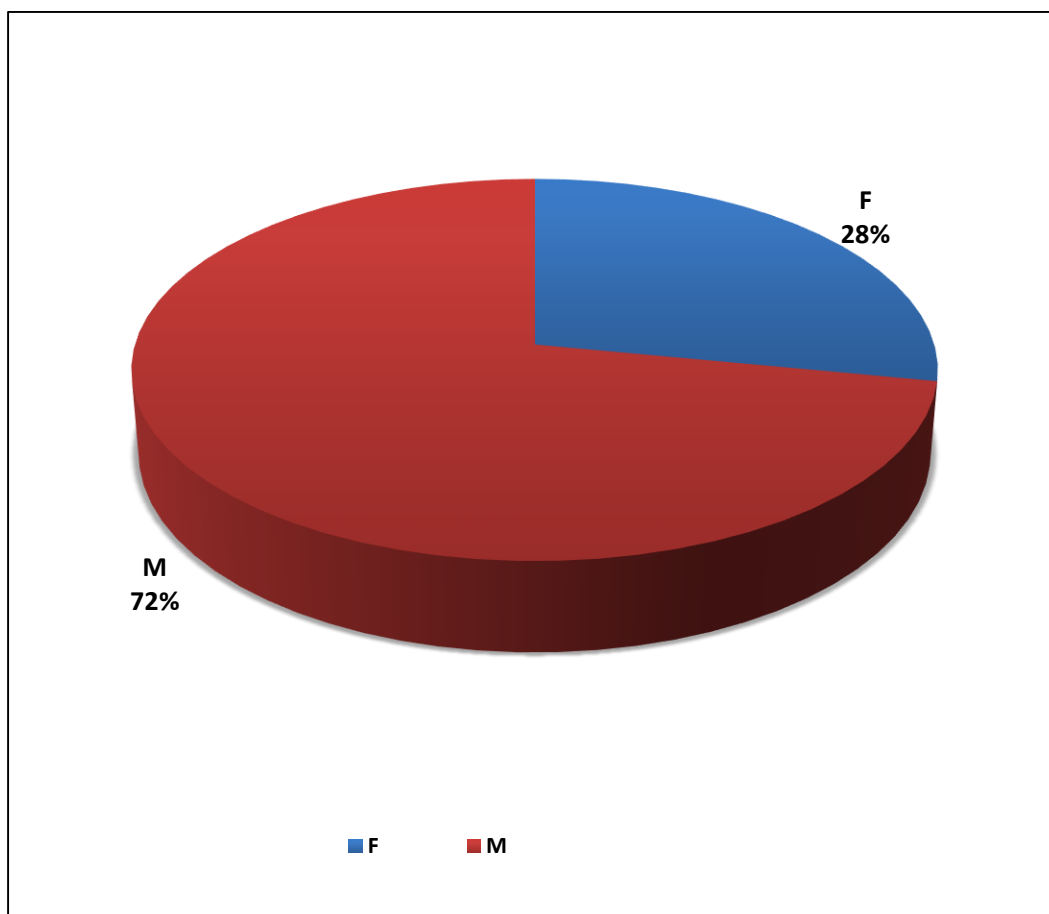


Graphique 1. Graphe 1: Répartition des patients selon l'âge.

1.2 Le sexe :

La répartition des malades selon le sexe a montré une prédominance masculine 59 hommes soit 72 % contre 23 femmes soit 28%.

Le sexe ratio homme/femme est de 2,57.

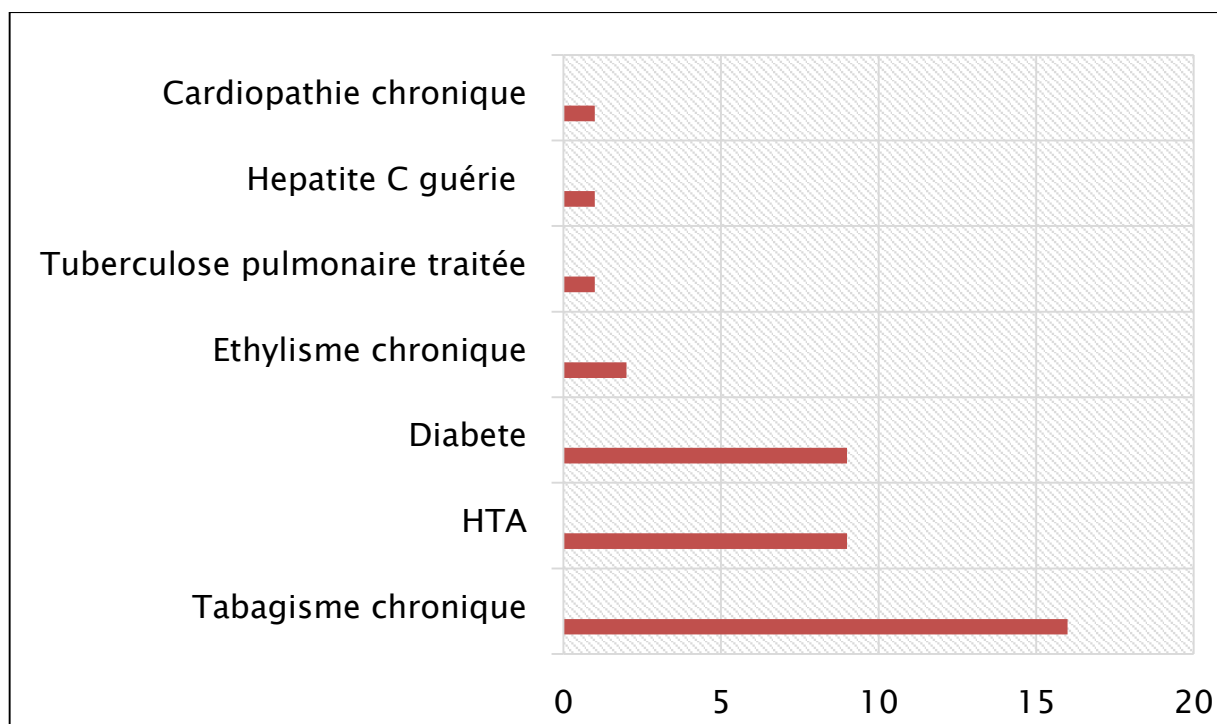


Graphique 2. Répartition des patients selon le sexe.

1.3 Les antécédents :

Dans notre série 48 des patients étaient sans antécédents (soit 58.5%), alors que 34 patients présentaient au moins un antécédent (soit 41.4%) :

- Le tabagisme chronique a été retrouvé chez 16 patients.
- Deux patients avaient un antécédent d'éthylisme chronique
- 9 patients étaient hypertendus dont un présentait une cardiopathie chronique.
- 1 patient avait un ATCD de tuberculose.
- 9 patients diabétiques sous traitement.
- Un seul cas d'hépatite C traité et guérie.



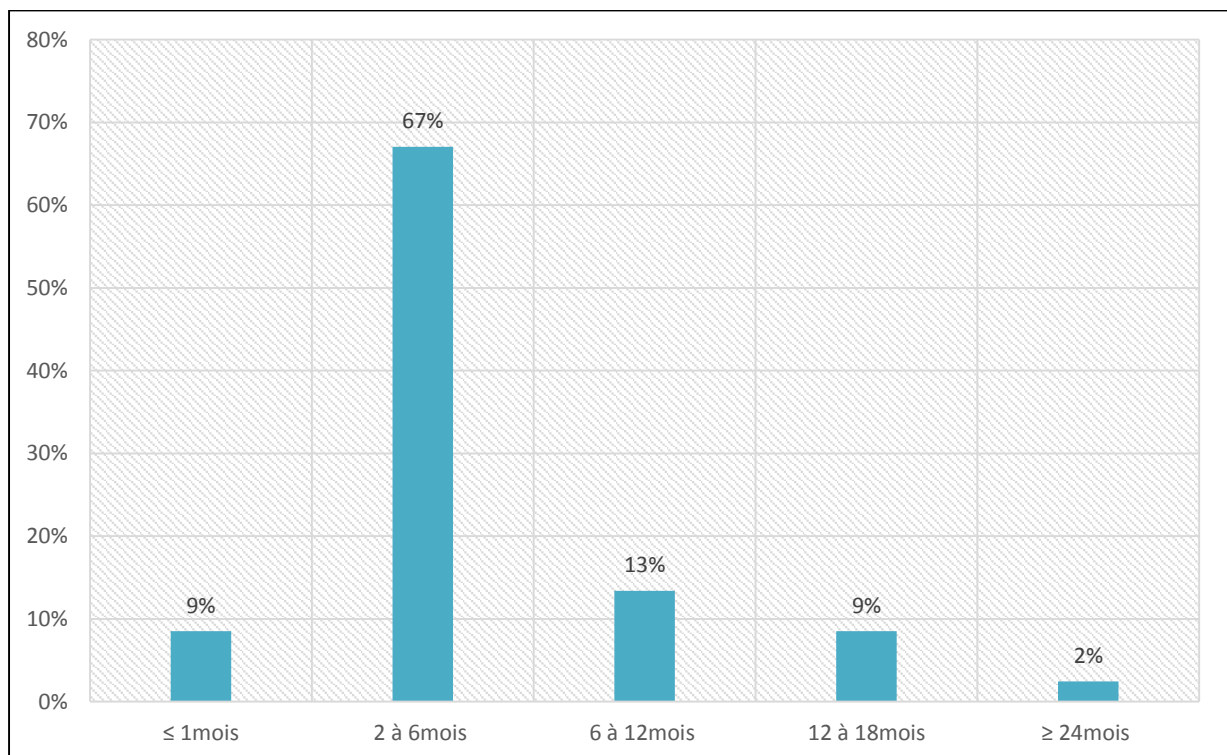
Graphique 3. Répartition des patients selon les antécédents.

2. Circonstances de découverte :

2.1 Délai de consultation :

C'est le délai entre le début des symptômes et la consultation spécialisée.

Chez nos patients La durée moyenne était de 5 mois avec des extrêmes allant de 1 jusqu'au 24 mois.



Graphique 4. Répartition des patients selon le délai de consultation.

2.2 Motif de consultation :

Les adénopathies périphériques ont constitué le premier motif de consultation. Elles sont retrouvées chez 32 malades soit 39% des cas.

Les LNH ont été également découverts à l'occasion de symptomatologie extra ganglionnaire en particulier digestive chez 27 patients de notre série (soit 32.9%) faite d'épigastalgies, de douleurs abdominales diffuses, d'ictère et de syndrome rectal.

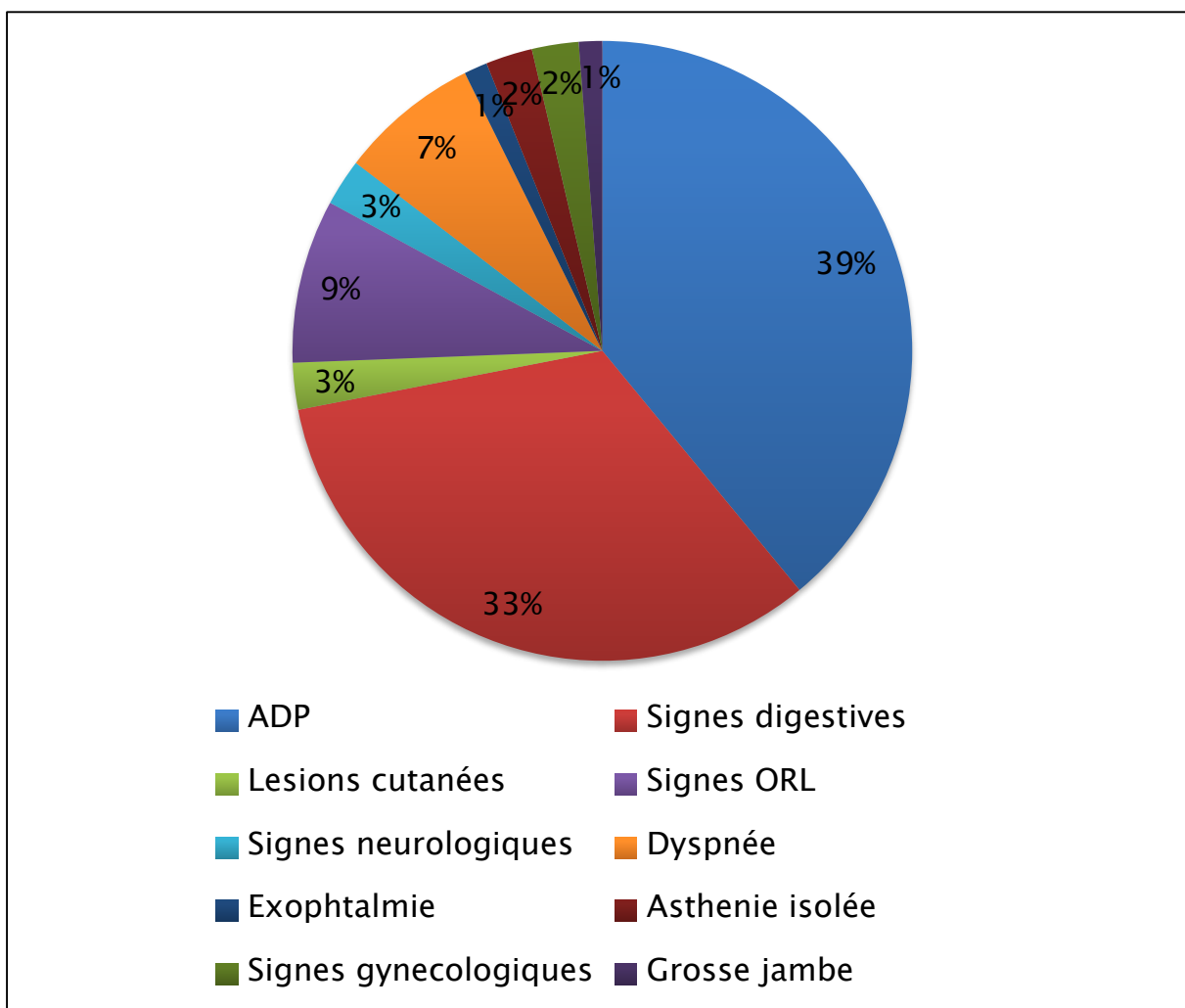
7 patients se sont présentés à la consultation pour des signes d'atteinte de la sphère ORL à type d'odynophagie, de trouble de déglutition ou de rhinorrhées nauséabondes (soit 8.5%).

Les signes neurologiques ont été retrouvés chez 2 cas (soit 2.4 %) à type d'hémiplégie et de syndrome d'hypertension intracrânienne.

6 patients de notre série ont consulté pour des signes respiratoires et 2 cas pour une asthénie isolée.

On a noté également la présence de :

- Signes cutanés chez 2 patients de notre série.
- Une exophtalmie chez 1 patient.
- Des signes gynécologiques rapportés par 2 patientes faits de douleurs pelvienne et une masse mammaire.
- 1 cas qui s'est présenté pour une grosse jambe douloureuse.

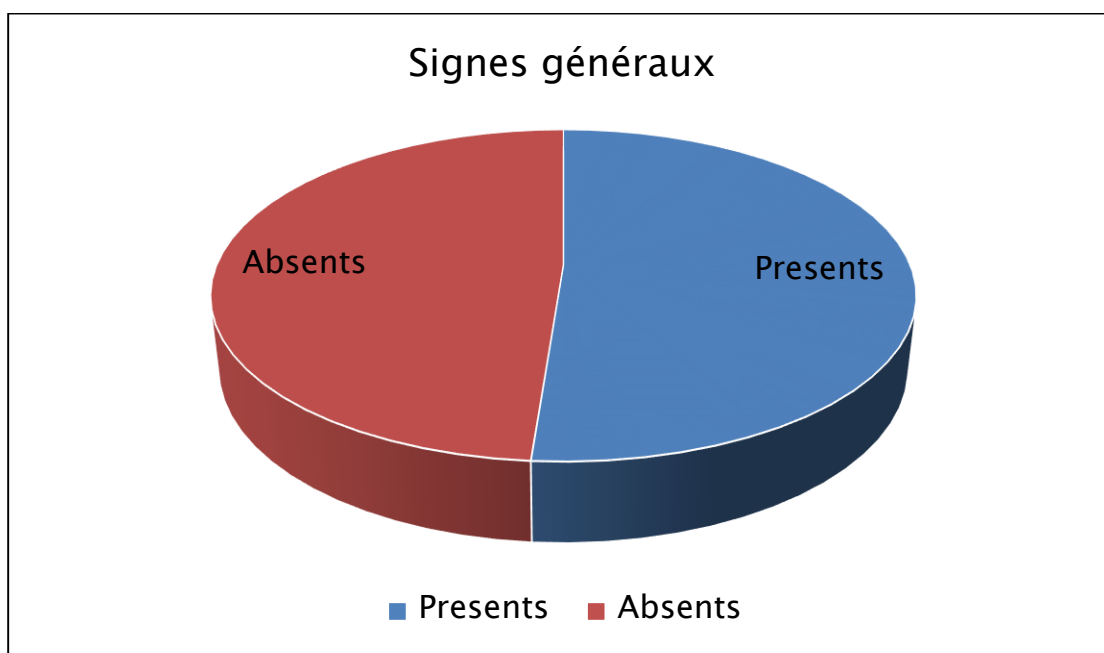


Graphique 5. Répartition selon le motif de consultation.

3. L'examen clinique :

3.1 L'examen général :

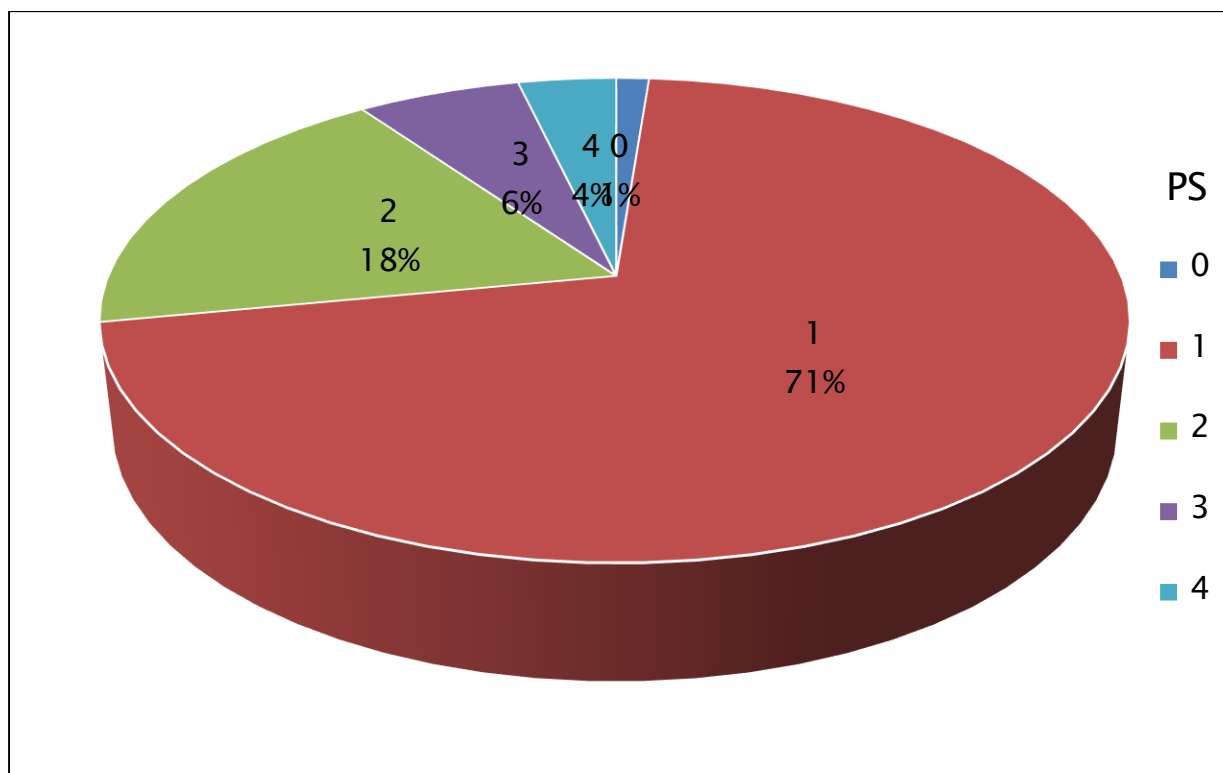
Les signes généraux étaient présents chez 42 patients de notre série faits de sueurs nocturnes, fièvre et perte de poids (plus de 10% du poids initiale).



Graphique 6. Répartition des malades selon la présence des signes généraux.

L'échelle d'autonomie ou (Performance status PS) de l'OMS a été utilisé chez nos patients afin d'évaluer leurs états généraux et décrire leurs capacités fonctionnelles et physiques.

Dans notre série 23 patients soit 28% des malades avaient un score ≥ 2 .



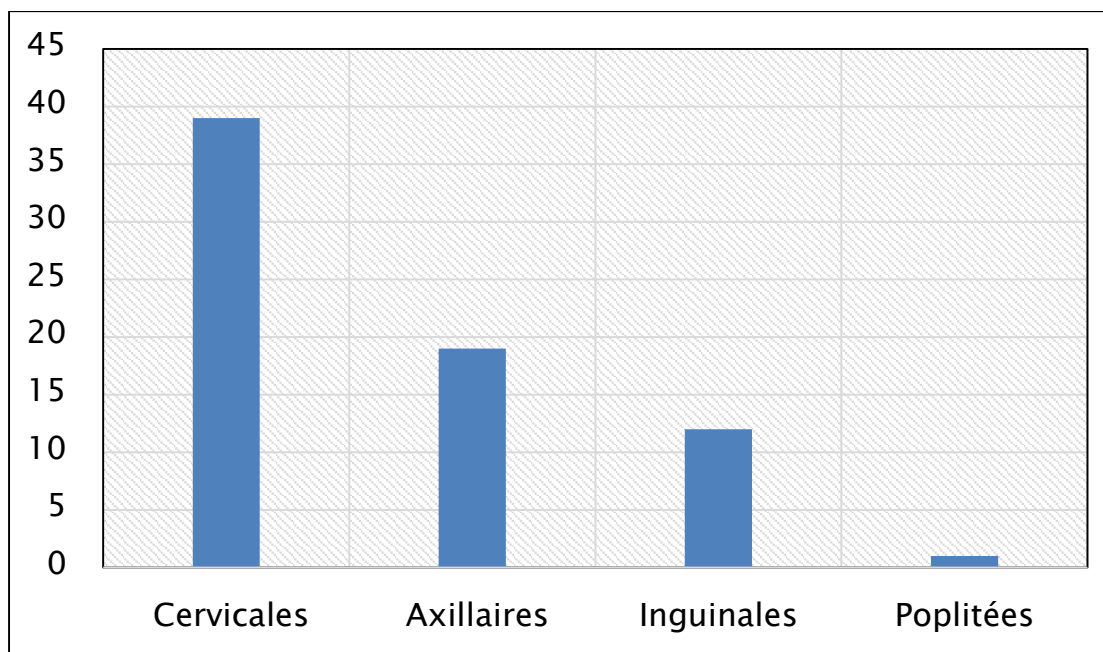
Graphique 7. Répartition des malades selon le score OMS.

3.2 L'examen des aires ganglionnaires :

L'examen des aires ganglionnaires a révélé la présence des adénopathies superficielles chez 45 patients (dont 21 avaient une atteinte de plusieurs chaînes ganglionnaires à la fois).

Les territoires ganglionnaires atteints sont répartis comme suit :

- 39 patients chez qui l'examen clinique a objectivé des ADP de localisations cervicales.
- 19 patients avaient des ADP axillaires.
- 12 patients avec des ADP inguinales.
- 1 seul patient présentait un magma d'ADP poplitées.



Graphique 8. Répartition des malades selon la localisation des adénopathies.

3.3 Les atteintes tumorales extra ganglionnaires :

L'examen clinique des autres appareils a trouvé une splénomégalie chez 7 patients, une hépatomégalie chez 3 patients et des nodules mammaires chez une patiente.

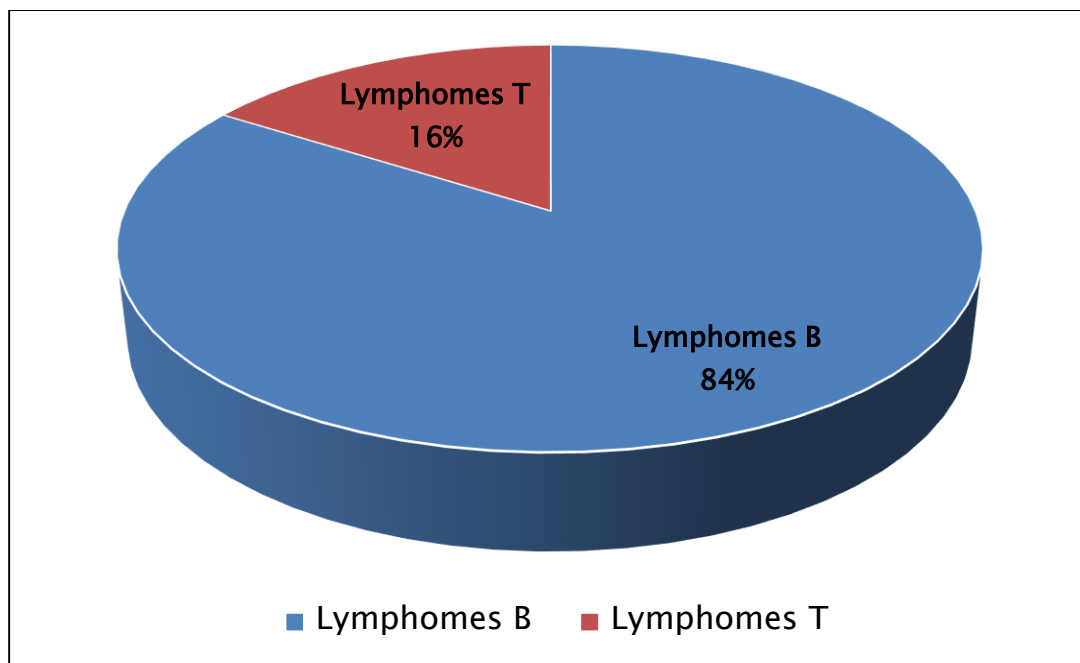
L'examen clinique à objectivé également :

- Une sensibilité à la palpation épigastrique chez 8 patients.
- Un syndrome cave supérieur fait d'un œdème en pèlerine et CVC chez 5 patients.
- Un syndrome œdémateux ascitique chez 5 malades.
- Lésions cutanées chez 2 malades.
- Une exophtalmie avec une BAV chez 1 patient.
- Des Lésions de la sphère ORL Chez 3 malades.
- Signes neurologiques chez 2 malades.

4. Le diagnostic positif :

Dans notre série, le diagnostic a été porté histologiquement avec une étude immunohistochimique sur une biopsie ganglionnaire, ou dans le cas échéant une biopsie organique.

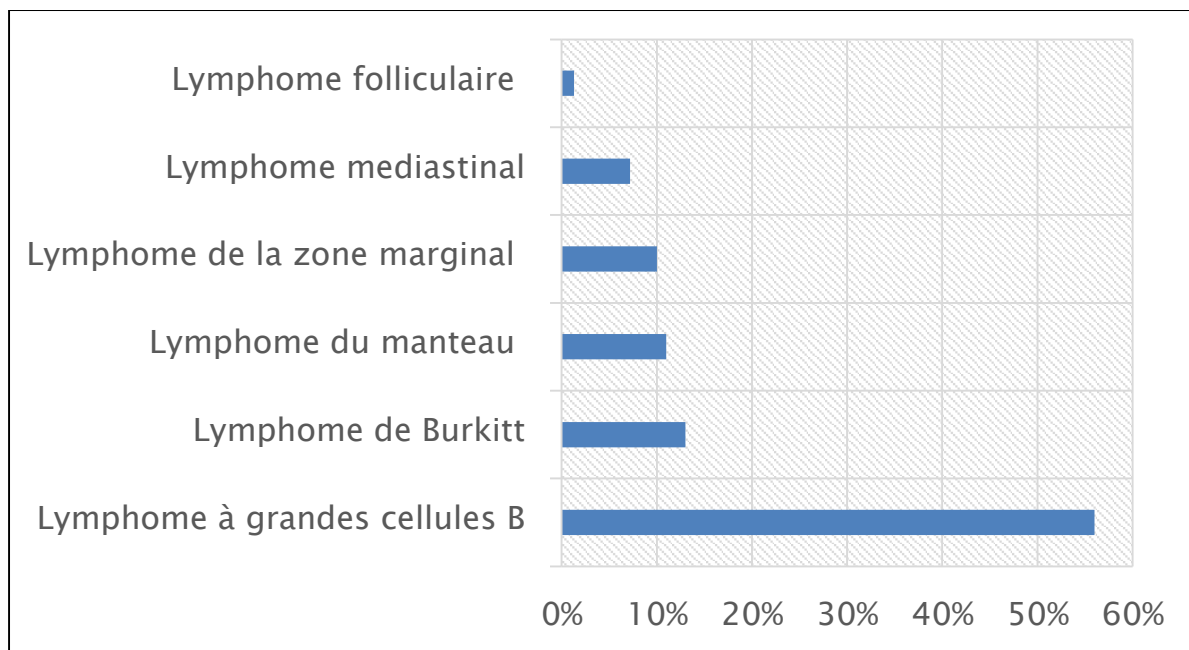
- Les lymphomes B étaient majoritaires touchant 70 patients (soit 84%).
- Le lymphome T a été diagnostiqué chez 12 patients de notre série (soit 16%) des cas.



Graphique 9. Répartition selon le type histologique.

La répartition des lymphomes B selon le type histologique était comme suit :

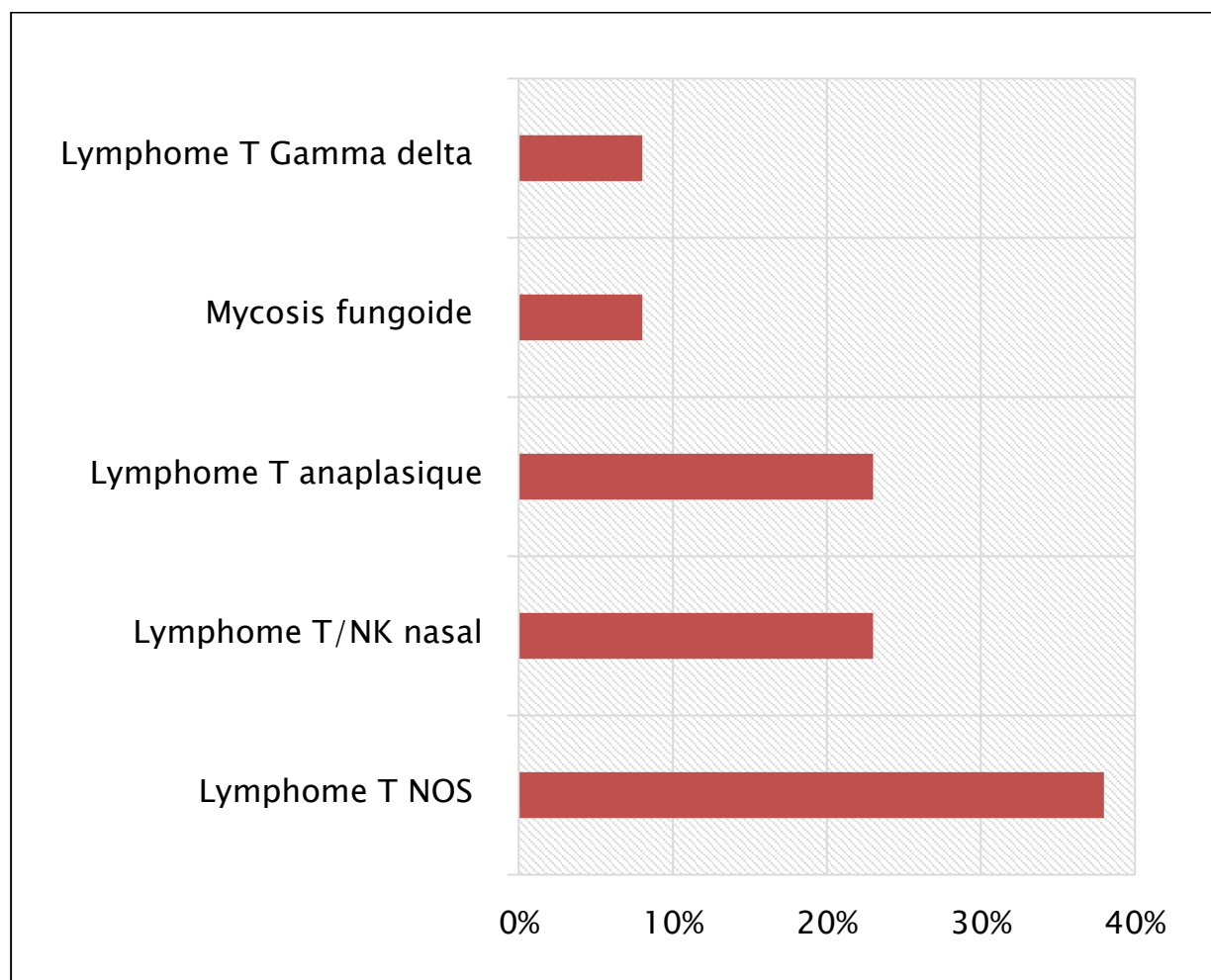
- Le lymphome à grandes cellules B qui représentait le type histologique le plus fréquent avec 39 cas soit 56% des malades.
- Le lymphome de Burkitt chez 9 cas soit 13% des cas des lymphomes à cellules B.
- Les lymphomes de la zone marginale : 10% des lymphomes B.
- Le lymphome du manteau a été retrouvé chez 11.5% des patients.
- Le lymphome médiastinal chez 7.2 % des patients.
- Un seul cas de lymphome folliculaire soit 1.3%.



Graphique 10. Répartition des lymphomes à cellules B selon le sous type histologique.

La répartition des lymphomes T a été comme suit :

- Le lymphome T NOS chez 5 patients soit 38 % des lymphomes T.
- Le lymphome T/NK nasal dans 23 % des cas.
- Le lymphome T anaplasique chez 23 % des cas.
- Un seul cas de mycosis fongoïde soit 8 %.
- Un seul cas du lymphome T Gamma Delta soit 8 %.



Graphique 11. Répartition des lymphomes T selon le sous type histologique.

Tableau 2: Répartition des cas selon le type histologique

	Le type histologique	Nombre de cas	Pourcentage
Lymphomes B	Lymphome diffus à grandes cellules B	39	48%
	Lymphome B de type Burkitt	9	11%
	Lymphome de la zone marginale	7	9%
	Lymphome Manteau	8	10%
	Lymphome à grande cellule B médiastinal	5	6%
	Lymphome Folliculaire	1	1%
Lymphomes T	Lymphome T Gamma Delta	1	1%
	Lymphome T NOS	5	6%
	Lymphome T/NK nasal	3	4%
	Lymphome T anaplasique	3	4%
	Mycosis Fongoïde	1	1%

5. Le bilan d'extension :

5.1 La radiographie thoracique :

La radiographie thoracique a été réalisée chez tous les patients. Elle a été normale chez 66 des malades et a objectivé des anomalies chez 16 patients de notre série soit 19% des cas à type de :

- Elargissement médiastinal chez 9 patients.
- Epanchement pleural chez 4 patients.
- Des lésions parenchymateuses chez 3 malades.

5.2 La TDM CTAP :

La TDM a été faite chez 72 des malades. Dans 94.6% des cas elle a montré des anomalies à type de :

- Un processus tumoral au niveau du cavum chez 2 malades, et une masse faciale étendue en intra orbitaire chez un patient.
- A l'étage thoracique, On a noté la présence de :
 - ADP médiastinales chez 18 malades.
 - Un épanchement pleural chez 6 malades.
 - Une atteinte parenchymateuse pulmonaire chez 5 patients.
- A l'étage abdomino-pelvien :
 - Les adénopathies abdominales sont retrouvées chez 28 patients soit 38.8% des cas.
 - Un épanchement abdominal a été retrouvé chez 6 patients de notre série.
 - Une atteinte splénique chez 12 patients.
 - Une atteinte hépatique chez 10 patients.

- Une atteinte gastrique chez 4 malades.

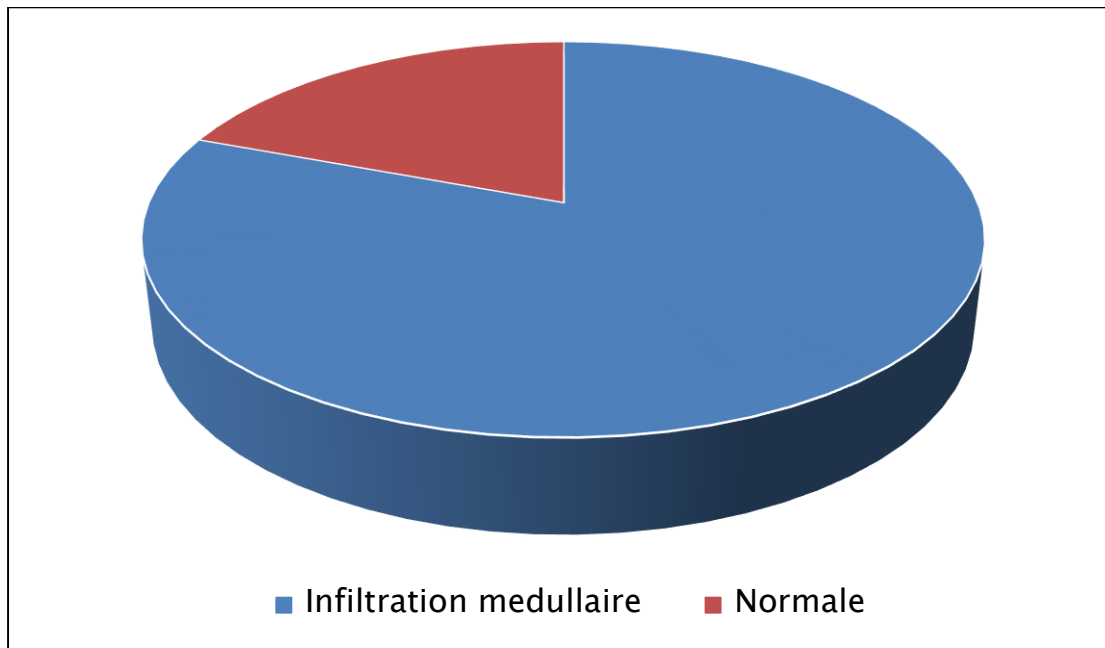
5.3 PET SCAN :

Le pet scan a été réalisé chez 51 patients de notre série et il a objectivé :

- Un hyper métabolisme ganglionnaire sous et sus diaphragmatique chez 23 patients soit 45%.
- Un hyper métabolisme ganglionnaire sous diaphragmatique chez 9 patients soit 17.6%.
- Un hyper métabolisme ganglionnaire sus diaphragmatique chez 11 patients soit 24.4 %.
- Une atteinte extra ganglionnaire chez 31 patients faite principalement de :
 - Une atteinte gastrique chez 9 patients.
 - Une atteinte osseuse chez 10 patients.
 - Une atteinte hépatique chez 7 patients.

5.4 La biopsie ostéomédullaire :

Dans notre série 52 patients ont bénéficié d'une BOM qui est revenue normale chez 42 patients soit 80.7% alors qu'on a observé une infiltration médullaire chez 10 patients soit 19.2%.



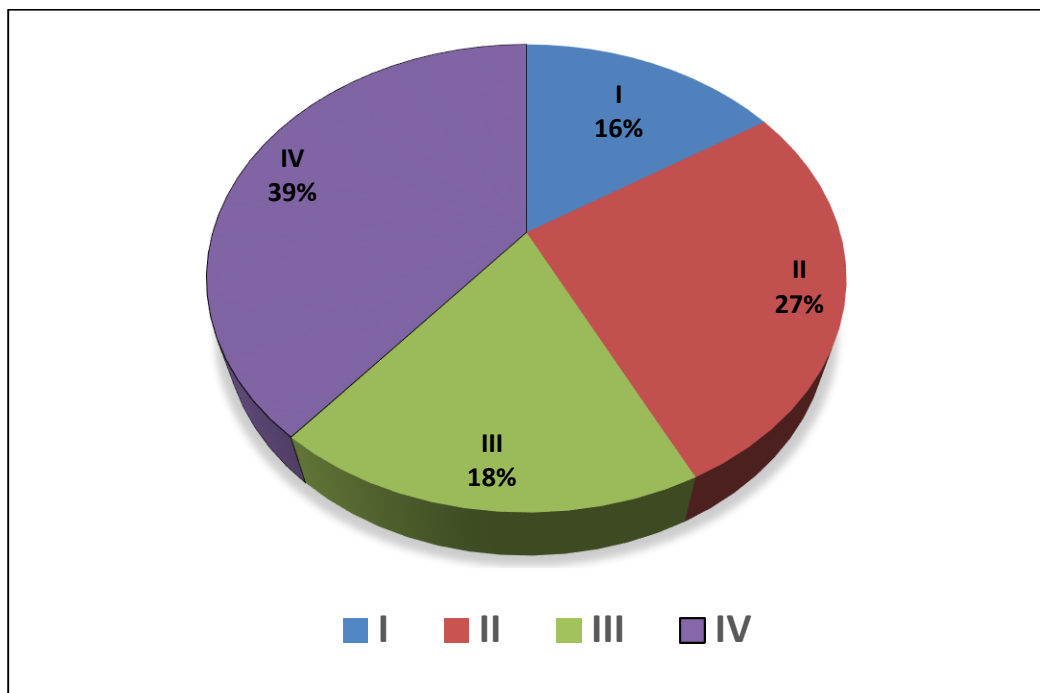
Graphique 12. Répartition selon la présence d'une infiltration médullaire.

6. Classification et stadification :

6.1 Classification Ann Arbor :

A l'issue des bilans d'extension radiologiques, et scanographiques réalisés ; on a pu stadifier nos malades comme suite :

- Le stade I a été retenu pour 13 cas, soit 15.85 %.
- Le stade II a été retenu pour 22 cas, soit 26.82 %.
- Le stade III a été retenu pour 15 cas, soit 18,29%.
- Le stade IV a été retenu pour 32cas, soit 39,02%.



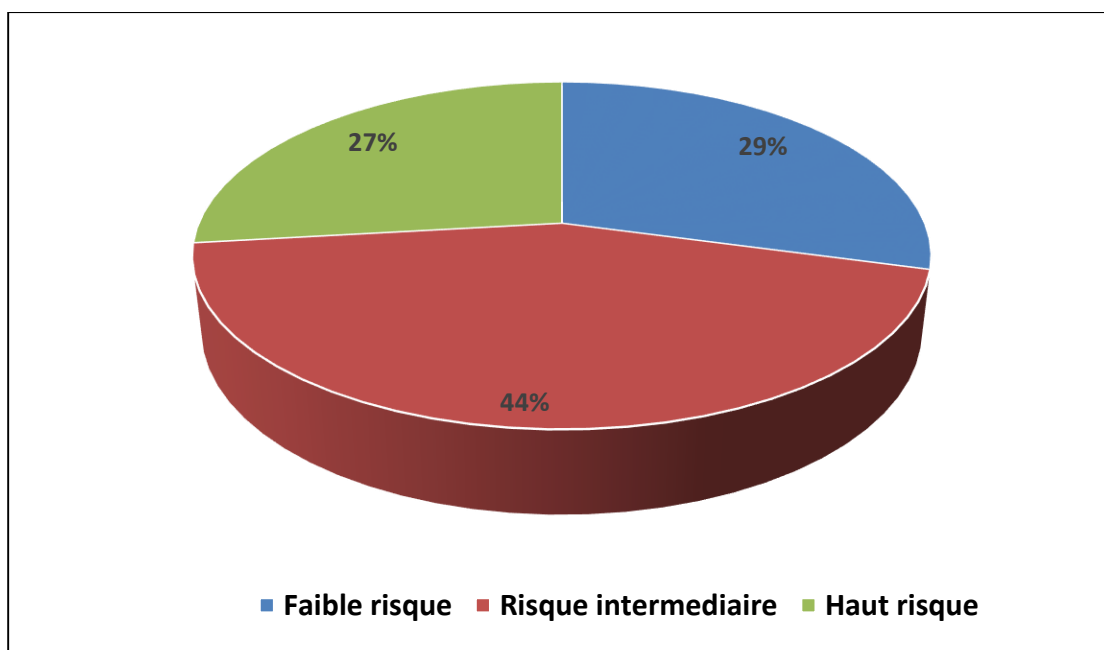
Graphique 13. Répartition des malades selon le stade D'Ann Arbor.

6.2 Les scores pronostiques :

Afin d'évaluer le pronostic évolutif de nos patients plusieurs score pronostic ont été adoptés selon le type histologique notamment :

- IPI pour les lymphomes à grandes cellules B, les lymphomes de la zone marginales et les lymphomes à cellules T.
- FLIPI pour les lymphomes folliculaires.
- M-IPI pour les lymphomes du manteau.

Dans notre série 24 patients avaient un pronostic favorable, 36 était de groupe intermédiaire alors que 22 avaient un pronostic défavorable.



Graphique 14. Répartition des malades selon le groupe de risque.

7. La prise en charge thérapeutique :

Les malades de notre série ont été traités par différents protocoles selon le type histologique, le terrain et les stades d'évolution.

7.1 Les lymphomes à grandes cellules B :

La grande majorité ont été mis sous le protocole R-CHOP soit 38 malades.

Ainsi, un seul patient a été mis sous protocole RMPV (un patient avec un lymphome cérébral primitif).

7.2 Les lymphomes de manteau :

Chez ces patients, 4 malades ont été mis sous le protocole RCHOP qui a été associé au protocole RDHAP chez un patient.

Par ailleurs, 3 patients ont reçu le protocole RDHAOX.

4 patients ont bénéficié d'une intensification thérapeutique par BEAM avec support de cellules souches.

7.3 Les lymphomes médiastinaux :

Tous les patients qui avaient un lymphome médiastinal ont été mis sous R-DAEPOCH.

7.4 Les lymphomes de Burkitt :

7 patients ayant les lymphomes de Burkitt ont été traités par le protocole LMBA02, et 2 patients par un protocole R-DAEPOCH.

7.5 Les lymphomes folliculaires :

On avait un patient traité par le protocole R-CHOP.

7.6 Les lymphomes de la zone marginale :

Les patients de cette série (7 patients) ont été mis sous le protocole RCHOP.

7.7 Les lymphomes T NOS :

Pour les lymphomes de type NOS, 4 patients ont été mis sous le protocole CHOEP et 1 seul patient a reçu le protocole COP.

7.8 Les lymphomes T/NK nasales :

Tous ces patients (3 patients) ont reçu le protocole SMILE.

8. La survie :

8.1.1 La survie sans progression :

La survie sans progression après un suivi médian de 50 mois est estimée à :

- 59% pour les lymphomes à grandes cellules B.
- 77% pour les lymphomes de Burkitt.
- 80% pour les lymphomes médiastinaux.
- 62% pour les lymphomes à cellules de manteau.
- 71 % pour Les lymphomes de la zone marginale.
- 23 % pour Les lymphomes à cellules T.

8.1.2 La survie globale :

La survie globale sur un suivi médian de 50 mois était de :

- 67% pour les lymphomes à grandes cellules B.
- 77% pour les lymphomes de Burkitt.
- 80% pour les lymphomes médiastinaux.
- 50% pour les lymphomes à cellules de manteau.
- 85% pour les lymphomes de la zone marginale.
- 15 % pour les lymphomes à cellules T.

IV. DISCUSSION :

1. Epidémiologie :

1.1 Incidence et fréquence :

Les LNH sont les hémopathies malignes les plus fréquentes, dans presque tous les pays du monde, ils occupent le onzième classement parmi les cancers les plus diagnostiqués au monde.

Une augmentation constante et inquiétante des taux d'incidence des lymphomes non hodgkiniens a été observée :

Selon les dernières données de GLOBOCAN(GLOBAL CANCER OBSERVATORY), environ 509 600 nouveaux cas de LNH ont été diagnostiqués dans le monde en 2018, représentant 2,8 % des diagnostics des cancers(24). En 2020 , 544 352 nouveaux cas ont été diagnostiqués ce qui fait une augmentation d'incidence estimée à 3% dans 2ans .(25)

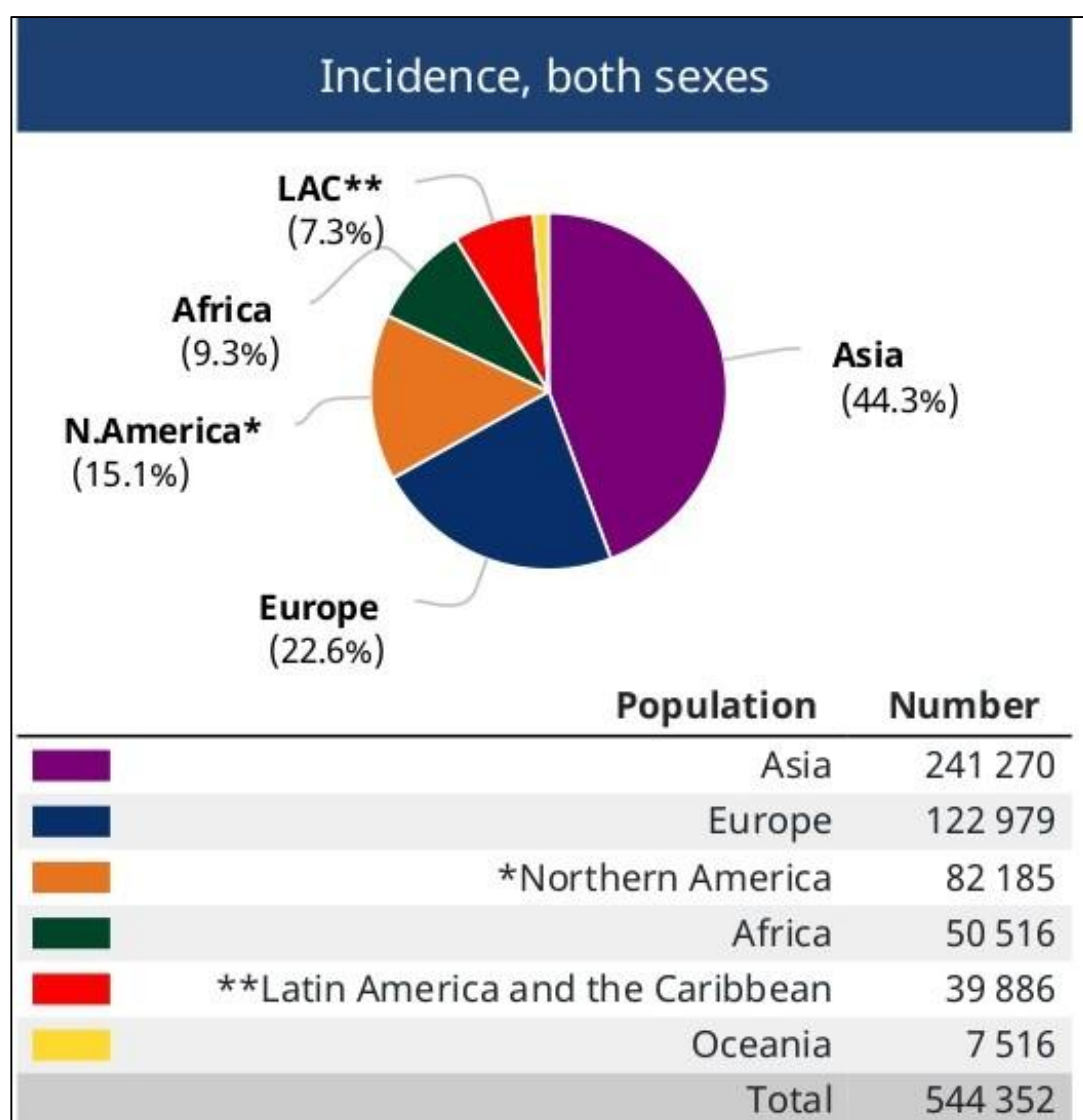


Figure 5: Incidence mondiale des lymphomes non hodgkiniens selon les données de Globocan 2020. (25)

Au Maroc, en 2020, les LNH représentaient 4.1% des cancers diagnostiqués avec 2 436 nouveaux cas enregistrés cette année, le classant par conséquent le 4^{ème} cancer sur l'échelle nationale.(25)

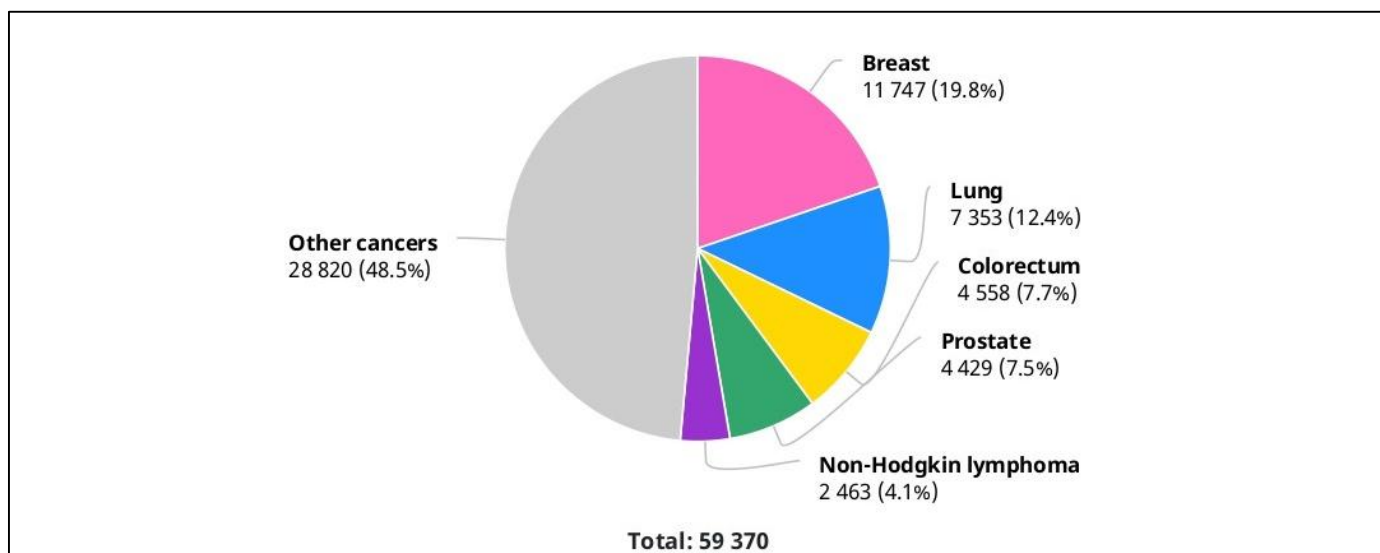


Figure 6:L'incidence des différents cancers au Maroc selon les données de GLOBOCAN2020. (25)

Selon Le Registre Hospitalier des Cancers du CHU Hassan II de Fès , Le LNH a été classé le 5^{ème} cancer le plus enregistrés en 2017 avec une incidence de 114 cas (soit 3.96 % des cas enregistrés) .(26)

1.2 Le sexe :

Sur l'échelle internationale, les taux d'incidence étaient plus élevés chez les hommes que chez les femmes, avec des sex-ratios variant de 1,1 à 1,8 en fonction des régions et estimé à 1.3 au Nord d'Afrique en 2018 (tableau 3). (27)

Tableau 3: Incidence des lymphomes non hodgkiniens selon la région et le sexe. (27)

	Males		Femals		M:F ^a
	Cases	ASR	Cases	ASR	
World	284,713	6.7	224,877	4.7	1.4
Africa					
Eastern Africa	8,489	5.7	6,758	4.1	1.4
Middle Africa	1,848	3.2	1,609	2.8	1.1
Northern Africa	9,136	8.9	7,297	6.8	1.3
Southern Africa	2,047	7.3	1,981	5.8	1.3
Western Africa	5,512	5.0	3,910	3.2	1.6
Americas					
Northern America	44,838	14.8	36,523	10.4	1.4
Caribbean	1,417	5.7	1,265	4.6	1.2
Central America	3,908	4.6	3,147	3.4	1.4
South America	16,529	7.2	13,144	4.8	1.5
Asia					
Eastern Asia	68,990	5.5	57,274	4.3	1.3
South-Eastern Asia	19,716	6.2	13,334	3.8	1.6
South Central Asia	27,052	3.0	16,572	1.8	1.7
Western Asia	8,462	7.1	6,295	5.1	1.4
Europe					
Eastern Europe	11,628	5.9	12,179	4.4	1.3
Northern Europe	12,989	13.5	10,711	9.7	1.4
Southern Europe	14,143	10.0	12,187	7.4	1.4
Western Europe	23,627	12.5	17,654	7.9	1.6
Oceania					
Australia/New Zealand	4,030	16.4	2,815	10.4	1.6

Au niveau de la région de Fès, le LNH a été découvert chez 65 hommes soit 57.02% et chez 49 femmes soit 42.98% des cas avec un sexe ratio estimé à 1.3.

De même dans la région Grand Casablanca et la région de Rabat, une prédominance masculine a été nettement objectivée avec des sexe ratios estimés à 1.5 et 1.3 respectivement(28)(29).

Dans notre série le sexe ratio était de 2.57 qui est peut-être expliqué par le fait que la population militaire est constituée majoritairement d'homme.

1.3 L'âge :

L'âge moyen d'incidence des LNH est estimé à 67 ans dont 57% sont âgés de plus de 65 ans(30).

Le taux d'incidence le plus élevé a été observé dans le groupe d'âge des plus de 80 ans en 2019, d'ailleurs, le taux d'incidence chez tous les tranches d'âges est en augmentation marquée dans la période s'étalant de 1990 à 2019.(31)

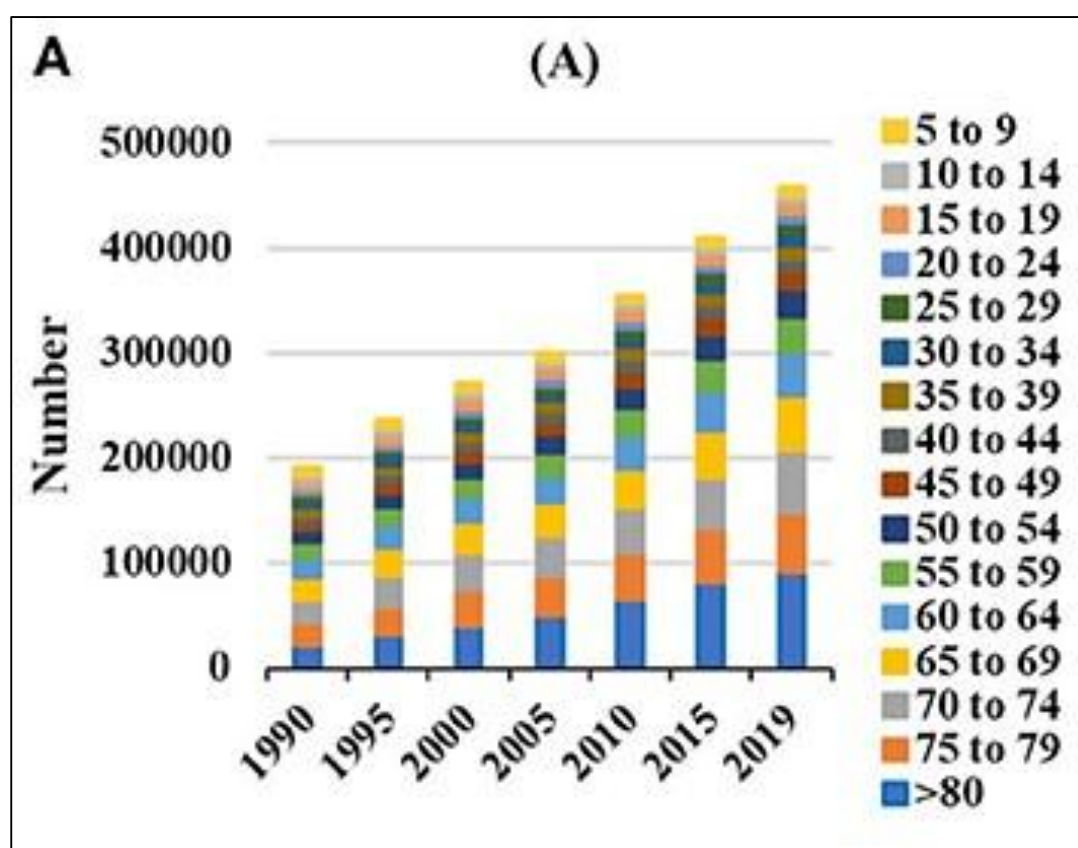


Figure 7: Incidence mondiale des lymphomes non hodgkiniens selon les groupes d'âges entre 1990 et 2019(31).

Selon le registre nationale de la région de Fes , la tranche d'âge la plus dominante était entre 59 à 64 ans avec un pourcentage de 14.04% suivie de celle entre 64 et 69 ans avec un pourcentage de 12,28 %(26).

▲	Classe d'âge	Nouveaux Cas	Pourcentage
	]0-4]	1	0.88
	]04-09]	5	4.39
	]09-14]	1	0.88
	]14-19]	2	1.75
	]19-24]	4	3.51
	]24-29]	3	2.63
	]29-34]	2	1.75
	]34-39]	7	6.14
	]39-44]	7	6.14
	]44-49]	4	3.51
	]49-54]	12	10.53
	]54-59]	11	9.65
	]59-64]	16	14.04
	]64-69]	14	12.28
	]69-74]	9	7.89
	]74-79]	5	4.39
	]79-84]	7	6.14
	]84-89]	3	2.63
	]89-98]	1	0.88

Figure 8: Incidence des lymphomes non hodgkiniens selon les groupes d'âges selon le registre de CHU HASSAN II Fès (26).

D'après le registre nationale de la région de Casablanca , L'analyse du nombre de cas selon l'âge a permis de noter que les plus grands effectifs de ce type de cancer ont été enregistrés chez les patients les plus âgés (sujets de 75 ans et plus)(29).

Selon le registre national de Rabat, l'âge moyen est estimé à 57.5 ,avec un pic d'incidence chez la tranche d'âge entre 55 et 74 ans(28).

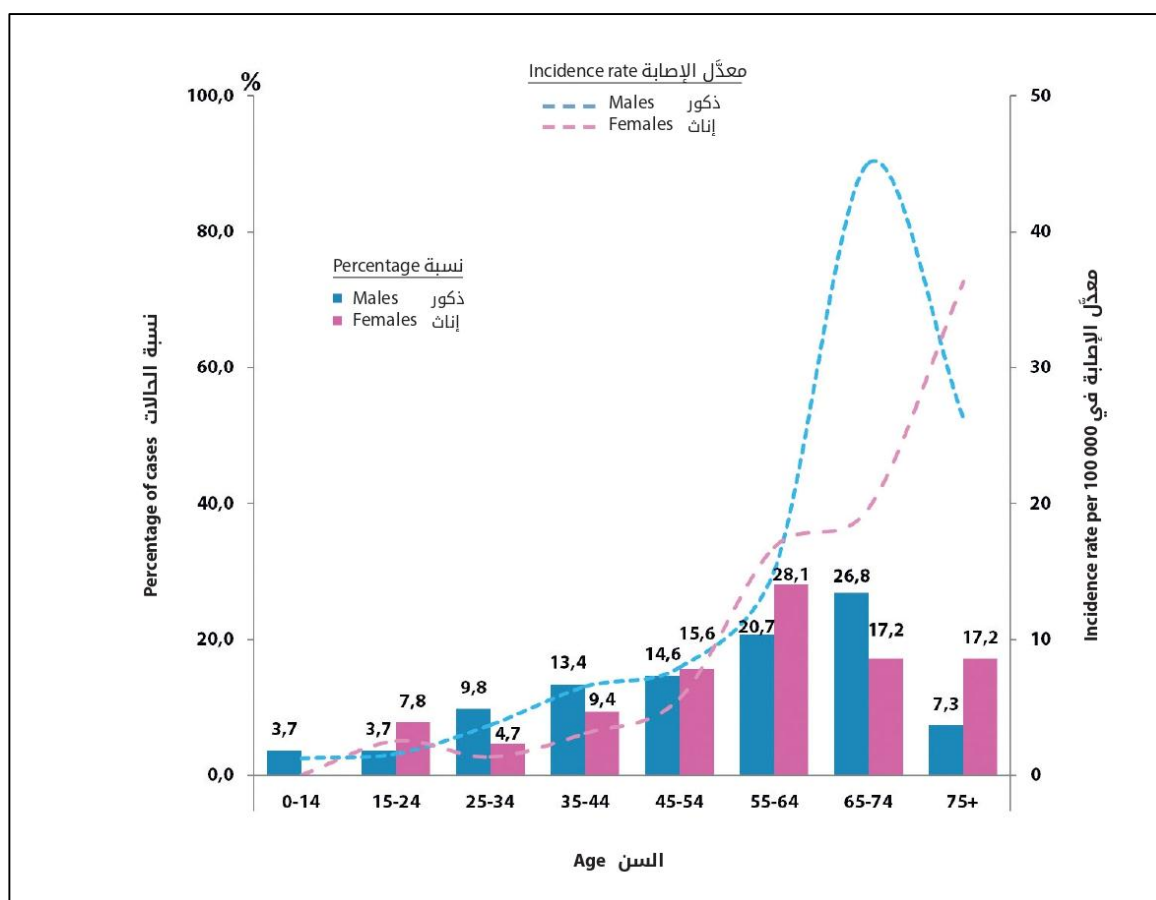


Figure 9: Répartition des lymphomes non hodgkiniens selon la tranche d'âge et le sexe selon le registre régional de RABAT (28).

1.4 La mortalité :

On estime que 248 700 décès dans le monde ont été liés au LNH en 2018 représentant 2,6 % de l'ensemble de la mortalité oncologique. Les hommes avaient un risque cumulé de 0,33 % de mortalité par LNH, tandis que le risque pour les femmes a été estimé à 0,21 %.

L'âge moyen du décès était de 76 ans, avec 78,5% des décès survenus chez les personnes de plus de 65 ans(30).

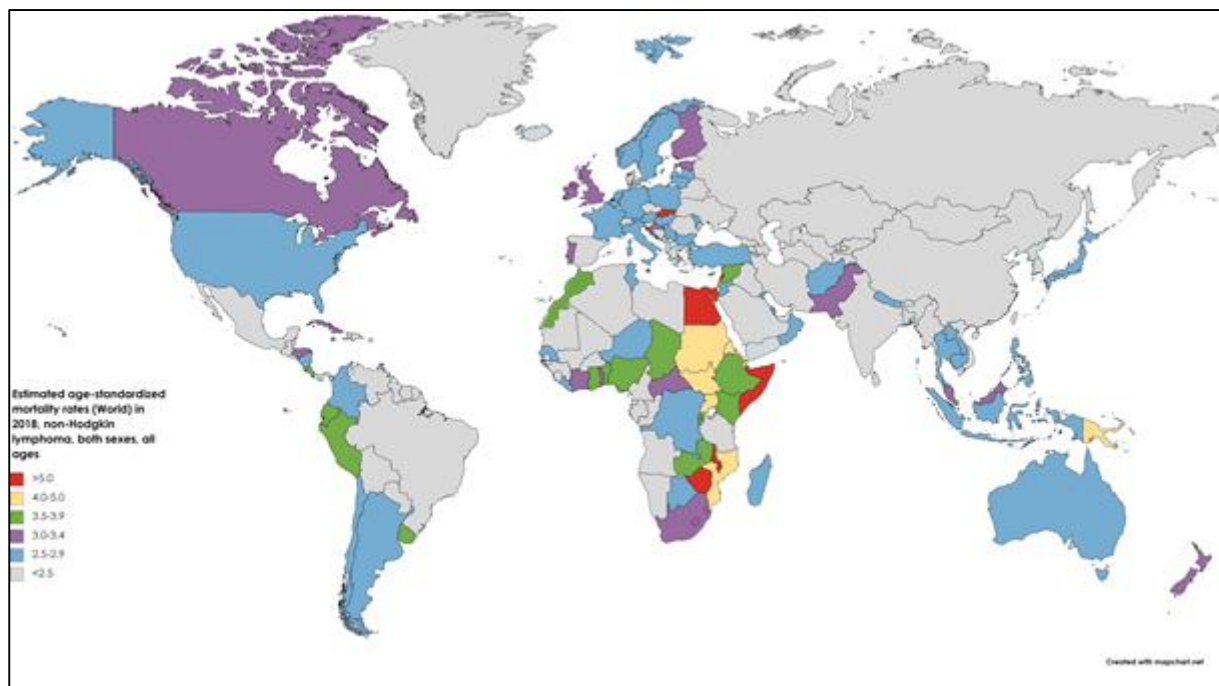


Figure 10: Répartition des mortalités suite au LNH sur le plan mondial en 2018(30).

La mortalité aux États-Unis était estimée à 19 900 en 2020, représentant 3,3% de tous les décès par cancer (ce qui fait du LNH la sixième cause de mortalité oncologique)(30).

La mortalité signalée la plus récente était de 5,1/100 000 en 2018, contre un pic de 8,9/100 000 en 1997. Le taux de mortalité chez les hommes était de 7,0/100 000, significativement plus élevé que les 4,1 /100 000 rapportés chez les femmes(32).

Au Maroc, 1448 décès sont liés au LNH en 2018 soit 5.3 % des décès oncologiques (cinquième cause de décès par cancer) (figure : 11).

Figure 11: Taux de mortalités liés au cancer au Maroc selon Globocan 2020 (25).

Cancer	Numbers	Rank	(%)	Cum Risk
Lung	6551	1	18.6	2.01
Breast	3695	2	10.5	1.86
Stomach	2016	3	5.7	0.56
Prostate	1875	4	5.3	0.53
Non-Hodgkin lymphoma	1448	5	4.1	0.36
Colon	1386	6	3.9	0.37
Brain, central nervous system	1347	7	3.8	0.37
Bladder	1268	8	3.6	0.33
Liver	1251	9	3.5	0.34
Leukemia	1232	10	3.5	0.28

2. Les facteurs de risque :

2.1 Les facteurs liés au mode de vie :

Au cours des dernières années des énormes efforts ont été fournis pour comprendre les facteurs de risque en relation avec l'augmentation du taux d'incidence de LNH, en particulier ceux liés à l'environnement et au mode de vie.

2.2 Le tabagisme :

Bien que la majorité des études épidémiologiques ne soutiennent pas une association majeure entre le tabagisme et le LNH global (33)(34), plusieurs études qui ont examiné le risque de sous-types de LNH suggèrent que le tabagisme peut augmenter le risque de lymphome folliculaire (LF)(35)(36). La plus large étude qui a examiné une association des lymphomes est une analyse réalisée par InterLymph (International Lymphoma Epidemiology Consortium) qui a regroupé 6 594 cas et 8 892 témoins, et qui a signalé un risque accru de lymphome folliculaire chez les fumeurs actuels (OR 1,31, IC à 95 % 1,12-1,52), avec un risque de 45 % chez les grands fumeurs (fig.12).

Une association avec le tabagisme et le lymphome folliculaire en particulier peut être biologiquement possible , car un tabagisme important a été observé dans certaines études comme de facteurs de risque de LNH associé aux translocations t(14;18), qui sont caractéristiques des lymphomes folliculaires et qui sont présentes dans jusqu'à 90 % des cas(37).

2.3 La consommation d'alcool :

Un certain nombre d'études ont examiné les associations entre la consommation d'alcool et le risque de LNH, certaines suggèrent que la consommation d'alcool peut être protectrice contre le LNH (33).

De grandes études internationales ont remarqué une réduction globale de l'incidence des LNHs associée à la consommation d'alcool (figure12) :

- Une étude InterLymph qui comprenait 6 492 cas de LNH et 8 683 témoins a signalé une réduction médiocre du risque de LNH chez les buveurs.(OR 0,83, IC à 95 % 0,76–0,89) mais pas de relation dose–réponse claire(38).
- Une autre étude EpiLymph incluant 1 742cas et 2 465 témoins a signalé également un effet protecteur (OR 0,76, IC à 95 % 0,62–0,93)(39).
- Plus récemment, une revue systématique sur 29 études qui inclut 18 759 cas de LNH a montré une réduction globale du risque de LNH pour les buveurs par rapport aux non–buveurs (RR 0,85, IC à 95 %0,79–0,91)(40).

Reference, consortium	Total cases	Total controls	Exposure	Exposure metric	Overall NHL (OR, 95% CI)	Diffuse (OR, 95% CI)	FL (OR, 95% CI)	CLL/SLL (OR, 95% CI)
Morton et al., InterLymph	6594	8892	Smoking	Ever smoker	1.07 (1.00–1.15)	1.09 (0.99–1.20)	1.15 (1.02–1.29)	1.01 (0.86–1.18)
				≥31 cigs/day	1.07 (0.93–1.23)	1.13 (0.92–1.38)	0.95 (0.73–1.23)	0.82 (0.59–1.14)
				≥36 years	1.16 (1.05–1.28)	1.13 (0.97–1.31)	1.28 (1.08–1.53)	1.16 (0.95–1.42)
				≥36 pack-yrs	1.21 (1.09–1.34)	1.24 (1.06–1.44)	1.30 (1.08–1.56)	1.11 (0.89–1.38)
Besson et al., Epilymph	1742	2465	Smoking	Ever smoker	1.06 (0.92–1.21)	0.88 (0.72–1.09)	1.16 (0.87–1.56)	1.08 (0.83–1.39)
				≥20 cigs/day	1.05 (0.88–1.26)	0.95 (0.72–1.24)	1.21 (0.83–1.78)	0.89 (0.64–1.22)
				>32 years	1.15 (0.96–1.39)	0.91 (0.68–1.22)	1.39 (0.94–2.06)	1.10 (0.81–1.50)
				≥27 pack-yrs	1.13 (0.94–1.37)	1.04 (0.78–1.38)	1.21 (0.81–1.82)	1.01 (0.73–1.39)
Morton et al., InterLymph	6492	8683	Alcohol	Ever drinker	0.83 (0.76–0.89)	0.75 (0.66–0.84)	0.84 (0.73–0.97)	0.94 (0.79–1.13)
				≥28 servings/week	0.87 (0.76–0.99)	0.73 (0.60–0.90)	0.82 (0.63–1.07)	1.16 (0.88–1.52)
				≥401 kg lifetime consumption	0.80 (0.68–0.95)			
				≥41 years	0.81 (0.69–0.95)	0.67 (0.53–0.85)	0.84 (0.63–1.12)	0.81 (0.58–1.15)
Besson et al., Epilymph	1742	2465	Alcohol	Ever regular drinker	0.99 (0.84–1.18)	0.89 (0.69–1.15)	0.96 (0.65–1.44)	1.18 (0.87–1.59)
				>730 grams per month	0.90 (0.71–1.15)	0.74 (0.51–1.07)	1.15 (0.67–1.99)	0.94 (0.62–1.41)
				≥378 kg lifetime consumption	0.99 (0.78–1.26)	0.82 (0.57–1.19)	1.12 (0.63–2.00)	1.04 (0.69–1.55)
				> 42 years duration	0.88 (0.68–1.12)	0.68 (0.46–1.02)	1.20 (0.67–2.16)	1.06 (0.73–1.55)

Figure 12: Les études des associations entre LNH et l'exposition au tabac et la consommation d'alcool (38), (39), (40), (41).

2.4 L'exposition solaire :

Plusieurs sources de données ont émergé suggérant que l'exposition aux rayons ultraviolets (UV) peut être associée au risque de LNH.

En plus des augmentations parallèles de l'incidence du LNH et du mélanome cutané aux États-Unis depuis les années 1980, plusieurs études ont rapporté un risque accru de LNH associé à un cancer cutané antérieur, y compris le mélanome, suggérant la possibilité d'un facteur de risque commun.(42)(43)

Deuxièmement, l'un des taux d'incidence de LNH les plus élevés au monde se trouve en Australie, qui a une forte exposition aux UV et également l'un des taux de mélanome les plus élevés au monde.

De plus, des preuves expérimentales ont démontré que le rayonnement UV à des niveaux élevés peut supprimer la réponse immunitaire et diminuent les niveaux de bêta-carotène, qui a des propriétés immunostimulantes qui peut améliorer le fonctionnement des lymphocytes(44)(45).

2.5 L'alimentation :

Le rôle de l'apport alimentaire et du risque de LNH a été évalué dans plusieurs études. Certaines études ont trouvé des associations positives avec la consommation de la viande(46)(47), en particulier la viande rouge (48)(49).

Parmi les macronutriments, un apport plus élevé en graisses alimentaires a été associé au LNH, y compris les graisses totales, saturées et animales (50)(51).

Deux grandes études de cohorte aux États-Unis, ont signalé un risque accru de LNH pour des niveaux plus élevés de graisses animales (RR 2,00, IC à 95 % 1,21–3,30), de graisses saturées (RR 1,69, IC à 95 % 1,07–2,67), gras monoinsaturés (RR 1,90, IC à 95 % 1,18–3,04) et gras transinsaturés (RR 2,4, IC à 95% 1,3–4,6)(52)(53).

Au Maroc, les graisses sont consommées sous différentes formes en particulier le « smen ». Ce dernier est le résultat de la fermentation du beurre et contient de l'acide butyrique. Il est considéré comme un puissant réactivateur in vitro du virus d'Epstein Barr. Il a été montré aussi que le poivre noir, utilisé de manière fréquente dans la cuisine maghrébine, contient des amines qui réagissent avec le nitrite de sodium pour former des nitrosamines qui sont des puissants activateurs du virus d'Epstein Barr, Ce dernier est associé à de nombreux lymphomes malins non hodgkiniens(54)(55)(56).

3. Les infections :

3.1 Les infections virales :

3.1.1 Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) :

Depuis 1996, date de l'introduction des trithérapies antirétrovirales, l'incidence des lymphomes non hodgkiniens (LNH) est en diminution.

L'étude française OncoVIH a mis en évidence que les LNH représentent le premier cancer chez les patients infectés par le VIH (21,5 %).(57)

L'incidence des LNH chez les patients VIH est estimée entre 120 et 150 cas/an en France, soit 2,8 cas pour 1 000 personnes par an, c'est-à-dire un risque 100 fois supérieur à celui de la population générale(58)(59).

3.1.2 Epstein Barr virus(EBV) :

L'EBV, également connu sous le nom de HHV-4, est fortement associé au lymphome de Burkitt endémique.

Dans des études en Égypte et au Brésil, 87 % des patients atteints de lymphome de Burkitt se sont avérés positifs pour l'EBV.

L' EBV augmente par ailleurs le risque de la translocation Myc du chromosome 8 vers un locus d'immunoglobuline sur le chromosome 14, rendant cet oncogène constitutivement actif (60).

3.1.3 L'hépatite C :

Depuis 1994, de nombreuses études épidémiologiques ont étudié l'association entre la survenue de lymphomes non hodgkiniens et l'infection par le virus de l'hépatite C : La plupart des études ont été réalisées en Italie et retrouvent une prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C comprise entre 10 et 40% parmi les patients atteints de LNH contre 1à7% chez la population témoins(61)(62)(63). Toutefois, d'importantes discordances apparaissent dans la littérature surtout en France et aux Etats-Unis (64).

Ces associations ont tendance à être signalées dans des zones géographiques à forte séroprévalence du VHC comme l'Italie et le Japon, alors qu'aucune association n'a été notée principalement dans les études du nord de l'Europe, du nord des États-Unis ou du Canada où la séroprévalence du VHC est faible(65).

3.1.4 Virus lymphotrophique des cellules T humaines (HTLV-1) :

HTLV-1 est un rétrovirus humain responsable d'une infection latente des cellules T helper activées.

L'infection par le HTLV-1est fortement liée à la leucémie/lymphome T de l'adulte dans les Caraïbes et au Japon, où l'infection est endémique(66) . Le risque cumulé à vie chez les personnes infectées est estimé à environ 5 % (67), suggérant un processus en plusieurs étapes de transformation des lymphocytes T et l'implication de facteurs pathogéniques supplémentaires (68).

Un parvovirus de type HTLV-1 a été détecté chez certains patients atteints de mycosis fongoïde, bien que les résultats aient été incohérents.

3.2 Les infections bactériennes

3.2.1 L'Helicobacter pylori :

L'H. pylori est un agent causal du MALT gastrique ; plusieurs études ont rapporté une augmentation du risque des lymphomes du MALT gastrique chez les patients ayant une gastrite chronique à HP(69).

En effet, l'infection à H. pylori est présente dans presque 90 % des cas et son éradication aboutit dans 80 % des cas à la régression des lésions tumorales et de la prolifération clonale dans les stades les très localisés (70).

3.2.2 Campylobacter jejuni : Agent du MALT intestinal

3.2.3 Chlamydia psittaci : Agent du MALT des glandes lacrymales

3.3 Les pathologies associées :

3.3.1 Les maladies auto-immunes :

Le lien entre maladie auto-immune et cancer n'est pas fortuit. Une pathologie auto-immune peut ainsi représenter le starter pour le développement ultérieur d'une pathologie lymphomateuse. Le chef de file de cette relation est le syndrome de Gougerot-Sjögren, avec un risque relatif de lymphome évalué jusqu'à 44.

Il existe également un risque de lymphome au cours du lupus (risque relatif de 4,5) et de la polyarthrite rhumatoïde, mais qui apparaît moindre, avec un risque relatif d'environ de 2 à 3 dans les études les plus récentes(71).

Par ailleurs , une incidence remarquable de lymphomes gastro-intestinaux a été observée chez les patients atteints de maladie cœliaque et de maladies intestinales inflammatoires, en particulier la maladie de Crohn (72).

3.3.2 L'immunodépression :

Les états congénitaux et acquis d'immunosuppression sont les facteurs le plus puissants connus pour augmenter le risque de LNH (73).

Ces conditions comprennent l'ataxie-télangiectasie, le syndrome de Wiskott-Aldrich, Hypogammaglobulinémie commune d'expression variable, le syndrome lymphoprolifératif lié à l'X et Le déficit immunitaire combiné sévère(74). Le virus d'Epstein-Barr(EBV) semble être un cofacteur important.

Les états d'immunodéficience acquise tels que l'infection par le VIH sont associés à un risque de 75 à 100 fois plus élevé de LNH par rapport à la population générale.(75)

Les patients qui sont traités avec des médicaments immunosuppresseurs après une greffe d'organe solide ou une greffe de cellules souches hématopoïétiques courent un risque considérablement accru (30 à 50 fois) de LNH en particulier pendant la première année après la greffe . Le risque variait considérablement d'un sous-type à l'autre et semblait nettement élevé pour le LGCB, le lymphome de la zone marginale, le lymphome lymphoplasmocytaire et le lymphome à cellules NK/T(76)(77).

3.4 Les facteurs génétiques :

Les antécédents familiaux de néoplasie hématologique ont été impliqués comme facteur de risque dans tous les sous-types de LNH. Dans les méta-analyses spécifiques au sous-type entreprises par InterLymph, les antécédents familiaux au premier degré étaient associés à un OR de 1,95 dans le LGCB (78), un OR de 1,99 en LF(79) , un OR de 1,99 dans LCM(80), OU de 1,90 en LZM(81), et un OR de 1,92 dans LCT(82).

Enfin, certaines études rapportent que des translocations chromosomiques ont été observées dans 90% de cas de LNH. Ainsi, certains lymphomes sont caractérisés par une anomalie génétique particulière (83)(84) :

- Le lymphome anaplasique à grandes cellules est caractérisé par une translocation $t(2;5)(p23;q35)$,
- Les lymphomes B présentent trois types de translocations récurrentes : $t(8;14)(q24;q32)$ pour le Lymphome de Burkitt, $t(14;18)(q32;q21)$ dans les Lymphomes folliculaires et $t(11;14)(q23;q32)$ dans le Lymphome du manteau ; il y a également une délétion fréquemment observée dans les lymphomes lymphocytaires qui est accompagnée d'une trisomie 12, la $del(14)(q23;q32)$.

4. Présentation Clinique :

En raison de l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules lymphoïdes et de leur répartition anatomique ubiquitaire, ces affections peuvent se développer au sein de n'importe quel organe, voire tissu de l'organisme. Il n'existe donc pas de présentation clinique type ou spécifique(1).

4.1 Le syndrome tumoral :

Les LNH se révèle dans la majorité des cas par un syndrome tumoral ; Il peut s'agir d'adénopathies superficielles ou profondes, splénomégalie, hépatomégalie ou de masse tumorale palpable développée aux dépens d'un organe intra-abdominal, des orbites, de la sphère ORL (amygdales, cavum).

Des signes indirects d'atteinte organique peuvent être aussi un mode de révélation : épanchement des séreuses, signes neurologiques, douleurs osseuses. Parfois il peut s'agir d'une infiltration cutanée.

Le signe le plus fréquent est l'existence d'adénopathie périphérique, souvent multiples. Toutes les aires ganglionnaires peuvent être atteintes mais les adénopathies cervicales sont les plus fréquentes (85).

4.2 Les signes généraux :

Les signes généraux sont à considérer également, en raison de leur impact sur la classification clinique et le pronostic de la maladie.

Ces symptômes signent l'évolutivité du lymphome. Ils regroupent :une altération de l'état général avec asthénie, anorexie, amaigrissement (>10 du poids corporel en 6 mois) (86), une fièvre au long cours dehors d'une infection concomitante et évoluant depuis plus d'une semaine et des sueurs nocturnes profuses mouillant le linge (87).

4.3 Les manifestations digestives :

La présence de signes digestives peut être révélatrice des LNH notamment de localisation gastrique.

En effet, La localisation gastrique est la plus fréquente des formes extra ganglionnaires (46%), elle est le plus souvent rencontrée suivie par les atteintes ORL et cutanée (88). La présentation clinique consiste, le plus souvent (près de 90 % des cas), en des douleurs épigastriques pseudo-ulcéreuses ou atypiques. Plus rarement, une anémie, voire une hémorragie digestive peut révéler la maladie (89).

4.4 Les manifestations ORL :

La région de la tête et du cou est fréquemment impliquée en tant que site extra ganglionnaire dans le LNH, affectant 11 à 33 % des patients (90), environ 30 % des LNH présentent des manifestations extra nodales hétérogènes, telles que dans les principales glandes salivaires, les sinus paranasaux, la mandibule, le maxillaire et l'anneau de Waldeyer (en grande partie dépendant et souvent caractéristiques du sous-type spécifique de LNH)(91)(92).

4.5 Le syndrome cave supérieur :

Le syndrome cave supérieur peut être également un mode de découverte des lymphomes en particulier les lymphomes médiastinaux. Les signes révélateurs peuvent associer un œdème « en pèlerine », une turgescence des veines jugulaires, des circulations veineuses collatérales thoraciques, une orthopnée voire une toux(93).

4.6 Les manifestations osseuses :

Les localisations osseuses des lymphomes non Hodgkiniens sont rares. Il peut s'agir de localisations osseuses d'un lymphome systémique, ou d'un lymphome osseux primitif(94).

Les manifestations osseuses surviennent le plus souvent au cours d'un lymphome connu, mais dans environ 25 % des cas, elles sont présentes lors du diagnostic de la maladie (95).

L'atteinte osseuse se manifeste par des douleurs osseuses quasi-constantes et le plus souvent inflammatoires, associées parfois à une tuméfaction palpable en cas de localisation superficielle.

Une fracture pathologique peut parfois révéler la localisation osseuse du lymphome(96).

4.7 Les manifestations neurologiques :

Les manifestations neurologiques des LNH sont nombreuses, Elles peuvent être suite à une atteinte directe du système nerveux par envahissement de la néoplasie comme dans le cas des lymphomes primitive du système nerveux centrales ou par infiltrations tumorales des nerfs périphériques et des nerfs crâniens, ou suite à des complications indirectes de la pathologie (Infectieuses, vasculaires, paranéoplasiques et iatrogènes et métaboliques).

Un lymphome cérébral peut se manifester par un syndrome d'hypertension intracrânienne, des troubles cognitifs ou un déficit focal, ou encore par des crises d'épilepsie, qui restent cependant rares en raison de la localisation habituellement profonde des lymphomes cérébraux(97). Cependant, les symptômes peuvent être variés et aspécifiques selon la localisation du lymphome : une baisse de l'acuité visuelle indolore uni- ou bilatérale peut ainsi être associée en cas d'atteinte oculaire. Certaines manifestations peuvent être évocatrices, comme l'hyperventilation neurogène centrale(98) ou les atteintes de l'axe hypothalamo-hypophysaire tels que le diabète insipide (99).

L'atteinte du système nerveux périphérique est rare au cours des lymphomes mais présente une grande hétérogénéité. En effet, tous les types de neuropathies peuvent être observés : À côté des neuropathies induites par les traitements du lymphome, il existe des neuropathies plus spécifiquement liées à l'activité du lymphome, comme les neuropathies infiltratives tumorales, ou les neuropathies secondaires aux perturbations immunitaires occasionnées par le lymphome (100).

La présentation clinique est très variée regroupant des névralgies suivant les territoires des nerfs atteints, troubles sensitifs ou un déficit moteur (101).

4.8 Les manifestations dermatologiques :

Les manifestations dermatologiques s'observent principalement au cours des lymphomes de localisations cutanées, en effet, Ils représentent par ordre de fréquence le troisième type de lymphomes après les lymphomes hématologiques et digestifs.

Les signes cliniques sont variables selon le type et le stade du lymphome, Ils sont à type de : prurit, plaques érythémato-squameuses avec ou sans infiltration, papules, pustules, nodules, érythrodermie(102).

5. Le diagnostic positif :

Le diagnostic de lymphome malin non hodgkinien est principalement histologique et repose sur la réalisation de prélèvements biopsiques (biopsie-exérèse ganglionnaire et/ou biopsie tissulaire) (1). Les études morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires permettent de poser le diagnostic de certitude de LNH en le situant dans la classification requise.

5.1 Histologie :

La classification des lymphomes non hodgkiniens évolue continuellement, ce qui lui-même reflétant l'émergence continue de nouvelles connaissances sur la base biologique et les concepts de cellule d'origine.

La classification OMS 2017 est la classification actuellement suivie comme système qui essentiellement intègre la morphologie, l'immunophénotype, le génotype et la cytogénétique pour définir les différentes entités des LNH.

Il existe plus de 60 sous-types distincts de néoplasmes à cellules lymphoïdes répertoriés dans la classification actuelle de l'OMS.

Dans ce chapitre on va s'intéresser au profil histologique des entités les plus représentées dans notre étude.

5.2 Les Lymphomes à grandes cellules B :

Les lymphomes diffus à grandes cellules B représentent la variété la plus fréquente des lymphomes de l'adulte, soit près de 40 % des lymphomes B non hodgkiniens. L'âge médian de survenue est de 60 ans, mais ces tumeurs peuvent aussi s'observer chez l'enfant. La majorité des patients se présente avec une volumineuse masse de croissance rapide et de localisation ganglionnaire ou extra ganglionnaire (40 % des cas). Ces lymphomes sont agressifs, mais potentiellement curables avec les chimiothérapies actuelles.

Ils sont définis par deux critères histopathologiques : d'une part, l'architecture diffuse de la population tumorale et d'autre part la grande taille des cellules tumorales qui sont des cellules lymphoïdes matures de phénotype B.

Le groupe des LGCB comporte de nombreuses entités qui, pour certaines, ont été supprimées, modifiées ou renommées dans la classification révisée par l'OMS en 2016(103).

A. Morphologie

Il s'agit de proliférations composées de cellules de grande taille, à noyau fortement nucléolé et à cytoplasme basophile.

Le critère « à grandes cellules B » repose sur la taille du noyau cellulaire qui est plus grand que celui d'un macrophage ou plus de deux fois celui d'un lymphocyte normal(103).

Trois variants morphologiques existent, bien que peu informatifs et manquant de reproductibilité (figure 13) : centroblastique (composé de centroblastes), immunoblastique (composé d'immunoblastes) et anaplasique (composé de cellules géantes et cohésives)(104).

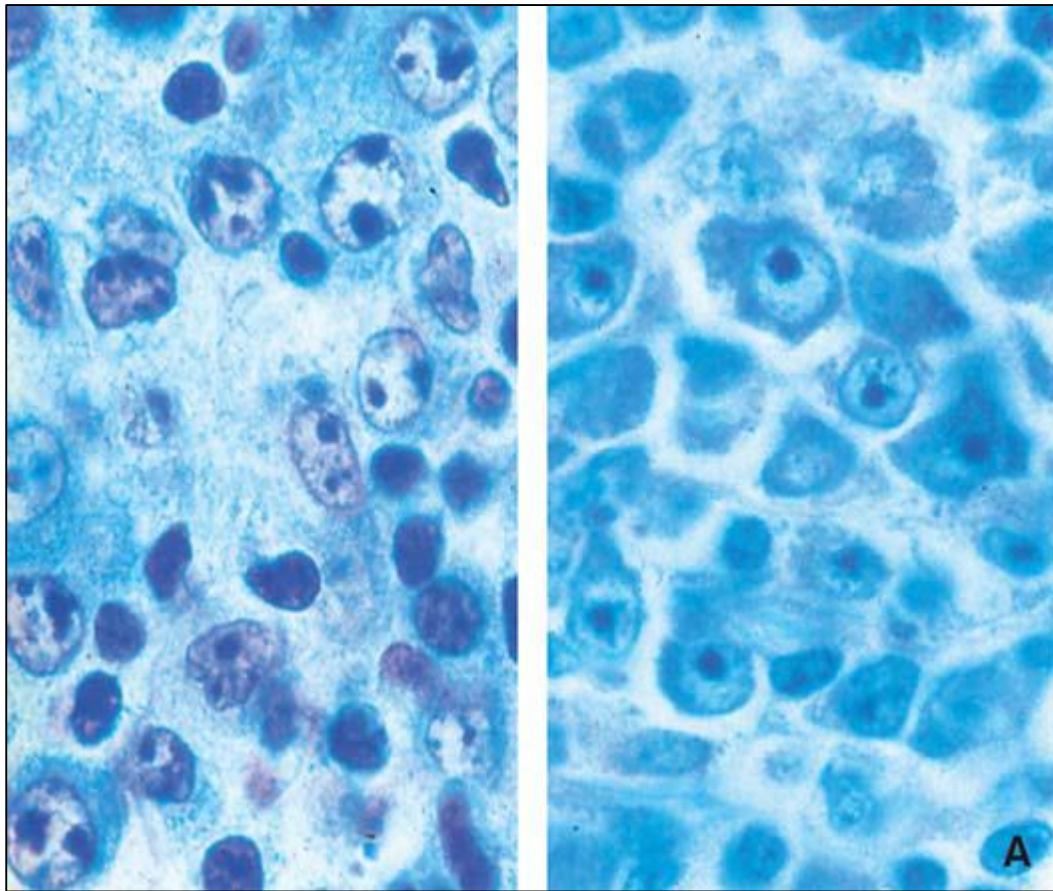


Figure 13: A. Lymphomes B diffus à grandes cellules. À gauche : aspect de lymphome centroblastique ; à droite : aspect de lymphome immunoblastique (coloration de giemsa). (105)

B. Immunophénotype :

Toutes ces tumeurs possèdent plusieurs marqueurs B (CD19, CD20, CD22, CD79a).

La majorité de ces tumeurs expriment l'antigène CD45, qui est un antigène commun aux leucocytes. Ce marqueur est en pratique très utile pour différencier un lymphome malin (CD45+) des tumeurs non lymphoïdes d'aspect indifférencié.

Les antigènes CD5 et CD10 sont occasionnellement retrouvés dans les lymphomes B diffus à grandes cellules (105).

Deux marqueurs, l'expression de la protéine BCL-2 et le pourcentage de cellules en cycle (Ki-67+), susceptibles d'avoir une implication pronostique, ont été très étudiés. Selon une étude française portant sur 151 cas, la forte expression de BCL-2 (44 % des cas) était associée à un mauvais pronostic (fréquence élevée de formes de stade III-IV et probabilité de survie à trois ans de 60 % seulement) (106).

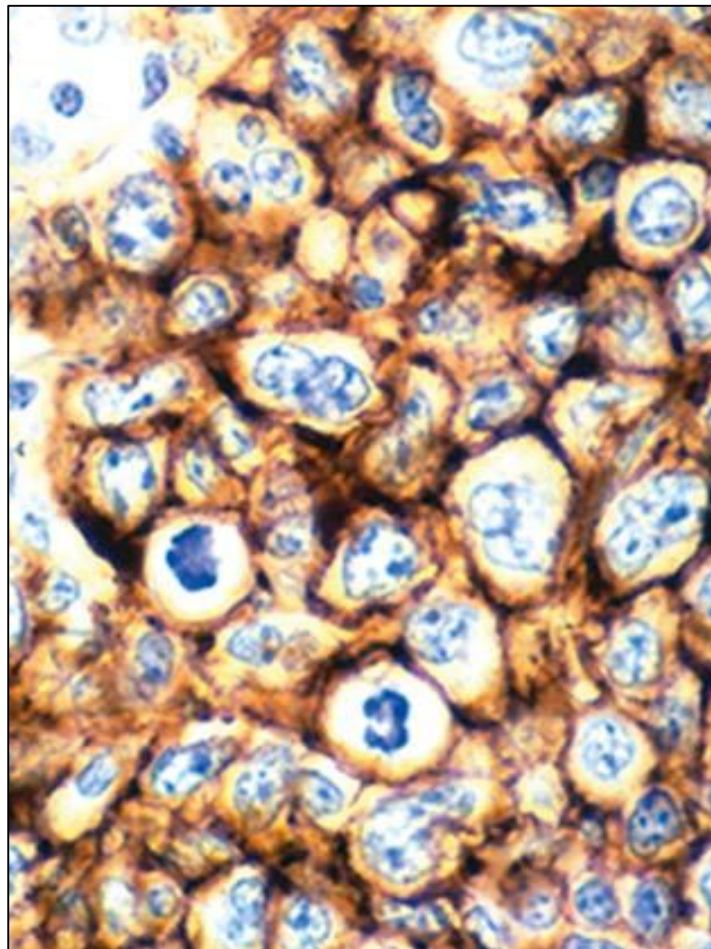


Figure 14:B. Lymphome B diffus à grandes cellules. Immunomarquage avec l'anticorps(105).

C. Génotype

Il n'existe pas d'anomalie caractéristique de ces lymphomes. Un réarrangement du gène BCL-2 a été décrit dans 20 % à 30 % des LGCB, associé à un mauvais pronostic. Ce réarrangement serait beaucoup plus fréquent dans les LGCB d'origine ganglionnaire (40 % des cas) que dans les tumeurs extra ganglionnaires (5 % des cas).

Le réarrangement le plus fréquent implique le chromosome 3q27 – où se situe le gène BCL-6 – et l'un des gènes des Ig (14q32, 22q11 ou 2p12). Il a été identifié dans environ 30 % des LGCB (105).

5.2.2 Lymphome médiastinal (thymique) à grandes cellules B :

Les lymphomes non hodgkiniens primitifs du médiastin ne constituent que 6 à 10 % de tous les lymphomes non hodgkiniens de l'adulte, et les LGCB du médiastin, moins de 3 % de tous les lymphomes non hodgkiniens (107).

Depuis sa première description dans les années 1980, la classification de l'OMS de 2001 les reconnaissait comme une variante de LGCB (108; 109).

En pratique, tous les opposait sur les plans cliniques, histopathologiques, génétiques et évolutifs, si bien que la classification des lymphomes de l'OMS de 2008 les distingue comme une entité à part (108)(110).

Leur fréquence est estimée à environ 5 % des lymphomes agressifs de l'adulte. Ils concernent une population jeune, en moyenne autour de 30 ans, avec une légère prédominance féminine (107).

A. Morphologie

Les caractéristiques morphologiques de ces tumeurs varient sensiblement d'un cas à l'autre. Les cellules sont en général assez grandes, à cytoplasme pâle, mais leur noyau est soit rond, d'allure centroblastique, soit irrégulier, ressemblant à celui de grands centrocytes ou multilobé (fig.15).

Une fine fibrose est toujours présente et donne à la prolifération un aspect compartimenté. La constatation de corps de Hassal indique l'origine thymique de ces tumeurs (104).

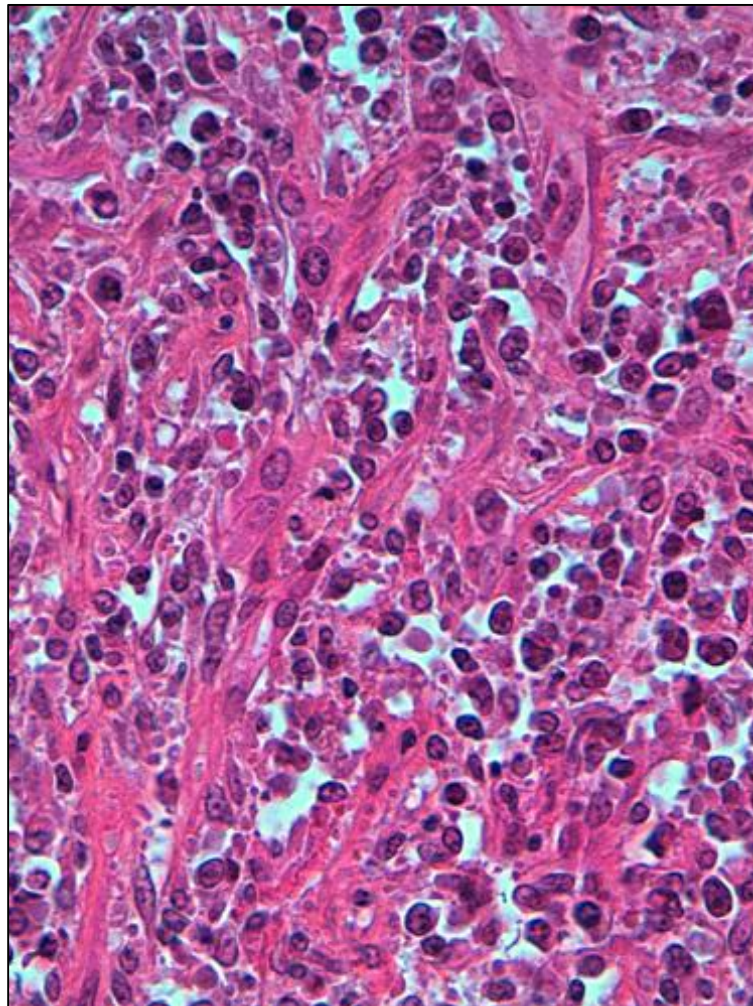


Figure 15: Lymphome B diffus à grandes cellules médiastinal (111)

B. Immunophénotypage :

L'étude immunohistochimique prend alors tout son intérêt pour poser le diagnostic et éliminer les autres tumeurs lymphoïdes et/ou fibrosantes. Si 14 à 35 % des LGCB médiastinaux n'expriment pas l'antigène leucocytaire CD45, il s'agit bien de cellules B exprimant CD19, CD20, CD22 et CD79a, CD23 et, pour 69 % d'entre eux, CD30, mais pas CD15(112; 113).

Elles sont rarement positives avec le CD10 et Bcl6. L'index de prolifération est variable, souvent élevé avec plus de 80 % des noyaux marqués par Ki67.

La présence de l'oncoprotéine Bcl2 est considérée comme un marqueur de mauvais pronostic, alors que celle de l'oncogène Bcl6 pourrait être associée à une prolongation de la survie(114)

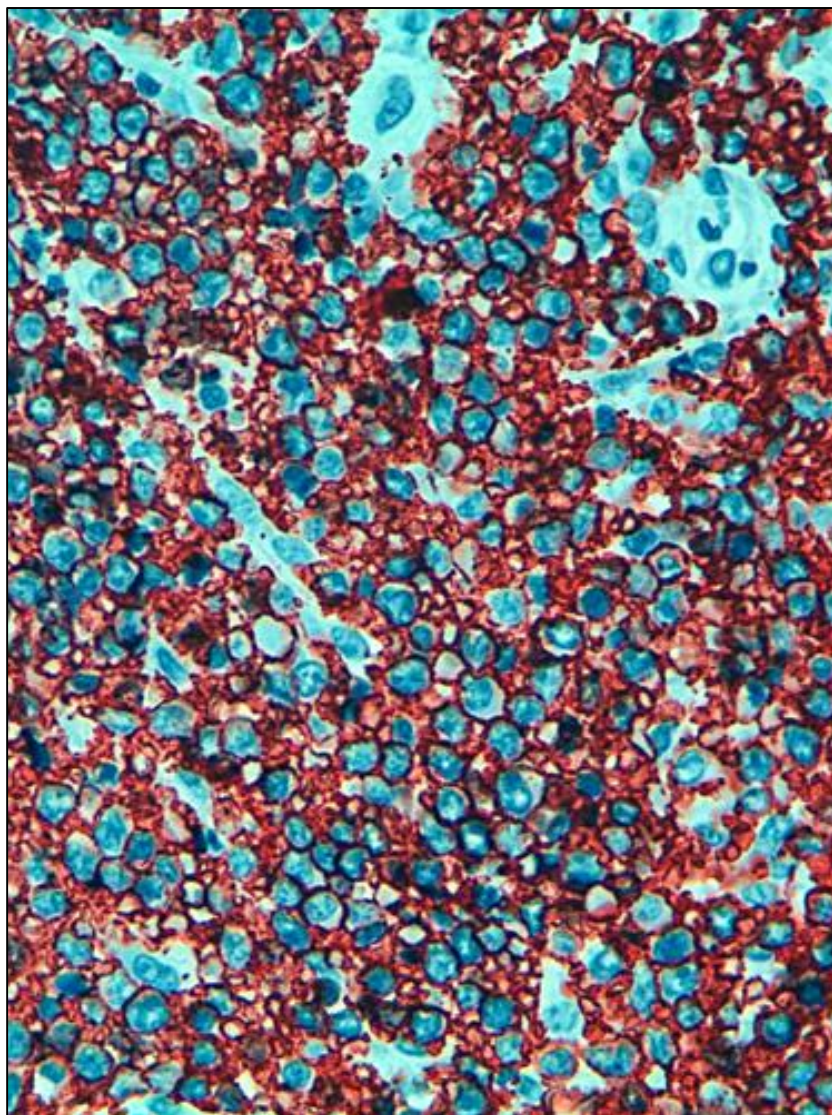


Figure 16: Lymphome B diffus à grandes cellules médiastinal (immunohistochimie anti-CD20 ; $\times 400$). Forte positivité diffuse de la totalité des cellules tumorales (110).

C. Génotype :

Sur le plan génétique, Bcl2, Bcl6 et c-myc sont rarement réarrangés et contrairement aux LGCB classiques, on observe surtout une surexpression caractéristique du gène myelin and lymphocyte protein (MAL) dans 70 % des cas. La protéine MAL est également exprimée dans les lymphocytes B de la médullaire thymique. Cet argument renforce l'hypothèse que cette population particulière de lymphocytes B thymiques pourrait être à l'origine du développement des lymphomes B médiastinaux primitifs(115).

5.2.3 Les lymphomes de Burkitt :

Le lymphome de Burkitt (LB) est un lymphome lymphoblastique B caractérisé par une prolifération monoclonale de cellules lymphoïdes B(116; 117; 118). On décrit actuellement trois formes du LB qui sont les formes endémique, sporadique et celles liées à l'infection VIH(119; 120).

Son association avec le virus d'Epstein-Barr (EBV) dans sa forme endémique africaine en fait un modèle de tumeur associée à un virus, bien que le rôle exact de l'EBV soit encore mal compris dans la genèse de ce lymphome.

L' EBV semble par contre jouer un rôle mineur dans le lymphome de Burkitt des zones « non endémiques », comme la France, ainsi que dans la population des patients immunodéprimés, comme ceux infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH)(121).

A. Morphologie :

Le lymphome de Burkitt est formé d'une prolifération cellulaire diffuse monotone, constituée d'éléments cellulaires lymphoïdes de taille moyenne, présentant un aspect souvent cohésif. De nombreux macrophages réactionnels à corps tingibles sont retrouvés au sein de cette prolifération cellulaire lui conférant un aspect en « ciel étoilé ».

Les cellules tumorales sont de taille moyenne avec un noyau arrondi ou ovalaire, à contours réguliers. La chromatine apparaît réticulée, avec plusieurs nucléoles de taille moyenne, localisés dans la partie centrale du noyau. Le cytoplasme de ces cellules, moyennement abondant, apparaît basophile, avec parfois quelques vacuoles lipidiques visualisées plus aisément sur les empreintes cytologiques (Fig17).

Cette prolifération cellulaire présente un index mitotique élevé. Des images d'apoptose sont retrouvées le plus souvent au sein de cette prolifération cellulaire. (120).

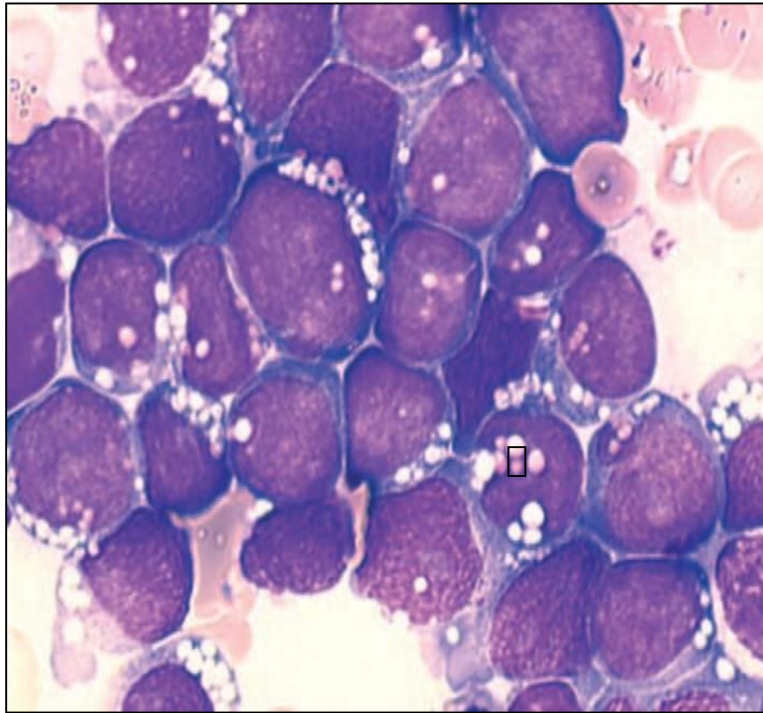


Figure 17: Aspect cytologique typique de cellules de lymphome de Burkitt avec un aspect vacuolé net du cytoplasme des cellules tumorales (120).

B. Immunophénotypage :

Les lymphomes de Burkitt présentent un profil immunophénotypique bien caractérisé, avec une expression des antigènes CD19, CD20, CD22, CD79a associés aux cellules B.

L'origine centrofolliculaire de ces cellules tumorales est confirmée par l'expression forte de CD10 et de Bcl(120).

C. Génotype :

Dans la plupart des cas, il existe une translocation impliquant l'oncogène d'une part c-myc sur le chromosome 8, d'autre part le gène des chaînes lourdes (chromosome 14) ou un gène des chaînes légères (chromosome 2 ou 22) des immunoglobulines.

Les translocations t(8;14) sont les plus fréquentes. Le génome d'EBV est détecté dans la majorité des lymphomes de Burkitt africains.(105)

5.2.4 Les lymphomes de la zone marginale :

Les lymphomes de la zone marginale (LZM) représentent un groupe de lymphomes dont les cellules proviennent de lymphocytes B normalement présents dans la zone marginale (ZM) des follicules lymphoïdes secondaires (122)

Ces cellules sont anatomiquement localisées au niveau d'organes lymphoïdes (rate et ganglions) et d'organes non lymphoïdes que l'on peut séparer en tissus lymphoïdes liés aux muqueuses [MALT].

Il en découle ainsi la reconnaissance de trois sous-groupes de LZM individualisés par leurs sites d'envahissement(123) : les lymphomes extraganglionnaires de la ZM ou lymphomes de MALT, les lymphomes spléniques de la zone marginale, et les lymphomes ganglionnaires.

Les LZM représentent entre 5 et 17 % des lymphomes non hodgkiniens(LNH) chez l'adulte. La fréquence respective des trois entités est de 50 à 70 % pour les lymphomes de MALT, 20 % pour les lymphomes spléniques de la ZM et 10 % pour les lymphomes ganglionnaires de la ZM. La plupart des cas surviennent chez des patients de plus de 60 ans (124), mais ils peuvent survenir chez des patients plus jeunes de moins de 30 ans.

A. Morphologie :**A.1 Au niveau du tissu splénique**

Le LZMS est un lymphome composé de cellules lymphoïdes B de petite taille, remplaçant ou entourant les centres germinatifs des follicules lymphoïdes de la pulpe blanche splénique, ainsi que la zone du manteau associée à une couronne de cellules de taille moyenne à cytoplasme pale abondant dites marginales, incluant quelques cellules lymphoïdes de grande taille de type immunoblaste (figure 18C et D). L'architecture de la prolifération tumorale est ainsi biphasique sombre au centre (petites cellules) et plus claire en périphérie (cellules de taille moyenne) (figure 18A et B). La pulpe rouge est toujours infiltrée de façon minime par des petits nodules.

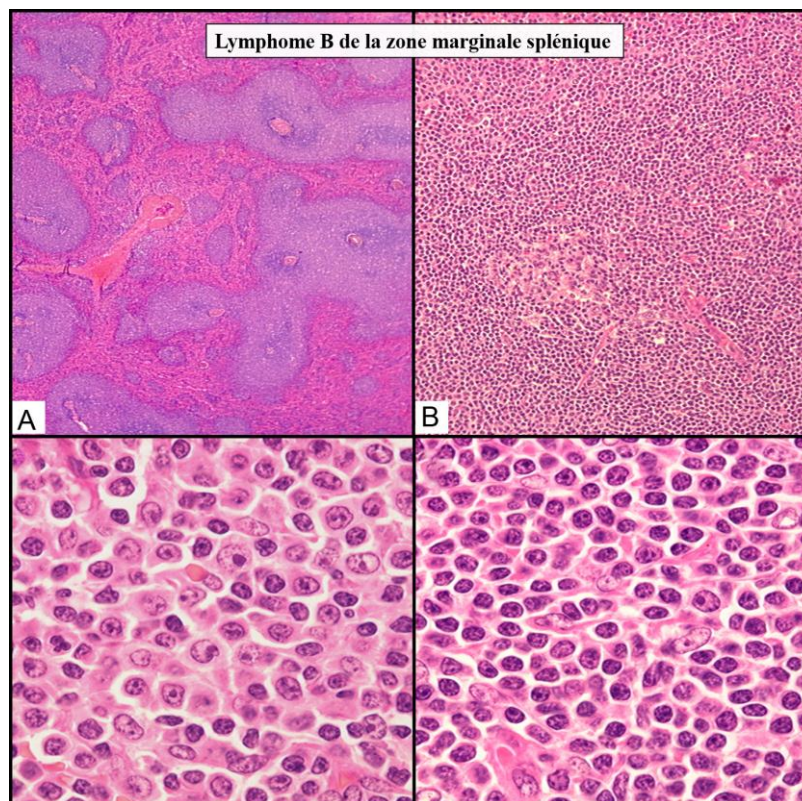


Figure 18: Lymphome B de la zone marginale splénique :

Morphologie et immunohistochimie (125)

A.2 Au niveau ganglionnaire :

Sur le plan histopathologique (figure 19A-C), les cellules lymphoïdes tumorales cernent les follicules lymphoïdes réactionnels et s'étendent dans le tissu interfolliculaire.

La colonisation des centres germinatifs par la population tumorale est fréquente.

Les cellules tumorales sont composées de cellules marginales, centrocytoïdes ou monocytoïdes, de plasmocytes(20 à 40 % de cas) et de grandes cellules lymphoïdes(125).

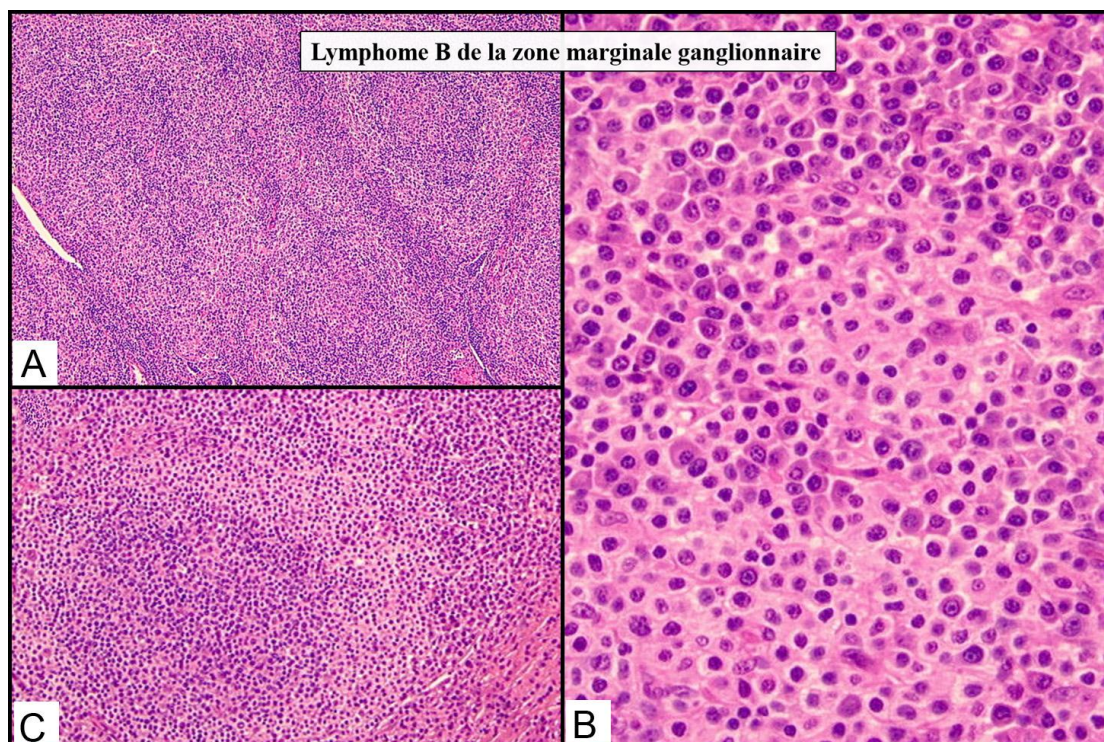


Figure 19:Lymphome B de la zone marginale ganglionnaire : Morphologie et immunohistochimie (125).

B. Immunophénotypage :

Le profil immunohistochimique est similaire pour les différents types de LZM.

Ces cellules expriment CD20 et CD79a et sont généralement Bcl-2 positives et IgD négatives (la variante de LZMG de type zone marginale splénique peut exprimer l'IgD) Elles sont négatives pour CD5, CD10, BCL6, CD23 et cycline D1, bien que des variations phénotypiques avec une expression de CD5 ou IgD puissent être observées(126).

5.2.5 Les lymphomes du manteau :

Le lymphome à cellules du manteau représente environ 6 % des lymphomes non-hodgkiniens B. La cellule d'origine de ce lymphome correspond à la cellule de la zone du manteau des follicules lymphoïdes. Sa caractéristique moléculaire est la translocation t(11 ; 14) (q13.3 ; q 32-33) responsable d'une surexpression de la cycline D1.

Classiquement décrit comme l'un des lymphomes B « à petites cellules » ayant le pronostic le plus péjoratif, le lymphome à cellules du manteau est désormais reconnu hétérogène avec des formes classiquement agressives se différenciant de formes cliniques récemment identifiées et plus indolentes(127).

A. Morphologie :

On observe une infiltration par des cellules petites ou moyennes à noyau irrégulier, typiquement encoché ou clivé, avec une chromatine plus fine que celle des lymphocytes normaux, au sein de laquelle on distingue un nucléole de petite taille.

Le cytoplasme est réduit et peu visible (Fig.20). Par définition, ces proliférations ne renferment pas de lymphocytes activés à cytoplasme basophile (centroblastes ou immunoblastes)(105).

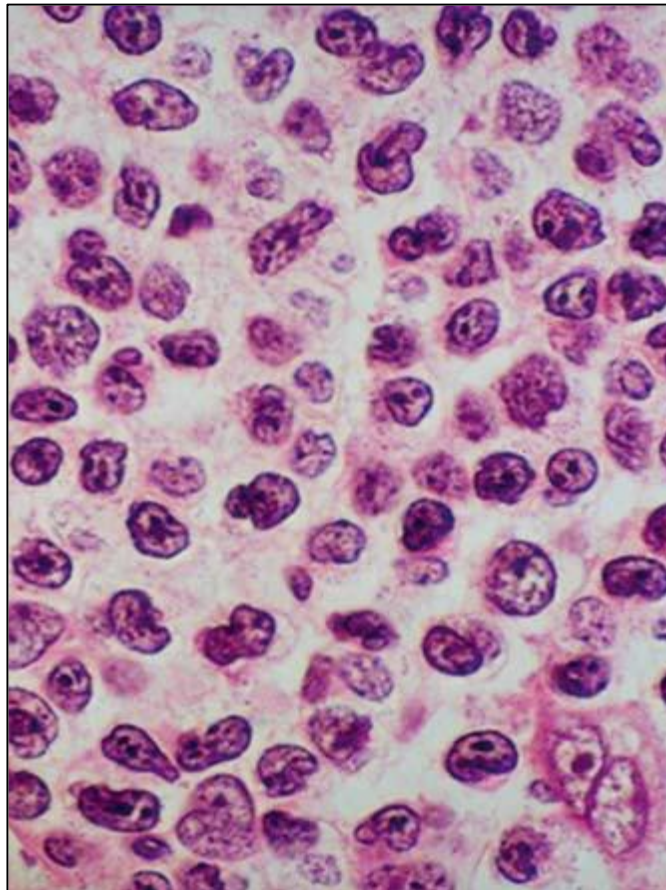


Figure 20:Lymphome du manteau : Lymphome du manteau : les cellules sont de petite taille et d'aspect encoché (105).

B. Immunohistochimie :

Les cellules tumorales expriment CD20, CD5, IgD, BCL2, la cyclineD1 et SOX 11 et sont habituellement négatives pour CD10, BCL6 et CD23.

Une autre caractéristique des lymphomes du manteau est la présence de volumineux réseaux de cellules folliculaires dendritiques mis en évidence par plusieurs anticorps (CNA.42, CD21).

L'expression de Ki-67 avec un seuil à 30 % est un facteur pronostique important (128).

La cycline D1, qui joue un rôle important dans le cycle cellulaire, n'est pas exprimée par les cellules lymphoïdes normales et constitue un bon marqueur de ces lymphomes (105).

C. Génotype :

La translocation t (11;14) (q13;q32) est retrouvée dans presque tous les lymphomes de ce type et peut être mise en évidence par PCR et surtout par FISH. Cette translocation provoque une sur expression du gène de la cycline D10

Quelques cas de lymphome du manteau sont cycline D1-négatifs. Ces cas peuvent avoir une surexpression de cycline D2 ou D3 (105).

5.2.6 Les lymphomes folliculaires :

Les lymphomes folliculaires sont les lymphomes B non hodgkiniens de l'adulte les plus fréquents (près de 30 %) après les lymphomes diffus à grandes cellules B. Leur évolution est marquée par de nombreuses rechutes, sous forme de lymphome folliculaire ou de transformation en lymphome plus agressif, plus fréquemment en lymphome diffus à grandes cellules B, plus rarement en lymphome de Hodgkin classique associé au virus EBV(13).

A. Morphologie :

L'architecture en général folliculaire de ces lymphomes (Fig. 21A) est due à la présence de réseaux de cellules folliculaires dendritiques comparables aux réseaux des follicules lymphoïdes normaux.

Au cours de l'évolution, des zones d'aspect diffus avec sclérose peuvent apparaître.

Les follicules lymphoïdes sont constitués par une population prédominante de centrocytes identifiables à leur noyau encoché et anguleux associés à quelques centroblastes à noyau rond, nucléolé, et à cytoplasme basophile (Fig. 21B). Selon la proportion de centrocytes et de centroblastes, on distingue les différents le grade des lymphomes folliculaires. (105)

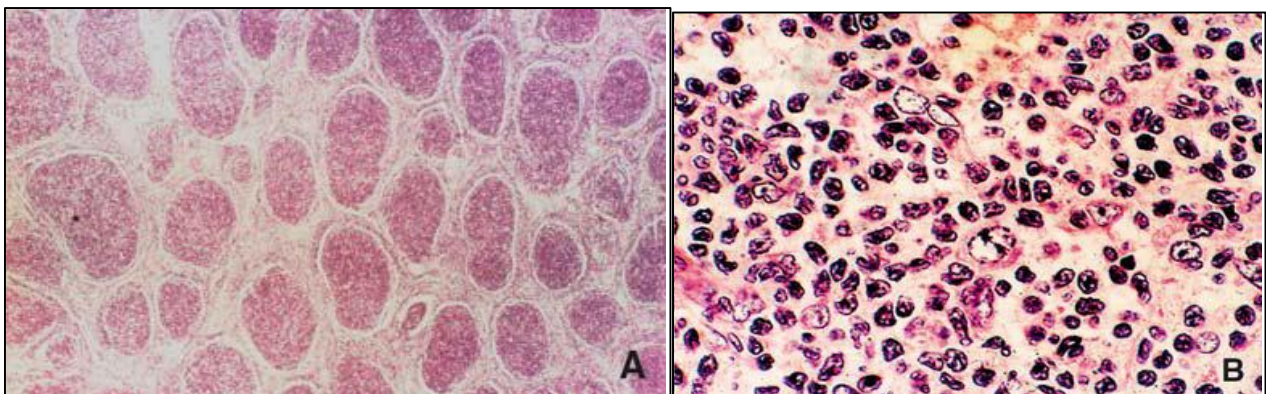


Figure 21: A. Lymphome folliculaire sur une coupe tissulaire B. Examen au fort grossissement d'un follicule lymphomateux comportant un mélange de centrocytes (population prédominante) et de centroblastes associés à des cellules folliculaires dendritiques (hémalum-éosine)(105).

B. Immunophénotypage :

Les lymphomes folliculaires présentent des Ig de surface monotypiques (IgM+/- , IgD > IgG > IgA) et plusieurs antigènes B (CD19, CD20, CD22, CD79a, BCL-6).

Contrairement aux lymphomes à cellules du manteau, ils expriment l'antigène CD10 et sont dépourvus de l'antigène CD5. Une autre particularité des lymphomes folliculaires est la présence de l'oncoprotéine BCL-2, qui confère aux cellules lymphomateuses un avantage de survie en les protégeant contre l'apoptose. Plus de 85 % des lymphomes folliculaires expriment la protéine BCL-2 (Fig. 22) (105).

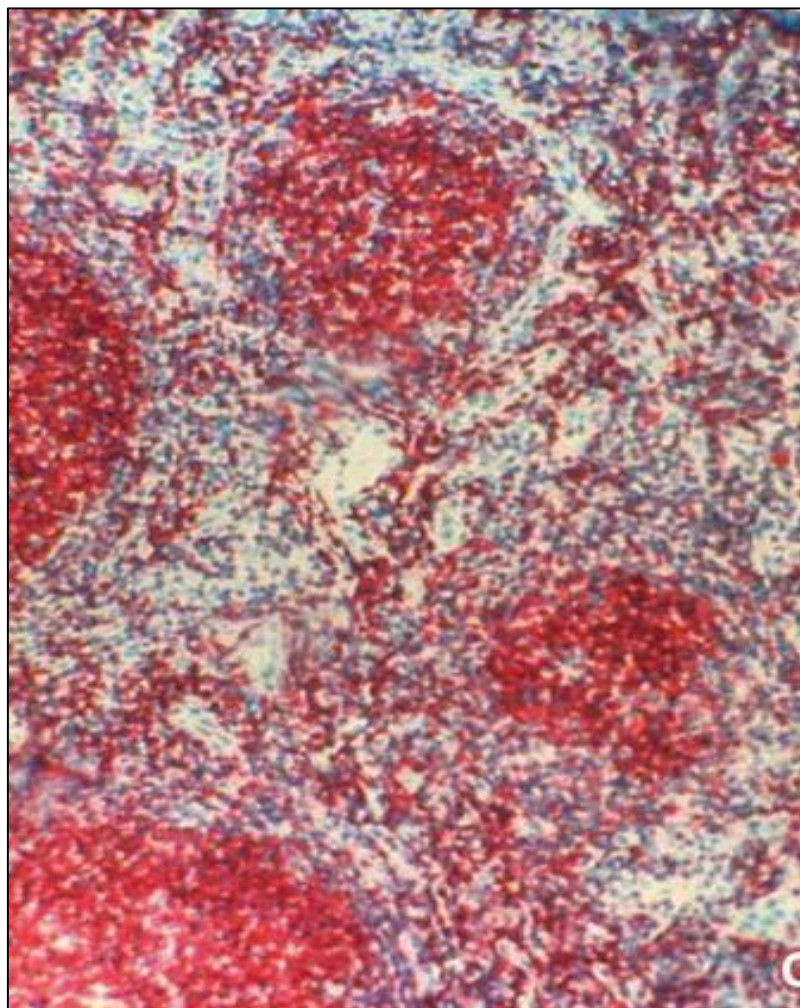


Figure 22: Immunoréactivité des cellules lymphomateuses avec l'anticorps anti-BCL2. (105)

C. Génotype :

Ces lymphomes sont caractérisés (85 à 90 % des cas) sur le plan cytogénétique par la présence d'une translocation t(14 ;18)(q32 ;q21), facilement détectée en routine en FISH (Hybridation in situ Fluorescente), plaçant l'oncogène BCL2 (chromosome 18)sous le contrôle des régions régulatrices du gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines IGH (chromosome 14),entraînant une surexpression de la protéine anti-apoptotiqueBCL-2. (129)

5.2.7 Les Lymphomes à cellules T :**A. Les lymphomes T type NOS :**

En se fondant sur la morphologie des cellules néoplasiques, notamment leur taille, la classification de Kiel distinguait plusieurs sous-types de lymphomes « T pléomorphes ».

En pratique, de nombreux pathologistes ont estimé qu'il était difficile d'identifier de façon reproductible ces divers types. De ce fait, dans la classification OMS, ils ont été regroupés en une seule catégorie : « les lymphomes T périphériques sans spécification ». Sous ce terme sont peut-être regroupées des entités différentes.

Les lymphomes T périphériques sont observés avec une grande fréquence en Asie qu'en Europe et aux États-Unis, où ils représentent moins de 20 % des lymphomes malins non hodgkiniens.

Leur pronostic est très variable, mais un pourcentage de cellules en cycle supérieur à 60 % serait associé à un mauvais pronostic.

En particulier, les rechutes sont plus fréquentes que dans les lymphomes B de même grade histologique (105).

A.1 Morphologie :

Ces tumeurs sont typiquement constituées par un mélange de cellules, avec tous les intermédiaires entre cellules de grande et de petite taille, à noyau souvent irrégulier.

Selon la population prédominante, on distingue des lymphomes T à cellules de taille moyenne, mixtes (mélange de cellules moyennes et grandes) et à grandes cellules (105).

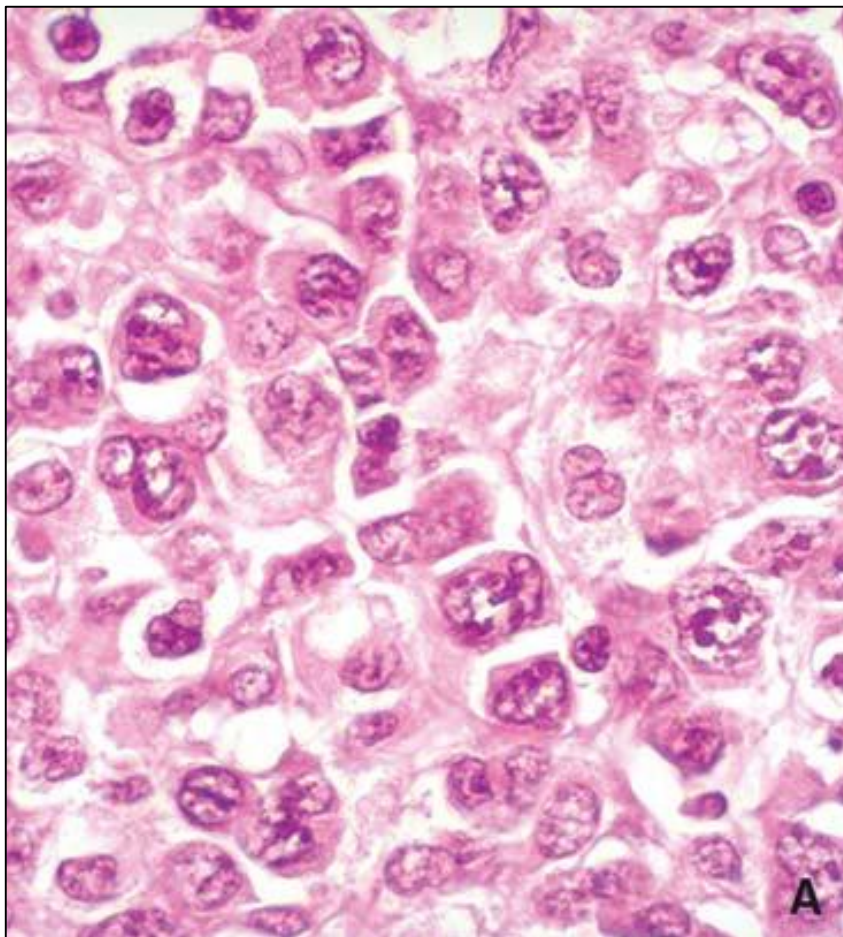


Figure 23: Aspect histologique d'un lymphome T périphérique sans spécification.

A.2 Immunophénotypage :

La plupart des lymphocytes tumoraux possèdent un TCR $\alpha\beta$, ont perdu un ou plusieurs antigènes d'expression T (CD5 et CD7) mais possèdent des marqueurs B aberrants ; ils sont plus souvent CD4 que CD8(130).

A.3 Génotype :

Un réarrangement clonal des gènes du TCR est habituellement retrouvé, mais il n'est pas constant.

Le caryotype de ces tumeurs est assez complexe, mais sans anomalie dominante (105).

B. Les lymphomes T NK nasales :**B.1 Morphologie :**

La microscopie standard montre des éléments lymphoïdes de petite taille ou de taille moyenne et parfois de grande taille.

Ces éléments lymphoïdes peuvent être associés à d'importants contingents inflammatoires de type plasmocytes, polynucléaires éosinophiles, et histiocytes.

Ces éléments cellulaires ont une disposition angiocentrique. La lésion a un caractère angiodestructeur, mais il n'y a pas d'image de vascularite.

Une autre caractéristique importante de la description anatomopathologique est la présence de plages de nécrose, qui est nommée nécrose de coagulation(131).

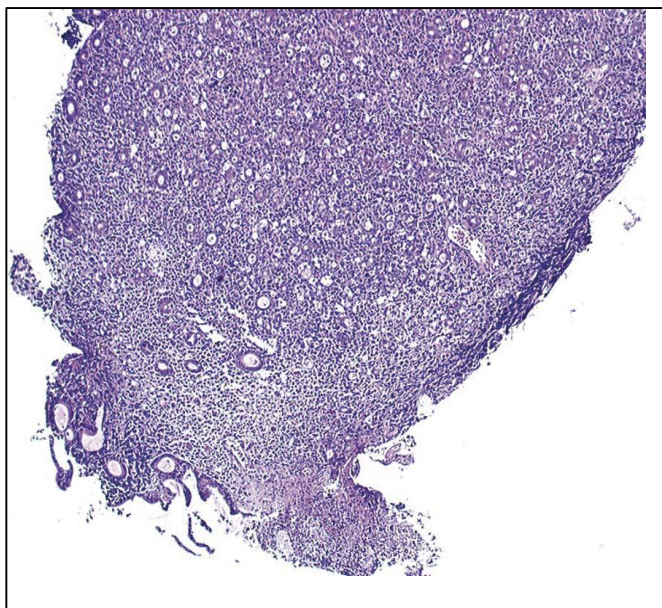


Figure 24: Prolifération tumorale en plaque, dissociant les glandes, accompagnée de plages de nécrose (131) .

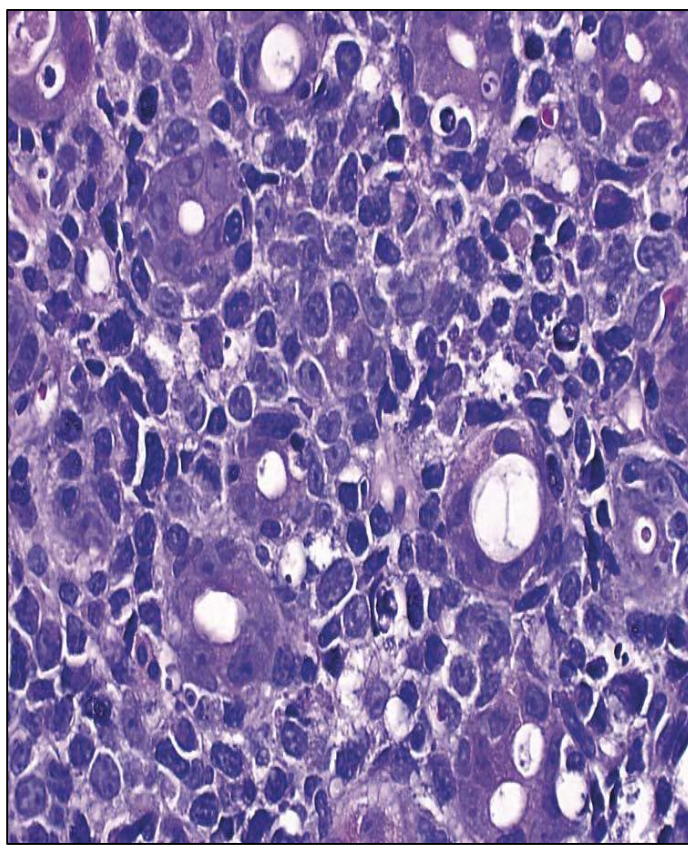


Figure 25 Microscopie standard, coloration à l'hématéine-éosine. Infiltration de la muqueuse par des cellules de taille moyenne à grande (He x 20) (131).

B.2 Immunophénotypage :

Les éléments lymphoïdes retrouvés par l'examen standard ont en immunohistochimie les caractéristiques des lymphocytes NK. Ils sont positifs pour le CD3 fraction intracytoplasmique en immunohistochimie et sont négatifs pour le CD3 de surface en cytométrie de flux. De plus, ils sont positifs pour le CD56 et le CD2.

Le lymphocyte à l'origine de ce lymphome est le plus souvent un lymphocyte NK, beaucoup plus rarement un lymphocyte T cytotoxique (131).

B.3 Génotype

Les gènes qui codent les récepteurs des lymphocytes T et les chaînes lourdes des Ig ne sont pas réarrangés.

Dans la majorité des cas, les cellules tumorales sont infectées de façon latente par L'EBV qui est clonal et sous forme épisomique (ADN circulaire). On n'observe pas d'anomalie cytogénétique récurrente (105).

6. Bilan d'extension :

Une fois le diagnostic de la maladie établie, un examen clinique minutieux ainsi qu'un bilan paraclinique complet, doivent être réalisés au plus vite afin de déterminer l'extension précise de la maladie. L'objectif étant de définir le pronostic individuel de la maladie pour lui proposer une stratégie de traitement adaptée.

6.1 Bilan clinique :

Ce bilan comporte :

- La recherche de signes généraux : Perte de poids, Fièvre, Sueurs nocturnes.
- L'appréciation de « L'état d'activité » : cet état représente une évaluation du retentissement du LNH sur la vie quotidienne du malade. On utilise

l'échelle proposée par l'Eastern cooperative oncology Group et adoptée par l'OMS.

- Un examen clinique minutieux à la recherche de signes d'atteintes ganglionnaires et extra-ganglionnaires.

Tableau 4:Echelle d'activité de « Eastern Cooperative Oncology Group » (ECOG)(132)

0	Absence de symptôme
1	Sujet symptomatique, mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale
2	Sujet alité moins de 50% de la journée
3	Sujet alité plus de 50% de la journée
4	Sujet alité en permanence, : une aide pour des gestes quotidiens.

6.2 Bilan biologique :

6.2.1 L'hémogramme :

L'hémogramme à la recherche d'une anémie, d'une thrombopénie, de cellules lymphomateuses circulantes signant l'atteinte médullaire.

La cytopénie est une diminution quantitative d'une ou de plusieurs lignées sanguines : anémie, leucopénie, thrombopénie. Le mécanisme est le plus souvent central, et il s'agit d'une insuffisance de production médullaire.

L'anémie est une situation très fréquente dans les pathologies lymphomateuses. Ses causes sont multiples et s'associent souvent pour entraîner une diminution importante du taux d'hémoglobine. Pour les LNH L'anémie semble corrélée à une survie diminuée(133) .

La leucopénie est un signe habituel dans les hémopathies malignes comme le lymphome, ainsi que la thrombopénie qui peut être associée à un lymphome par le biais d'envahissement médullaire (134).

6.2.2 Dosage de la LDH :

Dans le microenvironnement anaérobie du LNH, le pyruvate produit de l'acide lactique, fournissant rapidement de l'énergie sous forme d'ATP. La LDH et ses isoenzymes jouent un rôle important dans ce processus.

L'augmentation des taux sériques de LDH est souvent associée à un comportement clinique agressif, à une résistance à la chimiothérapie et à une faible survie(135).

6.2.3 L'électrophorèse des protéines :

L'électrophorèse des protéines permet de doser le taux de l'albumine, reflet du retentissement de la maladie sur l'état nutritionnel. Elle peut aussi confirmer parfois la sécrétion d'une gammapathie monoclonale par les cellules lymphomateuses (136).

6.2.4 Bilan hépatique :

Le bilan biologique hépatique peut révéler une cholestase en cas d'envahissement lymphomateux(137) .

6.2.5 Bilan Rénal :

Le bilan rénal est réalisé à la recherche d'un retentissement fonctionnel ou organique du LNH(137).

6.2.6 Sérologies virales :

La réalisation des sérologies virales doit faire partie intégrante du bilan de tout LNH vu son importance dans l'évaluation de la pathologie et son influence sur la prise en charge du patient.

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 vu qu'une sérologie virale VIH positive peut contrecarrer l'utilisation de certaines polychimiothérapies et nécessiter l'utilisation d'agents inhibant la réplication virale(138).

La détermination de la sérologie du virus de l'hépatite B est importante, et ce d'autant qu'une chimio thérapie avec du 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 des formes classiquement associées à cette infection(139).

L'éradication du virus de l'hépatite C par un traitement par interféron a été associée à de bonnes réponses thérapeutiques sur des lymphomes de bas grade liés au virus de l'hépatite C(140).

6.3 Biopsie ostéomédullaire :

La biopsie ostéomédullaire (BOM) est considérée comme un outil essentiel dans l'évaluation et la stadification du lymphome non hodgkinien (LNH) au moment du diagnostic initial ainsi qu'après l'instauration du traitement.

L'infiltration médullaire et son importance varient selon les différents sous-types histologiques(141).

6.4 Bilan radiologique :

6.4.1 Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique de face et de profil est un examen de base permettant de dépister une atteinte médiastinale ganglionnaire, pulmonaire, parenchymateuses, pleurale ou pariétale. Elle reste cependant nettement moins sensible que le scanner.

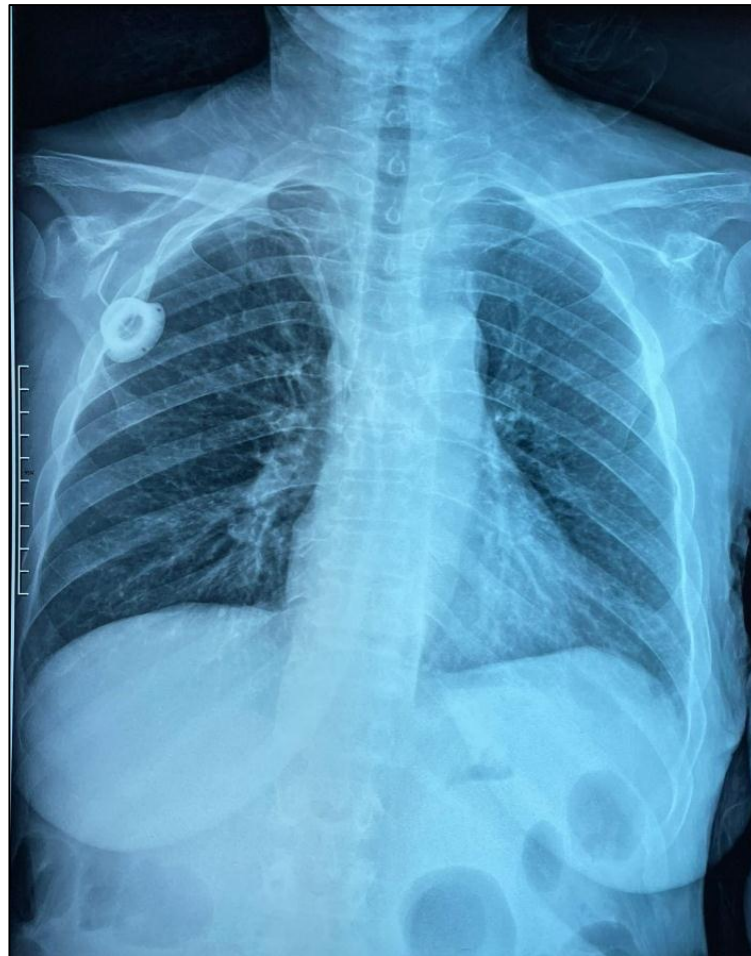


Figure 26:Radiographie thoracique de face montrant un élargissement médiastinal

(Service d'hématologie clinique hôpital militaire Moulay Ismail).

6.4.2 La Tomodensitométrie :

Le scanner est l'examen d'imagerie de référence dans le bilan d'extension d'un LNH (142).

La reconnaissance de l'atteinte des ganglions lymphatiques dans le lymphome à l'aide de la tomodensitométrie repose entièrement sur critères de taille. Une taille supérieure à 1 cm de petit axe est considérée comme pathologique.

Au scanner, les ganglions lymphatiques infiltrés sont élargis et de densité homogène (143).

L'atteinte extra ganglionnaire peut représenter une manifestation primaire ou secondaire des LNH.

La TDM est l'examen le plus souvent utilisé dans les bilans d'extension de lymphomes abdominaux et thoraciques et plus tard il peut servir de référence dans l'estimation de la réponse thérapeutique(144; 145).

6.4.3 Pet scan :

La tomographie par émission de positons (TEP), est maintenant la modalité d'imagerie standard pour la stadification et l'évaluation de la réponse thérapeutique des lymphomes non hodgkiniens (LNH).

Le PET scan est plus sensible que la TDM pour la détection des sites nodaux et extra nodaux des LNH (146).

Selon une étude portant sur 520 patients (dont 59 % étaient des LGCB) atteints de LNH qui a mis en évidence la différence dans la prise en charge et l'évolution des patients atteints de lymphome qui ont bénéficié d'une TDM et du Pet scan.

28 % des patients atteints de LNH qui ont été classés comme ayant une maladie de stade limité sur la TDM ont été reclassés à un stade plus avancé après la réalisation du PET scan.

56 % des patients présentant des résultats équivoques au scanner ont été correctement classés en stade avancé maladie par le pet scan.

L'évolution était plus favorable chez les patients stadifiés par le PET scan et ils ont montré une meilleure survie globale(147) .

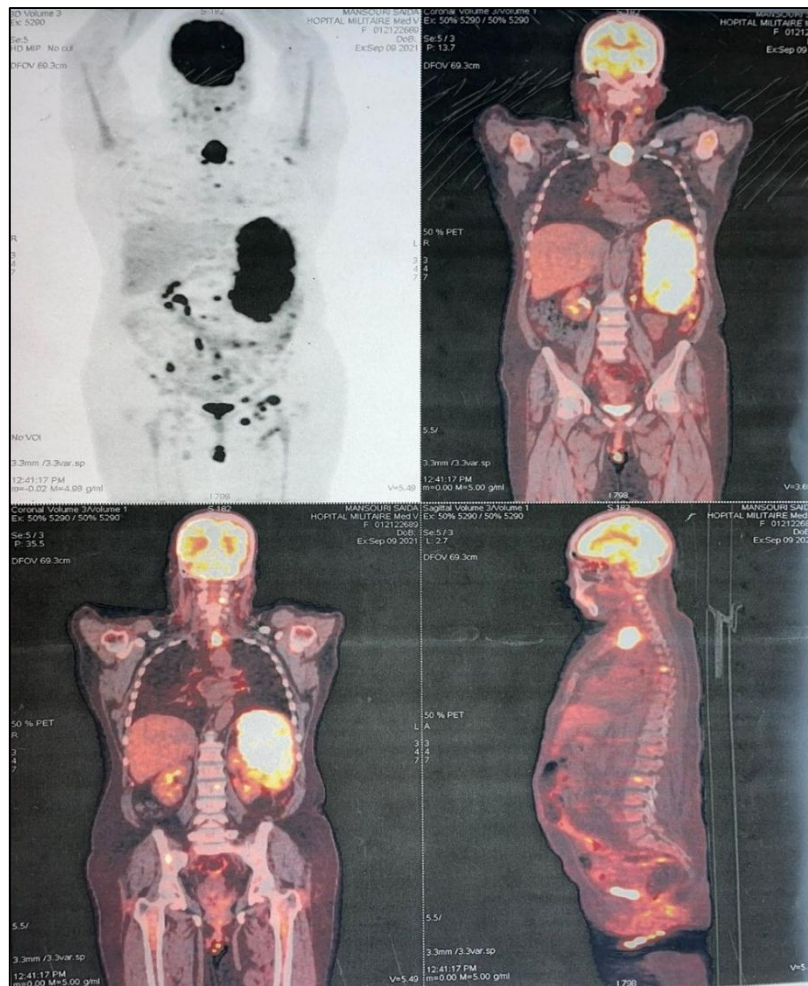


Figure 27: Pet scan montrant un hypermétabolisme ganglionnaire sus et sous diaphragmatique avec un hypermétabolisme splénique , osseux et thyroïdien (Service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire Moulay Ismail).

V. Classification d'ANN Arbor :

Cette classification est basée sur le nombre de territoires ganglionnaires atteints, l'existence ou non de localisations ganglionnaires à la fois sus et sous diaphragmatiques, la présence ou non d'une ou plusieurs localisations extra ganglionnaires.

On définit quatre stades différents selon le nombre d'aires ganglionnaires atteintes et leur localisation par rapport au diaphragme, ainsi que par la présence ou non d'atteinte extra-ganglionnaires d'origine hémotogène.

Le stade est complété par l'apposition de sigles, de définition clinicobiologique, correspondant à la présence (ou non) : de signes généraux d'évolution, d'une masse ganglionnaire bulky, d'une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté, d'un syndrome inflammatoire.(1)

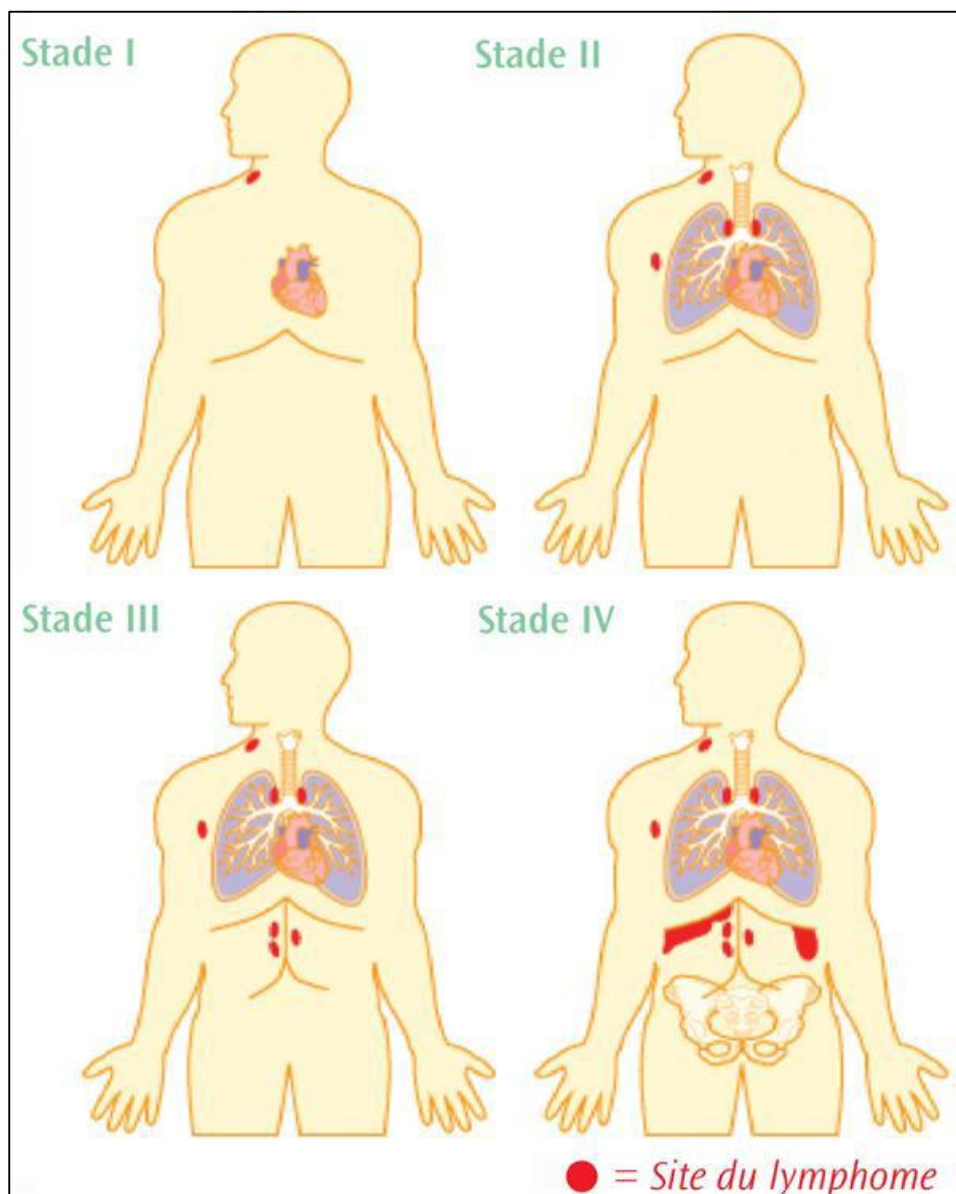


Figure 28:Les différents stades selon la classification d'ANN ARBOR (148).

Tableau 5 : Les différents stades d'Ann Arbor(149).

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) Ou d'une seule localisation ou territoire extra-ganglionnaire (IE)
II	Atteinte de 2 aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (II), éventuellement associée à une atteinte extra ganglionnaire de contiguïté (IIE).
III	Atteinte ganglionnaire situées de part et d'autre du diaphragme(III),
IV	Atteintes disséminées d'une ou plusieurs localisations extra ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire.

VI. Principes thérapeutiques :

Les LNH font partie des néoplasies ayant le plus bénéficié du développement de la polychimiothérapie qui constitue actuellement le traitement de choix des LNH de haut grade de malignité et l'une des armes thérapeutiques majeures des formes localisées. Elle peut être utilisée seule ou en association avec la radiothérapie (150; 151).

D'autres méthodes sont également utilisées en fonction de l'indication, il s'agit d'une intensification thérapeutique avec greffe de la moelle osseuse, de la chirurgie, de l'immunothérapie et de certaines thérapeutiques adjuvantes (152).

1. Prise en charge des lymphomes à grandes cellules B :

Depuis la publication de Fisher (153), le CHOP était considéré comme le traitement de référence de première ligne des LDGCB. Il associe les cytotoxiques suivants : cyclophosphamide (agent alkylant), Adriblastine R (anthracycline), Oncovin R (poison du fuseau cellulaire), prednisone (corticoïde)

Chaque cycle est espacé de 21 jours. Le nombre de cycles réalisés est variable en fonction de la gravité du lymphome (généralement six ou huit).

Le rituximab, anticorps monoclonal (AC) dirigé contre le CD20, marqueur membranaire commun aux lymphocytes B, a été le premier AC à avoir démontré une efficacité thérapeutique dès 1994. L'association rituximab plus CHOP (R-CHOP) une supériorité sur le CHOP seul, tant sur le plan de la réponse que de la survie sans progression et de la survie globale (154; 155).

2. Prise en charge des lymphomes médiastinaux :

Le traitement standard actuel de première ligne chez ces patients est une immunochimiothérapie à base de rituximab, malgré le fait que

Choisir un régime de chimiothérapie spécifique reste difficile.

Il y a plusieurs options, dont 6 cycles de R-CHOP-21 (rituximab, cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine et prednisone (CHOP), administré tous les 21 jours) avec radiothérapie de consolidation à la astinum, 6 cycles de DA-EPOCH-R (dose ajustée (EPOCH) étoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine et rituximab), 4 cycles de R-CHOP et 3 cycles d'ICE (ifosfamide, car-boplatine, et étoposide) avec radiothérapie possible selon les résultats du traitement(156).

3. Prise en charge des lymphomes folliculaires :

Les stades localisés représentent environ 10 % des cas. Cette proportion tend à augmenter avec les progrès de l'imagerie, notamment l'utilisation de la TEP au diagnostic(157).

La radiothérapie est le traitement de référence de ces formes localisées permettant d'obtenir un excellent contrôle local de la maladie avec des taux de rémission supérieurs à 80 %. La survie sans rechute à 10 ans est de l'ordre de 50%.Des rechutes tardives au-delà de 10 ans restent cependant possibles (158; 159).

L'abstention thérapeutique avec surveillance représente encore un standard à l'heure actuelle pour les formes disséminées de faible masse tumorale, trois études randomisées ont montré l'absence de bénéfice en termes de survie globale en faveur d'un traitement précoce par agents alkylants ou polychimiothérapie(160; 161).

Le développement de l'immunothérapie a conduit à évaluer son intérêt dans ces situations de faible masse tumorale. Un traitement par rituximab en monothérapie (4 perfusions hebdomadaires) peut permettre d'obtenir des rémissions complètes, pouvant être prolongées en cas de rémission moléculaire (162).

En cas Forte masse tumorale et quelques soit l'âge, immunochimiothérapie associant RITUXIMAB et une chimiothérapie (CHOP ou CVP) suivi d'un traitement d'entretien par RITUXIMAB tous les deux mois pendant deux ans et le traitement de référence(163).

4. Prise en charge des lymphomes de la zone marginale :

4.1 Lymphome de la zone marginale du MALT :

Pour les maladies localisées des maladies associées à un pathogène microbien, un traitement initial antibiotique adapté peut suffire. Dans le cas des lymphomes de l'estomac, l'éradication d'H. pylori peut conduire à une régression complète du lymphome dans près de 80 % des cas(164).

Il n'y a aucune règle stricte de traitement pour ces lymphomes de MALT, lorsqu'ils ne sont pas associés aux agents microbiens ou lorsqu'ils n'ont pas répondu au traitement antibiotique. Pour les maladies localisées, un traitement local (chirurgie ou radiothérapie) peut aboutir à un excellent contrôle de la maladie.

Pour les patients présentant une maladie disséminée, une monothérapie par agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil) ou fludarabine peut induire une réponse complète dans 75 % des cas, avec des taux de survie projetée sans événement et survie globale a 5 ans respectivement de 50 % et 75 % (165).

Plus récemment, le rituximab, anticorps ciblant le CD20, a été rapporté comme induisant un taux de réponse globale de 75 %, avec de meilleurs résultats s'il est réalisé

en première ligne (166). Ce traitement, en général très bien toléré, a maintenant sa place dans le traitement de ces lymphomes. L'intergroupe « International Extranodal Lymphoma Study Group » a rapporté en 2011 les premiers résultats de la première étude prospective randomisant le chlorambucil en association ou non avec le rituximab, prouvant un bénéfice significatif en faveur de l'association (167) .

4.2 Lymphome splénique de la zone marginale :

Un traitement n'est nécessaire que pour les patients symptomatiques, avec une splénomégalie douloureuse, associée ou non à un hypersplénisme accompagné de cytopénies. Pour les patients non symptomatiques, une simple surveillance biologique et clinique suffit. L'abstention thérapeutique n'influence pas l'évolution de la maladie, et ces patients vont le plus souvent présenter une maladie stable pendant plus de 10 ans.

Lorsque le patient doit être traité en raison de l'apparition de symptômes, le traitement de première ligne à proposer est la splénectomie (168).

Une chimiothérapie réalisée après la splénectomie permet d'augmenter le taux de rémission, mais n'apporte aucun bénéfice sur le risque de récurrence et la survie (169). Elle peut être proposée pour des patients ayant une contre-indication à la chirurgie, les patients très âgés ou ceux qui progressent après la chirurgie.

Elle repose sur les alkylants (Chloraminophène®, Endoxan®), les analogues des purines (Fludarabine®) et les anticorps monoclonaux (rituximab) seuls ou en association à la chimiothérapie (170).

4.3 Lymphome ganglionnaire de la zone marginale :

Cette maladie est caractérisée par une survie plutôt longue sans différence par rapport aux autres sous-entités de lymphomes de la ZM, mais avec une survie sans progression plus courte. Une option thérapeutique logique est de proposer une polychimiothérapie, avec ou sans anthracycline associée au rituximab.

5. Les lymphomes des cellules de manteau :

La prise en charge thérapeutique du LCM s'est progressivement distinguée des autres LNH, contribuant notamment à l'amélioration de la survie des patients observée depuis une décennie (171; 172). Comme dans le LF et le LDGCB, l'apport du rituximab a permis d'augmenter le taux de réponse et la durée de la réponse. Le gain en survie globale lié à l'utilisation du rituximab a été confirmé dans une méta-analyse(173) . Globalement, deux grandes stratégies thérapeutiques se distinguent, l'une s'appliquant aux patients les plus âgés ou non éligibles à un traitement intensif, l'autre s'adressant aux patients les plus jeunes, pouvant recevoir des traitements plus intensifs.

Pour les sujets jeunes ≤ 65 ans, sans comorbidités significatives : L'alternance RDHAP/RCHOP ou, plus simple, RDHAP seul (4 cures) suivi d'une autogreffe reste un standard chez les patients jeunes en première ligne. La stratégie consiste donc à réaliser une chimiothérapie contenant de fortes doses d'aracytine suivie d'une autogreffe de CSP. Un traitement d'entretien est aujourd'hui la règle depuis la démonstration d'un avantage en survie globale avec une stratégie d'injection de rituximab tous les 2 mois pendant 3 ans post-autogreffe (174).

Chez les patients plus âgés, le RCHOP en première ligne peut être proposé sans intensification par autogreffe mais suivi d'un entretien par rituximab tous les 2 mois(175).

5.1 Prise en charge des lymphomes de Burkitt :

Le traitement de référence fait appel au méthotrexate à forte dose, combiné à une chimiothérapie comportant des anthracyclines et de la cytarabine. Un essai de phase III a récemment été publié, validant l'utilisation du rituximab dans le traitement du lymphome de Burkitt hors infection par le VIH (176) . Les patients ayant reçu du rituximab ont une meilleure SSE à 3 ans (75 %) que ceux qui n'en ont pas reçu (62 %). Cette amélioration se confirme en SG avec 83 % de survie à 3 ans versus 70 %, sans augmentation des effets secondaires.

5.2 Prise en charge des lymphomes T NOS et anaplasiques:

Les lymphomes T périphériques représentent un groupe hétérogène comprenant 23 entités différentes, généralement associé à un pronostic sombre. Pour les plus communs ; NOS, LAI et anaplasiques, la 1^{ère} ligne comprend souvent une chimiothérapie de type CHOP. Hormis le lymphome T anaplasique ALK+, le taux de survie est généralement faible, de l'ordre de 30 % quelle que soit la stratégie utilisée, et les rechutes (pendant et après le traitement) sont fréquentes(177).

5.3 Les lymphomes T/NK nasals :

Le lymphome extra-nodal de type nasal se développe habituellement au dépend de la cavité nasale ou du tractus aérodigestif. Lorsque le lymphome est localisé, le recours à la radiothérapie est crucial, à la dose de 50 grays(178) . Cependant, la radiothérapie seule est insuffisante pour obtenir des taux de guérison élevés. Les études associant le CHOP ou des doses intensifiées de CHOP sont décevantes(179).

Chez ces patients, l'asparaginase, quelle que soit la manière dont elle est utilisée, est le médicament incontournable. Des combinaisons plus complexes et toxiques sont utilisées chez les patients avec une maladie plus avancée (protocole SMILE) (180). Le taux de réponse globale allant de 79 % à 81 % selon les études avec un taux de survie globale à 1 an de 45 % et à 5 ans de 47,3 %. Le rôle d'une consolidation par autogreffe ou allogreffe reste discutable.

VII. Evolution et pronostic :

Le pronostic du lymphome non hodgkinien dépend principalement du sous type histologique, de l'évolution de la maladie et du terrain du patient.

Afin d'affiner encore le pronostic individuel des lymphomes non hodgkiniens et ainsi nous permettre de leur proposer le traitement le plus approprié à leur situation oncologique, des facteurs pronostiques propres à chaque type de lymphome malin non hodgkinien ont été individualisés. Ces différents facteurs ont pu ensuite être regroupés en scores ou indices pronostiques, qui dans un second temps ont été validés sur des études prospectives.

Ainsi pour le lymphome B diffus à grandes cellules, le lymphome folliculaire et le lymphome à cellules de manteau, deux indices pronostiques ont été validés, respectivement l'IPI (International Prognostic Index) et le FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index) et le MIPI (Mantle cell lymphoma International Prognostic Index).

1. L'index pronostique international des lymphomes à grandes cellules

: IPI :

Il a été établi à partir d'une étude internationale menée par les plus grands groupes d'étude sur les lymphomes à partir des données de plus de 4000 malades(178). Il est très largement utilisé. Les éléments retenus comme étant les plus importants sont :

- L'âge (moins de 60 ans / plus de 60ans)
- Le taux de LDH (normal / élevé)
- L'état général (ECOG 0-1 / 2-4)
- Le stade (I-II / III-IV)

- Le nombre d'atteinte des organes (0 ou 1 / plus de 1)

Pour calculer l'IPI on additionne le nombre de facteurs défavorables, il varie donc de 0 à 5(179).

Ce score aboutit à une stratification du risque définissant différents groupes pronostiques :

Groupe pronostique	Score	Survie globale à 4 ans
IPI		
Risque faible	0-1	82%
Risque faible-intermédiaire	2	81%
Risque intermédiaire élevé	3	49%
Risque élevé	4-5	59%

Figure 29: Stratification de risque en fonction des scores pronostiques(180)

2. L'index pronostique international des lymphomes folliculaires : FLIPI :

le Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI), établi en 2004, reste le score le plus utilisé pour évaluer au diagnostic le pronostic des patients atteints de lymphome folliculaire, sa capacité à distinguer trois groupes de pronostics distincts a été déterminée sur une cohorte de 1795 patients traités avant l'introduction du rituximab (tableau :6) (181). Néanmoins, plusieurs études ont confirmé sa validité à l'ère du traitement par anticorps anti-CD20.

Les éléments retenus comme étant les plus importants sont (178):

- L'âge (moins de 60 ans / plus de 60 ans).
- Le taux de LDH (normal / élevé).

- Le taux d'hémoglobine (> 12 / <12).
- Le stade (I–II / III–IV) .
- Le nombre de ganglions atteints (4 ou moins / plus de 4).

Tableau 6: Les détails du Follicular Lymphoma Prognostic Index (FLIPI) (182).

Variables	FLIPI	%de patients Au diagnostic	Survie globale à5ans	Survie globale à10ans
Stade (I–II/III–IV)	Bas = 0–1	36%	91%	71%
Âge (≤ 60 ans / > 60 ans)	Intermédiaire = 2	37%	78%	51%
Aires ganglionnaires (≤ 4 / > 4)	Élevé = 3–4–5	27%	52%	35%
LDH ($\leq$ limite supérieure / $>$ limite supérieure)				
Hémoglobine (≥ 12 g/dL / < 12 g/dL)				

3. L'index pronostique international des lymphomes à cellules de manteau : MIPI

L'index thérapeutique international dans le LCM (MIPI, d'après l'acronyme anglais) est le système pronostique le plus largement utilisé par les médecins pour planifier le traitement. Plusieurs facteurs cliniques influencent le pronostic dans le LCM. Le score MIPI se fonde sur quatre facteurs indépendants pris en compte au moment du diagnostic :

- L'âge
- L'indice fonctionnel (la capacité du patient à accomplir des tâches de la vie courante),
- Les taux de lactate-déshydrogénase (LDH)
- Le nombre de leucocytes (globules blancs)

L'âge et l'indice fonctionnel sont des indicateurs de la tolérance à la chimiothérapie, tandis que les taux de LDH et de leucocytes sont des mesures indirectes de l'activité de la maladie.

Ce score pronostique est valable pour les stades avancés (Ann Arbor III ou IV).

Pour chaque facteur, 0 à 3 points sont donnés à chaque patient et les points sont additionnés avec un maximum de 11.

Les patients ayant de 0 à 3 points sont classés à bas risque (survie globale d'environ 6 ans), ceux avec 4 ou 5 points en risque intermédiaire (survie globale d'environ 4 ans) et ceux avec un score entre 6 et 11 points sont considérés à haut risque (survie totale d'environ 2 ans) (182).

Tableau 7:Index pronostique international simplifié pour les lymphomes du manteau
(Mantle cell lymphoma International Pronostic Index, MIPI).(183)

Points	Âge en années	Performance status (ECOG)	LDH en UI/l	Nombre de leucocytes / μ L
0	<50	0-1	<360	<6,7
1	50-59	-	360-480	6,7-9.999
2	60-69	2-4	481-719	1,0-14.999
3	>70	-	>720	>15.000

CONCLUSION

Dans presque tous les pays du monde, une augmentation constante et inquiétante des taux d'incidence des lymphomes non hodgkiniens est observée depuis plusieurs décennies.

A l'heure actuelle, cette augmentation reste encore inexpliquée car aucun facteur étiologique ne permet à lui seul de l'expliquer.

Les très nombreux travaux réalisés permettent d'orienter les recherches vers les différents facteurs de risque.

Des études complémentaires sont indispensables pour identifier et quantifier les facteurs de risque essentiels, dans le but d'enrayer l'épidémie par la mise en place des mesures préventives.

RESUME :

Introduction :

Les lymphomes non hodgkiniens regroupent un ensemble d'hémopathies lymphoïdes caractérisées par une infiltration ganglionnaire ou extra ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes et monoclonales issues de la lignées B, T ou NK. Ces lymphomes se caractérisent par une grande diversité clinique, anatomopathologique et biologique reflétant la complexité et la variété des différentes classifications.

Matériel et méthode :

Il s'agit d'une étude rétrospective d'une série de 82 patients présentant un lymphome non hodgkiniens recrutés au sein du service d'hématologie clinique de l'hôpital militaire Moulay Ismail de Meknès entre Janvier 2014 et Décembre 2021.

Résultats :

Au total 82 patients ont été inclus dont l'âge moyen était de 54 ans. Le sexe ratio H/F était de 2,57. Le délai moyen de consultation était de 5 mois. Les adénopathies périphériques ont constitué le premier motif de consultations elles sont retrouvées chez 39% des cas avec un siège cervical dans 86.6%. Sur le plan histologique les lymphomes B étaient majoritaires touchant 84% des patients. Selon la classification ANN ARBOR 57.3% des malades présentaient un stade avancé. Selon les scores pronostiques 44% des cas avaient un risque intermédiaire et 29% un haut risque. Sur le plan thérapeutique Les malades de notre série ont été traités par différents protocoles selon le type histologique, le terrain et le stade d'évolution. Après un suivi médian de 50 mois, la survie globale est de 15% pour les lymphomes T et de 68% pour les lymphomes B.

Conclusion :

Les lymphomes non Hodgkinien (LNH) sont les hémopathies malignes les plus fréquentes dans le monde. Ils sont inscrits parmi les enjeux majeurs de santé publique au Maroc faisant l'objet de rémission fréquente depuis l'avènement des thérapies ciblées.

SUMMARY

Introduction:

Non-Hodgkin's lymphomas include a group of lymphoid hemopathies characterized by nodal or extra-nodal infiltration with malignant and monoclonal lymphoid cells from the B, T or NK lines. These lymphomas are characterized by a great clinical, anatomopathological and biological diversity reflecting the complexity and variety of the different classifications.

Materials and methods:

This is a retrospective study about a group of 82 patients with non-Hodgkin lymphoma collected from the clinical hematology department of Moulay Ismail military hospital in Meknes in the period between January 2014 and December 2021.

Results:

A total of 82 patients were included the average age was 54 years. The M/F sex ratio was 2.57. The average consultation delay was 5 months. Peripheral lymphadenopathy was the first reason why patients were consulting; it was found in 39% of cases with a cervical location in 86.6%. Histologically, B lymphomas were dominant, affecting 84% of patients. According to the ANN ARBOR classification, 57.3% of patients presented with an advanced stage. According to the prognostic scores 44% of the cases had an intermediate risk and 29% a high risk. Therapeutically, the patients in our series were treated by different protocols depending on the histological type, the personal history and the stage of evolution. After a median follow-up of 50 months, overall survival is 15% for T-cell lymphomas and 68% for B-cell lymphomas.

Conclusion:

Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is the most common hematological malignancy in the world. They are listed among the major public health issues in Morocco subject to frequent remission since the advent of targeted therapies.

ملخص

مقدمة:

تشمل الأورام اللمفاوية اللاهودجكينية مجموعة من اعتلالات الدم اللمفاوية التي تضر بالعقد اللمفاوية و الأعضاء اللمفاوية الأخرى من خلال تسلل الخلايا الليمفاوية الخبيثة وحيدة النسيلة من الخطوط B أو T أو NK. تتميز هذه الأورام اللمفاوية بتنوع سريري وتشريحي وبيولوجي كبير يعكس مدى تعقيد وتنوع تصنيفاتها المختلفة.

المواد و الطريقة :

هذه دراسة بأثر رجعي لسلسلة من 82 مريضًا يعانون من سرطان الغدد الليمفاوية اللاهودجكينية تم تجميعهم من قسم أمراض الدم السريرية في مستشفى مولاي إسماعيل العسكري في مكناس في الفترة الممتدة بين يناير 2014 وديسمبر 2021.

النتائج:

تم تضمين ما مجموعه 82 مريضًا كان متوسط أعمارهم 54 سنة. نسبة الجنس كانت M / F 2.57. متوسط وقت الاستشارة كان 5 أشهر. كان انتفاخ العقد اللمفية هو السبب الأول للاستشارة ، حيث وجد في 39٪ من الحالات المصحوبة ومتمركز في العنق في 86.6٪. من الناحية النسيجية ، مثلت الأورام اللمفاوية B الغالبية ، بنسبة 84 ٪ من المرضى. وفقًا لتصنيف ANN ARBOR ، كان 57.3٪ من المرضى في مرحلة متقدمة. وفقًا للدرجات الإنذارية ، كان لدى 44 ٪ من الحالات خطر متوسط و 29 ٪ كانت مخاطر عالية. علاجيًا تم علاج المرضى في سلسلتنا ببروتوكولات مختلفة اعتمادًا على النوع النسيجي والحالة ومرحلة التطور. بعد متابعة متوسطة لمدة 50 شهرًا ، تبلغ نسبة البقاء على قيد الحياة 15٪ للأورام اللمفاوية T و 68٪ للأورام اللمفاوية B.

خاتمة:

سرطان الغدد الليمفاوية اللاهودجكينية هو الورم الدموي الخبيث الأكثر شيوعًا في العالم. تم إدراجهما ضمن قضايا الصحة العامة الرئيسية في المغرب التي عرفت تراجعًا مهمًا منذ ظهور العلاجات المستهدفة.

FICHE D'EXPLOITATION

LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS

Service d'Hématologie Clinique HMMI de MEKNES (2014–2021)

▪ **N° d'ordre :**

▪ **IDENTITE :**

Nom et Prénom :

AGE :

SEXE :

☐

F

☐

M

Profession :

Couverture Sanitaire :

▪ **ANTECEDENTS :**

Médicaux :

Chirurgicaux :

Familiales :

Toxiques :

MOTIF DE CONSULTATION :▪ **EXAMEN CLINIQUE :**

Poids :

Taille :

PS : 0 1 2 3 4

- Syndrome Fébrile : Présent ☐ Absent ☐- Syndrome Tumoral : Présent ☐ Absent ☐

ADP :

Localisations :

Nombres :

Diamètre le plus important :

SPM : Oui ☐ Non ☐

Débord splénique :

HPM : Oui ☐ Non ☐

Fleche hépatique :

Autres :

- Syndrome Anémique : Présent ☐ Absent ☐

- Syndrome Hémorragique : Présent ☐ Absent ☐

- AUTRES :

▪ **BILAN DIAGNOSTIC :**

- Biopsie et Etude anatomopathologique :

Site de la biopsie :

Type histologique :

Immunohistochimie :

- Autres examens :

▪ **BILAN D'EXTENSION :**

- Radio de poumon :

- TDM CTAP :

- TEP scan :

- Biopsie Ostéo-médullaire :

- Ponction lombaire :

- Autres Examens :

▪ **BILAN PRETHERAPEUTIQUE :**

- NFS :

GB :

Hb :

PLQ :

- Bilan d'hémostase :

- Bilan hépatique :

- Bilan rénal :

Urée :

Créatinémie :

- Sérologies virales :

HIV

HVB

HVC

- LDH :

- EPP :

- ETT :

FE VG :

- AUTRES EXAMENS :

▪ **PROTOCOLE THERAPEUTIQUE :**

▪ **EVOLUTION :**

- RC ☐
- RP ☐
- Progression ☐
- Stationnaire ☐
- Décès ☐

BIBLIOGRAPHIE :

1. Droueta, X. Cahub, Y. Pointreuc, F. Denisd, M.-A. Mahéa. Cancer/Radiothérapie 2010 volume 14.
2. Cases with enlargement of the lymphatic glands and spleen (or Hodgkin's disease) with remarks. Guy's Hosp Rep. . S, Wilks. 1865;11;57-67..
3. AJ, Norton. Classification of non-Hodgkin's lymphomas. Ballieres Clin Haemato. 1996.
4. Trumper LH, Brittinger G, Diehl V. Non-Hodgkin's lymphoma : a history of classification and clinical observations.
5. Roussy G, Leroux R, Oberling C. Précis d'anatomie-pathologique. Paris : Masson, 1950.
6. A history of immunology 2ème édition. AM, Silverstein. USA : Academic Press, 2009:552p.
7. Immunologic characterization of human cancer. Lukes RJ, Collins RD. 1974 ;34(suppl) :1488-503.
8. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: A proposal from the International Lymphoma Study Group. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. Blood. 1994;84:1361-92.,
9. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon, France: IARC Press et 2008.
10. Diss TC, Molina T, Cabeçadas J, et al. Molecular diagnostics in lymphoma : why, when and how to apply. Diagn Histopathol 2011 et 18(2):53-63.

-
11. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, IARC Press, 2008:439p.
 12. Les anomalies moléculaires dans les lymphomes. G, Delsol. 97(11); 1347–64.2010.
 13. Julie Bruneaua, *, Danielle Canionia, Thierry Jo Molinaa,Révision 2016/2017 de la classification OMS,feuillets de Biologie/N° 335 – MARS 2017.
 14. Jean-Frédéric Brucha, *, Raphaëlle Duprez-Paumierb, Damien Sizaretc.Étude historique des lymphomes.
 15. Boulanger E. L’herpès virus humain 8 (HHV8): II. Rôle pathogène et sensibilité aux antiviraux. Ann Biol Clin, Revues générales 1999 et 19–28., 57(1):.
 16. Guy Gorochov, Jean Daniel Lelièvre, Gilles Thibault, Antoine Toubert .Origine, différenciation et répertoire lymphocytaire T.
 17. Dr. Chantal KOHLER Les cellules sanguines . Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes, cytologistes et cytogénéticiens (CHEC).
 18. <http://www.cours-pharmacie.com/immunologie/les-cellules-immunitaires-et-les-organes-lymphoides.html>, Les cellules immunitaires et les organes lymphoïdes URL :. [En ligne]
 19. Cancer., Küppers R. Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenesis. Nat. Rev. et 5:251–262.2005.
 20. James O Armitage, Randy D Gascoyne, Matthew A Lunning, Franco Cavalli .Non-Hodgkin lymphoma.
 21. DELSOL, G., BROUSSET, P., and SCHLAIFER, D., Histogenèse des lymphomes malins. Rev. Prat., 1993. 43(13): p. 1627–1632. 5. CHATENOU, L., Cellules de

l'immunité, in Immunologie 3ème édition, J.-F. Bach, Editor. 1999, Médecine-Sciences Flammarion: Paris.

22. Dubois, S. Profilage moléculaire des Lymphomes Diffus à Grandes Cellules B: vers une médecine personnalisée. DSc, Normandie Université (2016).

23. G. Russano de Paiva, C. Laurent, L. Lamant, G. Delsol, P. Brousset , Classification histopathologique, EMC 13-013-A-20.

24. Bray¹, Global patterns and trends in the incidence of non-Hodgkin lymphoma Adalberto Miranda Filho¹ · Marion Piñeros¹ · Ariana Znaor¹ · Rafael Marcos Gragera² · Eva Steliarova Foucher¹ · Freddie.

25. Summary statistic Globocan 2020.

26. Registre Hospitalier des Cancers du CHU Hassan II. Fes : s.n.

27. Summary statistics, Globocan worldwide. 2018.

28. Registre des Cancers de Rabat.

29. Registre des Cancers de Grand Casablanca.

30. Krishna C. Thandra , Adam Barsouk , Kalyan Saginala , Sandeep Anand Padala , Alexander Barsouk, Epidemiology of Non-Hodgkin's Lymphoma, Med. Sci. 2021, 9, 5.

31. Wenwen Cai, Qingle Zeng, Xingxing Zhang, and Weiqing Ruan. Trends Analysis of Non-Hodgkin Lymphoma at the National, Regional, and Global Level, 1990-2019: Results From the Global Burden of Disease Study 2019.

32. Howlander, N., et al.

33. R. A. Nelson, A. M. Levine, G. Marks, and L. Bernstein, "Alcohol, tobacco and recreational drug use and the risk of non-Hodgkin's lymphoma," British Journal of Cancer, vol. 76, no. 11, pp. 1532-1537, 1997.

-
34. C. Schollkopf, K. E. Smedby, H. Hjalgrim et al., "Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin's lymphoma—a population-based case-control study," *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 14, no. 7, pp. 1791–1796, 2005.
35. L. M. Morton, T. R. Holford, B. Leaderer et al., "Cigarette smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes among women," *British Journal of Cancer*, vol. 89, no. 11, pp. 2087–2092, 2003.
36. A. S. Parker, J. R. Cerhan, F. Dick et al., "Smoking and risk of non-Hodgkin lymphoma subtypes in a cohort of older women," *Leukemia and Lymphoma*, vol. 37, no. 3–4, pp. 341–349, 2000.
37. G. Ott and A. Rosenwald, "Molecular pathogenesis of follicular lymphoma," *Haematologica*, vol. 93, no. 12, pp. 1773–1776, 2008.
38. L. M. Morton, T. Zheng, T. R. Holford et al., "Alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis," *Lancet Oncology*, vol. 6, no. 7, pp. 469–476, 2005.
39. H. Besson, P. Brennan, N. Becker et al., "Tobacco smoking, alcohol drinking and non-Hodgkin's lymphoma: a European multicenter case-control study (Epilymph)," *International Journal of Cancer*, vol. 119, no. 4, pp. 901–908, 2006.
40. I. Tramacere, C. Pelucchi, M. Bonifazi et al., "Alcohol drinking and non-Hodgkin lymphoma risk: a systematic review and a meta-analysis," *Annals of Oncology*. In press.
41. Bryan A. Bassig, 1 Qing Lan, 2 Nathaniel Rothman, 2 Yawei Zhang, 1 and Tongzhang Zheng¹, "Current Understanding of Lifestyle and Environmental Factors," *Journal of Cancer Epidemiology*, Volume 2012, Article ID 978930, 27 pages doi:10.1155/2012/978930.
-

-
42. J. Adami, M. Frisch, J. Yuen, B. Glimelius, and M. Melbye, "Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer," *British Medical Journal*, vol. 310, no. 6993, pp. 1491–1495, 1995.
43. Hodgkin's lymphoma and skin malignancies—shared etiology?" *International Journal of Cancer*, vol. 62, no. 5, pp. 519–522, 1995.
44. H. K. Biesalski, C. Hemmes, W. Hopfenmuller, C. Schmid, and H. P. M. Gollnick, "Effects of controlled exposure of sunlight on plasma and skin levels of β -carotene," *Free Radical Research*, vol. 24, no. 3, pp. 215–224, 1996.
45. M. S. Santos, S. N. Meydani, L. Leka et al., "Natural killer cell activity in elderly men is enhanced by β -carotene supplementation," *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 64, no. 5, pp. 772–777, 1996.
46. Chiu BC, Cerhan JR, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH, Wallace RB et al (1996) Diet and risk of non-Hodgkin lymphoma in older women. *JAMA* 275(17):1315–1321.
47. Purdue MP, Bassani DG, Klar NS, Sloan M, Kreiger N (2004) Dietary factors and risk of non-Hodgkin lymphoma by histologic subtype: a case-control analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 13(10):1665–1676.
48. Zhang S, Hunter DJ, Rosner BA, Colditz GA, Fuchs CS, Speizer FE et al (1999) Dietary fat and protein in relation to risk of non-Hodgkin's lymphoma among women. *J Natl Cancer Inst* 91(20):1751–1758.
49. Aschebrook-Kilfoy B, Ollberding NJ, Kolar C, Lawson TA, Smith SM, Weisenburger D et al (2012) Meat intake and risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 23 (10):1681–1692.

-
50. M. P. Purdue, D. G. Bassani, N. S. Klar et al., "Dietary factors and risk of non-Hodgkin lymphoma by histologic subtype: a case-control analysis," *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 13, no. 10, pp. 1665-1676, 2004.
51. T. Zheng, T. R. Holford, B. Leaderer et al., "Diet and nutrient intakes and risk of non-Hodgkin's lymphoma in Connecticut women," *American Journal of Epidemiology*, vol. 159, no. 5, pp. 454-466, 2004.
52. B. C. H. Chiu, J. R. Cerhan, A. R. Folsom et al., "Diet and risk of non-Hodgkin lymphoma in older women," *Journal of the American Medical Association*, vol. 275, no. 17, pp. 1315-1321, 1996.
53. S. Zhang, D. J. Hunter, B. A. Rosner et al., "Dietary fat and protein in relation to risk of non-Hodgkin's lymphoma among women," *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 91, no. 20, pp. 1751-1758, 1999.
54. E.DE STEFANI, H.D.P., M.MENDILAHARSU,A.RONCO, Diet and risk of cancer of the upper aerodigestive tract I. Foods. *Oral oncology*, 1999. 35(1): p. 17- 21.
55. E.DE STEFANI, P.B., M.MENDILAHARSU,J. CARZOGLIO,et al., Dietary nitrosamines, heterocyclic amines,and risk of gastric cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr. Cancer*, 1998. 30(2): p. 158-162.
56. GALEONE C, P.C., TALAMINI R, LEVI F, BOSETTI C, NEGRI E, FRANCESCHI S, LA VECCHIA C., Role of fried foods and oral/pharyngeal and oesophageal cancers. *British journal of cancer*, 2005. 92(11): p. 2065-9.
57. Lanoy E, Spano JP, Bonnet F et al. The spectrum of malignancies in HIV-infected patients in 2006 in France: the ONCOVIH study. *Int J Cancer* 2011 et 129(2):467-75.

-
58. Clifford GM, Polesel J, Rickenbach M et al. Cancer risk in the Swiss HIV Cohort Study: associations with immunodeficiency, smoking, and highly active anti-retroviral therapy. *J Natl Cancer Inst* 2005 et 97(6):425–32.
59. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980–2002. *AIDS* 2006 et 20(12):1645–54.
60. Brady, G., MacArthur, G.J. et Farrell, P.J. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. *Postgrad. Med. J.* 2008, 84, 372–377.
61. Martyak LA, Yeganeh M, Saab S. Hepatitis C and Lymphoproliferative Disorders: From Mixed Cryoglobulinemia to Non-Hodgkin's Lymphoma. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009 Apr 9.
62. PIOLTELLI P, GARGANTINI L, CASSI E, et al Hepatitis C virus in non-Hodgkin's lymphoma: a reappraisal after a prospective case-control study of 300 patients. *Am J Hematol* 2000 et 95–100., 64:.
63. Ramos CA, Saliba RM, de Pádua L, Khorshid O, Shpall EJ, Giralt S, Patah PA, Hosing CM, Popat UR, Rondon G, Khouiri IF, Nieto YL, Champlin RE, de Lima M. Impact of hepatitis C virus seropositivity on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transpl.
64. Bauduer F, Katsahian S, Blanchard Y, et AL Descriptive epidemiology of non hodgkin's lymphoma in southwestern French hematology center: absence of significant relationship with hepatitis C virus infection *Hematol Cell Ther* 1999 et 191–3, 41 (5):.
65. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma—a review. K, Ekstrom-Smedby. 2006.

-
66. Cleghorn FR, Manns A, Falk R, Hartge P, Hanchard B, Jack N et al (1995) Effect of human T-lymphotropic virus type I infection on non-Hodgkin's lymphoma incidence. *J Natl Cancer Inst* 87(13):1009-1014.
67. Kondo T, Kono H, Miyamoto N, Yoshida R, Toki H, Matsumoto I et al (1989) Age- and sex-specific cumulative rate and risk of ATLL for HTLV-I carriers. *Int J Cancer* 43 (6):1061-1064.
68. Giam CZ, Jeang KT (2007) HTLV-1 tax and adult T-cell leukemia. *Front Biosci* 12:1496-1507.
69. J. Parsonnet, S. Hansen, L. Rodriguez et al., "Helicobacter pylori infection and gastric lymphoma," *The New England Journal of Medicine*, vol. 330, no. 18, pp. 1267-1271, 1994.
70. X. Sagaert, E. Van Cutsem, G. De Hertogh, K. Geboes, and T. Tousseyn, "Gastric MALT lymphoma: a model of chronic inflammation-induced tumor development," *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, vol. 7, no. 6, pp. 336-346, 2010.
71. Maladies auto-immunes et cancers. Première partie : cancers au cours des maladies auto-immunes et de leur traitement : F. Pasquet, M. Pavic, J. Ninet, A. Hot La Revue de médecine interne 35 (2014) 310-316 311.
72. Evens AM, Winter JN, Gordon LI, Chiu BC-H, Tsang R, Rosen ST (2013). Non-Hodgkin lymphoma. In: Pazdur R, Wagman LD, Camphausen KA, Hoskins WJ (eds) *Cancer management: a multidisciplinary approach*. UBM Medica, Norwalk, CT.
73. Rabkin CS, Ward MH, Manns A, Blattner WA (1997) Epidemiology of non-Hodgkin's lymphomas. In: Magrath IT (ed) *The non-Hodgkin's lymphomas*, 2nd edn. Oxford University Press, New York, pp 171-186.

-
74. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS (1992) Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* 52(19S):5465–5467.
75. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM (2007) Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a metaanalysis. *Lancet* 370(9581):59–67.
76. Clarke CA, Morton LM, Lynch C, Pfeiffer RM, Hall EC, Gibson TM et al (2013) Risk of lymphoma subtypes after solid organ transplantation in the United States. *Br J Cancer* 109 (1):280–288.
77. Quinlan SC, Morton LM, Pfeiffer RM, Anderson LA, Landgren O, Warren JL et al (2010).
78. Cerhan, J.R., et al.
79. The interlymph non–hodgkin lymphoma subtypes project. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2014, 2014, 26–40. Linet, M.S.; Vajdic, C.M.; Morton, L.M.; De Roos, A.J.; Skibola, C.F.; Boffetta, P.; Cerhan, J.R.; Flowers, C.R.; De Sanjosé, S.; Monnereau, A.; et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for follicular lymphoma.
80. The interlymph non–hodgkin lymphoma subtypes project. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2014, 2014, 76–86. Smedby, K.E.; Sampson, J.N.; Turner, J.J.; Slager, S.L.; Maynadié, M.; Roman, E.; Habermann, T.M.; Flowers, C.R.; Berndt, S.I.; Bracci, P.M.; et al. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for mantle cell lymphoma:.
81. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for marginal zone lymphoma: The InterLymph non–Hodgkin lymphoma subtypes project. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2014, 2014, 52–65. Bracci, P.M.; Benavente, Y.; Turner, J.J.;
-

Paltiel, O.; Slager, S.L.; Vajdic, C.M.; Norman, A.D.; Cerhan, J.R.; Chiu, B.C.H.; Becker, N.; et al.

82. Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for peripheral T-cell lymphomas: The interlymph non-hodgkin lymphoma subtypes project. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 2014, 2014, 66–75. Wang, S.S.; Flowers, C.R.; Kadin, M.E.; Chang, E.T.; Hughes, A.M.; Ansell, S.M.; Feldman, A.L.; Lightfoot, T.; Boffetta, P.; Melbye, M.; et al.

83. EKSTROM-SMEDBY, K., Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma – a review.

84. BASTARD, C. and TILLY, H., Anomalies génétiques dans les lymphomes malins non hodgkiniens, in Lymphomes : lymphomes non hodgkiniens et Maladie de Hodgkin, P. Solal- Céligny, et al., Editors. 1997, IARC Press: Lyon. p. 46–52.

85. Mounier N, Morel P, Haioun C et coll. A multivariate analysis of the survival of patients with aggressive lymphoma variations in the predictive value of prognostic factors during the course of the disease 1998, 82 et 1952–62.

86. Colonna P, Andrieu J. Maladie de Hodgkin. Universités francophones ed: France, ESTEM et 1991.

87. Engert A, Younes A. Hodgkin Lymphoma A Comprehensive Overview. Springer et 2015.

88. KARILA-COHEN P, PETIT, CHOSIDOW D ET MERRAN S. Lymphome gastrique, J Radiol 2005, 86, vol et 295–298, N° 3 : page :.

89. Lévy M, Copie-Bergman C, Traulle C et al. Conservative treatment of primary gastric low grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. Am J Gastroenterol 2002 et 97:292–7.

-
90. Wulfrank D, Pauwels C, Roels H, De Schryver A. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Radiother Oncol.* 1987 et 8(3):199-207.
91. Weber AL, Rahemtullah A, Ferry JA. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma of the head and neck: clinical, pathologic, and imaging evaluation. *Neuroimaging Clin N Am.* 2003 et 13:371-92.
92. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. In: Bosman FT, Jaffe ES, Lakhani SR, Ohgaki H, editors. *World Health Organization classification of Tumours.* Lyon. France: IARC et 2008.
93. Van Besien K, Kelta M, Bahaguna P. Primary mediastinal B cell lymphoma: a review of pathology and management. *J Clin Oncol* 2001 et 19:1855—64.
94. Pittet-Barbier, L., lymphomes, J. Dumont : Lésions ostéoarticulaires dans les et [31-192-B10]., *Radiodiagnostic I-II – Squelette normal – Neuroradiologie–Appareil locomoteur.*
95. P. Gaudin, Y. Rozand, et al : Rheumatic manifestations at presentation of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's malignant lymphoma. A national survey of one hundred forty-six patients. *Rev Rhum [Engl Ed]* 1995 et 62:365-75.
96. Roux, S. et 109-124., X. Mariette : Manifestations ostéoarticulaires des hémopathies malignes (myélome exclu). *EMC–Rhumatologie Orthopédie 2* (2005).
97. Bauchet L., Rigau V., Mathieu-Daudé H. French brain tumor data bank: methodology and first results on 10,000 cases. *J Neurooncol.* 2007 et 84:189-199.
98. Laigle-Donadey F., Iraqi W., Straus C., Martin-Duverneuil N., Fénelon G., Hoang-Xuan K. Primary central nervous system lymphoma presenting with central neurogenic

hyperventilation. A case report and review of the literature. *Rev Neurol (Paris)*. 2005 et 161:9.

99. Giustina A., Gola M., Doga M., Rosei E.A. Clinical review 136: primary lymphoma of the pituitary: an emerging clinical entity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 et 86:4567–4575.

100. lymphomes, K. Viala Neuropathies associées aux.

101. Baehring JM, Damek D, Martin EC, et al: Neurolymphomatosis. *Neurooncology* 5:104–115, 2003.

102. Rein W, Elaine S. Jaffe, Gunter B, Lorenzo C, Emilio B et al. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2008) Module 10 : Cancérologie, oncohématologie Item 164 — Lymphomes malins : lymphomes cutanés.

103. J. BRUNEAU¹, D. CANIONI¹, T. MOLINA¹ Classification OMS 2016 des hémopathies lymphoïdes matures.

104. amplification., Victor Bobée : Détermination moléculaire des sous-types de lymphomes B diffus à grandes cellules par un classifieur de type retrotranscription multiplex ligation-dependent probe.

105. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens G. Russano de Paiva, C. Laurent, L. Lamant, G. Delsol, P. Brousset.

106. Hermine O, Haioun C, D'agay M–F, Briere J, Lavignac C, Fillet G, et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1996 et 87(1):265–72.

-
107. Cazals-Hatem D, Lepage E, Brice P, Ferrant A, d'Agay MF, Baumelou E, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. A clinicopathological study of 141 cases compared with 916 non mediastinal large B-cell lymphomas.
108. Etienne B, Guillaud PH, Loire R, Coiffier B, Berger F, Cordier JF. Aggressive primary mediastinal non-Hodgkin's lymphomas: a study of 29 cases. Eur Respir J 1999 et 13:1133—8.
109. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J, World Health Organization of Tumours. Pathology and genetics of tumours of Haematopoietic and Lymphoid tissues. Lyon: IARC Press et 2001.
110. Pathol, Delsol G. Classification OMS 2008 des lymphomes. Ann et 28(1):S18—24.
111. Lymphomes médiastinaux : anatomie pathologique. Chetaille, B. s.l. : Revue de Pneumologie, 2010.
112. De Leval L, Ferry JA, Falini B, Shipp M, Harris NL. Expression of bcl-6 and CD10 in primary mediastinal large B-cell lymphoma.
113. Leoncini L, Delsol G, Gascoyne RD, Harris NL, Pileri SA, Piris MA. Aggressive B-cell lymphomas: a review based on the workshop of the XI meeting of the european association for haematopathology. Histopathology 2005.
114. Bosly A, Delos M, Michaux L. Lymphomes diffus à grandes cellules B. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris). Hematologie 2007.
115. biologie 2006., Gaulard P. Lymphome B diffus à grandes cellules : de la morphologie à la.
116. Burkitt HG, Stevens A, Lowe JC, Young B (1997) Weather, Anatomie pathologie. 3e édition Arnette, Paris, pp 181–94.
-

-
117. Cabanne F, Bonnenfant JL (1980) Anatomie pathologique : principes de pathologie générale et spéciale. Maloine, Paris, pp 602-5.
118. Magrath IT, Sariban E (1985) Clinical features of Burkitt's lymphoma in USA. In: Burkitt's lymphoma: a human cancer model. IARC, Lyon 119-27.
119. Fleisch F, Reinhart WH, Brand B, Berger C (2005) Epstein-Barr virus DNA in serum in HIV infected patient during development and treatment of non-Hodgkin's lymphoma. Swiss Med Wkly.
120. Gentilini M (1993) Médecine tropicale, 5e édition Flammarion, Paris, 539-43.
121. 1. Ribrag, V. Camara-Clayette, J. Bosq, Y. Vassezky .Lymphome de Burkitt V. EMC – Hématologie 1 Volume 7 n °4 novembre 2012.
122. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues, WHO Classification of Tumours, Revised 4th Edition, Volume 2 et Lyon, 2016.
123. Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris- Cappio F, Dighiero G, Döhner H, et al. iwCLL guidelines for diagnosis, indications for treatment, response assessment, and supportive management of CLL. Blood 2018;131:2745- 60.
124. Arcaini L, Rossi D, Paulli M. Splenic marginal zone lymphoma : from genetics to manage- ment. Blood 2016 et 127:2072-81.
125. Christophe Bontoux, Julie Bruneau, Thierry Jo Molina : Classification anatomopathologique des syndromes lymphoprolifératifs B chroniques , La presse médicale , tome 48 , n87P1 ,septembre 2019.
126. van den Brand M, Han J, van Krieken JM. Recognizing nodal marginal zone lymphoma: Recent advances and pitfalls. A systematic review. Haematologica 2013 et 98:1003-13.

-
127. McKay P, Leach M, Jackson B, Robinson S, Rule S. A British Society for haematology good practice paper on the diagnosis and investigation of patients with mantle cell lymphoma. *Br J Haematol* 2018 et 182:63–70.
128. Hoster E, Rosenwald A, Berger F, Bernd H–W, Hartmann S, Loddenkemper C, et al. Prognostic Value of Ki–67 index, cytology, and growth pattern in mantle–cell lymphoma: results from randomized trials of the european mantle cell lymphoma network.
129. Kridel R, Sehn LH, Gascoyne RD. Pathogenesis of follicular lymphoma. *Clin Invest* 2012 et 122:3424–31.
130. Charles Lancesseur Mathieu Bellal * Lymphome T Volume 23, numéro 5, Septembre–Octobre 2017 Institut d’hématologie de Basse Normandie, CHU Caen.
131. J. Forcioli, B. Meyer, B. Fabiani :Granulome malin centrofacial ou lymphome nasal T/NK Centrofacial malignant. *Granulomas as primery nasal T/NK* , EMC–Oto–rhino–laryngologie 2 (2005) 390–400.
132. World Health Organization, handbook for reporting result of cancer treatment, Genève, 1979.
133. CASASSUS PH., Manifestations hématologiques révélatrices des cancers Cancers évaluation, traitement et surveillance. JM Andrieu & P Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997.
134. WINTROBE M., Hématologie clinique (traduction française sous la direction de A. Herrera et Ph. Solal–Celigny). Piccin, ed. Padoue : 1990 et volumes, 2.
135. Adida C, Haioun C, Gaulard P, Lepage E, Morel P, et al. (2000) Prognostic significance of surviving expression in diffuse large B–cell lymphomas. *Blood* 96: 1921–1925.

-
136. MLLE. SELMA DAOUDI, Le rôle du RITUXIMAB dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens de type B Thèse, Université Mohammed V, Faculté de médecine et de pharmacie et 2006, Rabat.
137. DEVESA SS, FEARS T. , Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data, 1992, Cancer Res et 5432–40.
138. L. Dal Maso and S. Franceschi, "Epidemiology of non-Hodgkin lymphomas and other haemolymphopoietic neoplasms in people with AIDS," Lancet Oncology, vol. 4, no. 2, pp. 110–119, 2003.
139. LA REVUE DU PRATICIEN, VOL. 58, 31 MAI 2008 Lymphomes malins Dr Richard Delarue Service d'hématologie adultes, centre hospitalier universitaire Necker, Paris, France.
140. Caroline Besson, Gilles Pialoux, Xavier Mariette, François Lefrère, Christian Brechot, Olivier Hermine ,Lymphomes non hodgkiniens et virus de l'hépatite C, Revue Hématologie, Volume 6, numéro 2, Mars – Avril 2000.
141. Bone marrow biopsy in non-Hodgkin lymphoma: A morphological study Suneet Kumar, Aarathi R Rau, Ramadas Naik, Hema Kini, Alka M Mathai, Muktha R Pai, Urmila N Khadilkar Department of Pathology, Kasturba Medical College, Mangalore, India.
142. Lee KS, Kim Y, Primack SL Imaging of pulmonary lymphomas AJR 1997 et 168, 339–345.
143. Meignan M, Gallamini A, Meignan M, Gallamini A, Haioun C. Report on the First International.
144. PETER RENTON, PETER RENTON PAUL BUTLER, Lymphomes :Imagerie médicale et page 143, 2005.

-
145. FELIX REYES, Démarche diagnostique initiale : Les lymphomes malins non hodgkiniens 2001 et 110., page.
146. Clin, Cheson BD. Role of functional imaging in the management of lymphoma. J et 29:1844-54.2011.
147. Metser U, Prica A, Hodgson DC, et al. Effect of PET/CT on the management and outcomes of participants with Hodgkin and aggressive non-Hodgkin lymphoma: a multicenter registry. Radiology. 2019 et 290:488-95.
148. Lymphome : cheminement du patient .
https://www.lymphoma.ca/sites/default/files/images/stages_fr.jpg. [En ligne]
149. Res, CARBONE PP. KAPLAN HS. MUSSHOFF K. SMITHERS DW. TUBIANA M. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. Cancer et 1860-1861, 31:1971.
150. Bauduer F Agents cytostatiques en hématologie.EMC Hématologie, 13-082-A-10, 1998, 16p.
151. Salles G., Shipp M.A., Coiffier B.Chemotherapy of Non-Hodgkin's Aggressive Lymphomas.
152. Krime Bouabdellah, Noël milpied Actualités sur les lymphomes malins non hodgkiniens.
153. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S, et al. (1993) Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 328: 1002-6.
154. Coiffier B, Lepage E, Briere J, et al. (2002) CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. N Engl J Med 346: 235-42.

-
155. Vose JM, Link BK, Grossbard ML, et al. (2001) Phase II study of rituximab in combination with chop chemotherapy in patients with previously untreated, aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 19: 389–97.
156. Gopal A, Kahl BS, De Vos S, et al. Mature response data from a phase 2 study of PI3K-delta inhibitor idelalisib in patients with double (rituximab and alkylating agent)-refractory indolent B-cell non-Hodgkin lymphoma (iNHL). *Clin Adv Hematol Oncol*. 2014.
157. Dortz L, Guibert S, Bayat S, et al. (2010) Diagnostic and prognostic impact of 18F-FDG PET/CT in follicular lymphoma. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* 37(12): 2307–14.
158. Mac Manus MP, Hoppe RT (1996) Is radiotherapy curative for stage I and II low-grade follicular lymphoma? Results of a long-term follow-up study of patients treated at Stanford University. *J Clin Oncol* 14(4): 1282–90.
159. Campbell BA, Voss N, Woods R, et al. (2010) Long term outcomes for patients with limited stage follicular lymphoma. *Cancer* 116(16): 3797–3806.
160. Ardeshtna KM, Smith P, Norton A, et al. (2003) Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced-stage non-Hodgkin lymphoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 362(9383): 516–22.
161. *J Clin Oncol* 15(3): 1110–7. Brice P, Bastion Y, Lepage E, et al. (1997) Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alfa: a randomized study from the Groupe d'Étude des Lymphomes Folliculaires.

-
162. Colombat P, Salles G, Brousse N, et al. (2001) Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low tumor burden: clinical and molecular evaluation. *Blood* 97(1): 101–6.
163. Référentiel Régional "Traitement des lymphomes de l'adulte" 2020, Onco Occitanie.
164. Wotherspoon A, Doglioni C, Diss T, et al. (1993) Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 342: 575–7.
165. Hammel P, Haioun C, Chaumette M, et al. (1995) Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 13: 2524–9.
166. Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, et al. (2003) Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 15: 2741–5.
167. Zucca E CA, Martinelli G, et al. (2010) Chlorambucil plus rituximab produces better event-free survival in comparison with chlorambucil alone in the treatment of malt lymphoma: 5-year analysis of the 2-arms part of the IELSG-19 randomized Study.
168. Thieblemont C, Felman P, Berger F, et al. (2002) Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma* 3: 41–7.
169. Thieblemont C, Felman P, Callet-Bauchu E, et al. (2003) Splenic marginal-zone lymphoma: a distinct clinical and pathological entity. *Lancet Oncol* 4: 95–103.
170. Lefrere F, Hermine O, Belanger C, et al. (2000) Fludarabine: an effective treatment in patients with splenic lymphoma with villous lymphocytes. *Leukemia* 14: 573–5.

-
171. Dreyling M, Weigert O, Hiddemann W (2008) Current treatment standards and future strategies in mantle cell lymphoma. *Ann Oncol* 19 (Suppl 4): iv41–4.
172. Herrmann A, Hoster E, Zwingers T, et al. (2009) Improvement of overall survival in advanced stage mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 27: 511–8.
173. Schulz H, Bohlius JF, Trelle S, et al. (2007) Immunochemotherapy with rituximab and overall survival in patients with indolent or mantle cell lymphoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 99: 706–14.
174. Bodet-Milin C, Touzeau C, Leux C, et al. (2010) Prognostic impact of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in untreated mantle cell lymphoma: a retrospective study from the GOELAMS group. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37: 1633–42.
175. Vela-Chavez T, Adam P, Kremer M, et al. (2011) Cyclin D1 positive diffuse large B-cell lymphoma is a post-germinal center-type lymphoma without alterations in the CCND1 gene locus. *Leuk Lymphoma* 52: 458–66.
176. Ribrag V, Koscielny S, Bosq J, Leguay T, Casasnovas O, Fornecker LM, et al. Rituximab and dose-dense chemotherapy for adults with Burkitt's lymphoma: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016 et 2402–11., 387:.
177. Actualités thérapeutiques dans les lymphomes : Wolfromm, R. Delarue, *La Revue de médecine interne* (2017).
178. MOUNIER N, MOREL P, HAIOUN C ET COLL., A multivariate analysis of the survival of patients with aggressive lymphoma variations in the predictive value of prognostic factors during the course of the disease, et al.
179. Les lymphomes non hodgkiniens URL : www.gela.org/section_lymphomes.

-
180. Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *Blood*. 2007;109(5):1857-61.
181. Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, and al. Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood*. 2004 et 104(5):1258-1265.
182. Lymphome à cellule du manteau. La Société de leucémie et lymphome (The Leukemia & Lymphoma Society).
183. Hoster E, Dreyling M, Klapper W, et al.— A new prognostic index (MIPI) for patients with advanced-stage mantle cell lymphoma. *Blood*, 2008, 111, 558-565.
184. DELSOL, G., BROUSSET, P., and SCHLAIFER, D., Histogenèse des lymphomes malins. *Rev. Prat.*, 1993. 43(13): p. 1627-1632. 5. CHATENOU, L., Cellules de l'immunité, in *Immunologie 3ème édition*, J.-F. Bach, Editor. 1999, Médecine-Sciences Flammarion: Paris.
185. Brady, G., MacArthur, G.J. et Farrell, P.J. Epstein-Barr virus and Burkitt lymphoma. *Postgrad. Med. J.* 2008, 84, 372-377.
186. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2008) Module 10 : Cancérologie, oncohématologie Item 164 — Lymphomes malins : lymphomes cutanés.
187. Rein W, Elaine S. Jaffe, Gunter B, Lorenzo C, Emilio B et al. WHO-EORTC classification for cutaneous lymphomas. *BLOOD*, 15 MAY 2005 _ VOLUME 105, N 10.
188. Christophe Bontoux, Julie Bruneau, Thierry Jo Molina : Classification anatomopathologique des syndromes lymphoprolifératifs B chroniques , La presse médicale , tome 48 , n87P1 ,septembre 2019.



أطروحة رقم 22/071

سنة 2022

اللمفومة اللاهود جينية :
تجربة قسم علم الدم السريري بالمستشفى العسكري مولاي إسماعيل بمكناس
(بصدد 82 حالة)

الأطروحة

قدمت و نوقشت علانية يوم 2022/03/01

من طرف

السيدة رنيا شطير

المزدادة في 27 غشت 1996 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات المفتاحية

اللمفومة اللاهودجينية - الفحص - التطور - الإنذار

اللجنة

الرئيس	السيد مودن محمد كريم أستاذ في الطب الداخلي
المشرف	السيد الضو هشام أستاذ مبرز في علم الدم السريري
أعضاء	السيد زيني علي أستاذ في الطب الداخلي
	السيد يازين عزيز أستاذ مبرز في طب الأورام
	السيد سينا محمد أستاذ مبرز في التشريح المرضي
	السيد جنان سليم أستاذ مساعد في علم الدم السريري
عضو مشارك	