



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



Année: 2020

Thèse N°: 297

LES LYMPHOMES MEDIASTINAUX

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Ibtihal BAHAJ

Née le 16 Mars 1991

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Lymphomes médiastinaux; Etude anatomopathologique;
Diagnostics différentiels; Traitement

Membres du Jury :

Madame Zakia BERNOUSSI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Madame Kaoutar ZNATI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Monsieur Ahmed JAHID

Professeur d'Anatomie Pathologique

Madame Basma EL KHANNOUSSI

Professeur d'Anatomie Pathologique

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي هَدَانَا لِهَذَا
وَمَا كُنَّا لِنَهْتَدِيَ لَوْلَا أَنْ هَدَانَا اللَّهُ﴾

سورة الأعراف: الآية: 43

صَلَّى
الْعَظِيمُ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

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

Médecine Interne - Clinique Royale
Anesthésie - Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne - Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie - Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUHA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique,

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUHA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMFA
Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

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

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAoui Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAoui Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

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

Novembre 1997

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Chirurgie Générale - Directeur du CHIS
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie Inspecteur du SSM
Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie Directeur HMI Mohammed V

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie Directeur Hôp. Ar-razi Salé
Gynécologie Obstétrique

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

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

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSI Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa*
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale *Directeur Hôpital Ibn Sina*
Chirurgie Thoracique

* Enseignants Militaires

Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique *V-D chargé Aff Acad. Est.*
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie *Dir.-Adj. HMI Mohammed V*
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. HACHI Hafid

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Biophysique
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

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

Rhumatologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio - Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina Mar*
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie - Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Pneumo - Phtisiologie

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhoussaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAoui Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Moncef *
Pr. RADIOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Mars 2009

Pr. ABOUZAHER Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen *
 Pr. BJJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae *
 Pr. BOUI Mohammed *
 Pr. BOUNAIM Ahmed *
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. LAMSAOURI Jamal *
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

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

Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne *Directeur ERSSM*
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie- Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Pr. ABOUELALAA Khalil *

Pr. BENCHEBBA Driss *

Pr. DRISSI Mohamed *

Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna

Pr. EL OUAZZANI Hanane *

Pr. ER-RAJI Mounir

Pr. JAHID Ahmed

Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique

Anesthésie Réanimation

Traumatologie-orthopédie

Anesthésie Réanimation

Chirurgie Générale

Pneumophtisiologie

Chirurgie Pédiatrique

Anatomie Pathologique

Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir

Pr. AIT EL CADI Mina

Pr. AMRANI HANCHI Laila

Pr. AMOR Mourad

Pr. AWAB Almahdi

Pr. BELAYACHI Jihane

Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain

Pr. BENCHEKROUN Laila

Pr. BENKIRANE Souad

Pr. BENNANA Ahmed*

Pr. BENSCHIR Mustapha *

Pr. BENYAHIA Mohammed *

Pr. BOUATIA Mustapha

Pr. BOUABID Ahmed Salim*

Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba

Pr. CHAIB Ali *

Pr. DENDANE Tarek

Pr. DINI Nouzha *

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali

Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa

Pr. ELFATEMI Nizare

Pr. EL GUERROUJ Hasnae

Pr. EL HARTI Jaouad

Pr. EL JAOUDI Rachid *

Pr. EL KABABRI Maria

Pr. EL KHANNOUSSI Basma

Pr. EL KHLOUFI Samir

Pr. EL KORAICHI Alae

Pr. EN-NOUALI Hassane *

Pr. ERROUG Laila

Pr. FIKRI Meryem

Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie

Toxicologie

Gastro-Entérologie

Anesthésie Réanimation

Anesthésie Réanimation

Réanimation Médicale

Anesthésie Réanimation

Biochimie-Chimie

Hématologie

Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation

Néphrologie

Chimie Analytique et Bromatologie

Traumatologie orthopédie

Anatomie

Cardiologie

Réanimation Médicale

Pédiatrie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Neuro-chirurgie

Médecine Nucléaire

Chimie Thérapeutique

Toxicologie

Pédiatrie

Anatomie Pathologique

Anatomie

Anesthésie Réanimation

Radiologie

Physiologie

Radiologie

Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed *
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houada
 Pr. OUKABLI Mohamed *
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim *
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua *
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan *
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali *

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
 Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
 Pr. BOUCHIKH Mohammed
 Pr. EL KABBAJ Driss *
 Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
 Pr. HARDIZI Houyam
 Pr. HASSANI Amale *
 Pr. HERRAK Laila
 Pr. JANANE Abdellah *
 Pr. JEAIDI Anass *
 Pr. KOUACH Jaouad*
 Pr. LEMNOUER Abdelhay*
 Pr. MAKRAM Sanaa *
 Pr. OULAHYANE Rachid*
 Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
 Pr. SEKKACH Youssef*
 Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique
 Traumatologie- Orthopédie
 Chirurgie Thoracique
 Néphrologie
 Biochimie-Chimie
 Histologie- Embryologie-Cytogénétique
 Pédiatrie
 Pneumologie
 Urologie
 Hématologie Biologique
 Gynécologie-Obstétrique
 Microbiologie
 Pharmacologie
 Chirurgie Pédiatrique
 CCV
 Médecine Interne
 Gynécologie-Obstétrique

* Enseignants Militaires

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Aabderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *
Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L.
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGHOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



Dédicaces

A mes très chers parents

Aucun mot ne pourra exprimer la profondeur de mon amour et mon affection. A vous mes chers parents je dédie ce travail que sans vous, sans votre amour et votre soutien n'aurait pu voir le jour. A vous mes amours je dédie ce travail qui est le fruit de vos sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien-être depuis ma naissance jusqu'à nos jours. J'espère que cette thèse vous apporte la joie de voir aboutir un de vos espoirs et j'espère avoir été digne de votre confiance.

Que ALLAH vous accorde la meilleure des récompenses

Je vous aime fortement

فأنتما النبض في قلبي...

وأنتما النور في بصري...

وأنتما اللحن في شفتي...

بوجهكم ينجلي كدري...

A mon très cher frère AYOUB

*Ton absence me fait assez triste surtout en ce moment qu'on attendait
depuis longtemps*

*Mon cher frère je te remercie infiniment pour ton aide et ta disponibilité
à tout moment, sans toi mon travail n'aurait pu accomplir. J'espère que
l'avenir sera plein de bonheur pour nous tous IN CHAE ALLAH*

Je t'aime fortement mon frère

A mon petit-fils MOHAMED SARIYE

*A chaque moment où je vois dans tes yeux assez brillants et innocents un
grand espoir s'enflamme dans mes profondeurs on me disant " you can do
it".*

Je t'aime mon petit bébé. Que ALLAH te préserve.

***A mon cher grand frère YOUSSEF et A son épouse Mme FATIMA et
leurs enfants mes petites sœurs NOUHNOUH, DOHDOH, ALOUA et
petit frère TAHA***

*Votre présence dans la famille est le secret de notre bonheur, Je vous
remercie pour votre aide, et votre présence en tout moment depuis mon
enfance. Enorme amour pour vous mes chers*

Que dieu vous procure santé et joie pour toute la vie...

A mes grand mères "lalla HLIMA et lalla MBARKA"

*Ni les mots ni les expressions pourront révéler mon grand amour pour
vous. Vous vous marquez mes premiers souvenirs de ma première enfance
et je sens encore votre tendresse et votre amour.*

Que ALLAH vous préserve la santé pour le reste de votre vie

A mes chers tantes et oncles

Mes chères cousines et toute la famille

Je vous dédie ce travail en guise de remerciement

A ma chère amie LAMIAE AZIZI

Je dédie ce travail à toi ma chère, je te remercie pour ton soutien moral et ton encouragement, et je sais que je peux compter sur toi et j'en suis reconnaissante. J'espère que ton avenir sera tout en rose IN CHAE

ALLAH

Que ALLAH t'accorde la meilleure des récompenses.

Remerciements

A mon maitre et présidente de thèse

Madame le professeur Zakia BERNOUSSI

Professeur d'anatomie pathologique

Hôpital Ibn Sina – Rabat

*Je vous remercie pour le grand honneur que vous me faites en acceptant
de présider cette thèse.*

*Vos compétences professionnelles, vos qualités humaines et professionnelles
exemplaires ont toujours suscité mon admiration.*

*Qu'il soit permis, chère maitre, de vous exprimer ma sincère
reconnaissance, mon profond respect et ma plus grande estime.*

A mon maitre et rapporteur de thèse

Madame le professeur Kaoutar ZNATI

Professeur d'anatomie pathologique

Vous m'avez inspiré le sujet de thèse, vous m'avez dirigé tout au long de son élaboration, avec bienveillance, compréhension, flexibilité et disponibilité.

Votre accueil pour l'un de vos étudiants, vos qualités humaines rares et vos qualités professionnelles ont été un enseignant complémentaire pour ma vie professionnelle et privée.

Veuillez accepter ici, chère maitre, l'expression de ma gratitude et l'expression de ma profonde reconnaissance.

A mon maitre et juge de thèse

Monsieur le professeur Ahmed JAHID

Professeur d'anatomie pathologique

*C'est pour moi un grand honneur que vous acceptez de siéger parmi notre
honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront
pour moi un exemple dans l'exercice de ma profession.*

*Veuillez agréer, chère maitre, mes dévouements et mon éternelle
reconnaissance.*

A mon maitre et juge de thèse

Madame le professeur Basma EL KHANNOUSSI

Professeur d'anatomie pathologique

*Permettez-moi de vous remercier pour avoir si gentiment accepté de faire
partie de mes juges.*

*En dehors de vos connaissances claires et précises ainsi que vous
remarquables qualités humaines et professionnelles méritent toute
admiration et respect.*

*Veuillez trouver ici le témoignage respectueux de ma reconnaissance et
admiration.*



Liste des abréviations

Liste des abréviations

ADP	: Adénopathie
CG	: Centre germinatif
CMV	: Cytomegalovirus
CRS	: Cellule de Reed-Sternberg
ECOG	: Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	: European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GG	: Ganglion
HIS	: Hôpital Ibn Sina
HMY	: Hopital My youssef
IASLC	: International Association for the Study of Lung Cancer
Ig	: immunoglobuline
INO	: Institut national d'oncologie
IPI	: Index pronostique international
LB	: Lymphome de Burkitt
LBDGC	: Lymphome B diffuse à grande cellule
LBPM	: Lymphome B primitif du médiastin
LF	: Lymphome folliculaire
LHC-SN	: Lymphome hodgkinien classique
LLT	: Lymphome lymphoblastique T
LNH	: Lymphome non hodgkinien
LySA	: LymphomaStudy Association

LZG	: Lymphome de la zone grise
MS	: Maladie stable
OMS	: Organisation mondiale de la santé
RC	: Réponse complète
RP	: Réponse partielle
SLPT	: Les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation
TEP FDG	: Tomodensitométrie à émission de positron au Fluorodéoxyglucose



Liste des illustrations

Liste des figures

Figure 1: Principe générale de la FISH	13
Figure 2: La répartition des cas selon les tranches d'âges	17
Figure 3: la moyenne d'âge selon le sexe	18
Figure 4: la répartition des cas selon le sexe	18
Figure 5: La répartition des cas selon les signes fonctionnels.	20
Figure 6: La répartition des signes cliniques selon leur fréquence.	20
Figure 7: La répartition des cas selon les données de la TDM	21
Figure 8: la répartition des cas selon les types de prélèvements réalisés.	22
Figure 9: Répartition des cas selon le diagnostic anatomopathologique.	24
Figure 10: Schéma montrant le thymus d'un enfant sur une vue médiastinale antérieure.	36
Figure 11: Schéma montrant l'emplacement des ganglions médiastinaux.	37
Figure 12: Aspect histologique du petit lymphocyte.	40
Figure 13: Aspects histologiques du grand lymphocyte.	41
Figure 14: Grand lymphocyte granuleux.	41
Figure 15: Schéma montrant la coupe d'un ganglion.	42
Figure 16: schéma des différentes cellules du follicule lymphoïde.	43
Figure 17: schémas montrant les différentes régions du lobule thymique.	45
Figure 18: Calcul du rapport médiastino-thoracique M/T	52
Figure 19: Vidéomédiastinoscope	55
Figure 20: Le médiastinoscope en place.	55
Figure 21: Biopsie exérèse d'une adénopathielatéro-trachéale droite par médiastinoscopie.....	56

Figure 22: Lymphome hodgkinien classique scléro-nodulaire (HE x20).....	60
Figure 23: LHC-SN exprimant l'anticorps anti CD30.....	62
Figure 24: LHC-SN exprimant l'anticorps anti CD15.....	63
Figure 25: LBDGC anaplasique (HEx20).....	66
Figure 26: LBDGC exprimant l'anticorps anti CD30	68
Figure 27: les principales mutations récurrentes en fonction des voies de de signalisation	69
Figure 28: Lymphome B primitif du médiastin (HE x20)	70
Figure 29: LBPM exprimant l'anticorps anti CD20	71
Figure 30: LBPM exprimant l'anticorps anti CD30	72
Figure 31: Lymphome de Burkitt (HE x20).....	75
Figure 32: Lymphome de la zone grise (HE x20)	79
Figure 33: LZG exprimant l'indice de prolifération Ki67	79
Figure 34: Lymphome lymphoblastique T (HE x20)	81
Figure 35: LLT exprimant l'anticorps anti CD5	82
Figure 36: LLT exprimant l'anticorps anti TdT	82
Figure 37: LLT exprimant l'indice de prolifération Ki67	83
Figure 38: LLT exprimant l'anticorps anti CD10	83
Figure 39: Lymphome folliculaire (HE x20)	86
Figure 40: LF exprimant l'anticorps anti CD10.....	86
Figure 41: Les stades de la classification d'ANN ARBOR	94
Figure 42: Index pronostique international des lymphomes agressifs (IPI)	97
Figure 43: Index pronostique international des lymphomes folliculaires (FLIPI).....	98
Figure 44: Prise en charge du LH de première ligne.	106

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification OMS 2001	29
Tableau 2: Classification OMS 2008 des néoplasies lymphoïdes	31
Tableau 3: Classification OMS révisée 2016 des tumeurs du tissu lymphoïde	33
Tableau 4: Les principales modifications de la classification OMS 2016[16]..	34
Tableau 5: les critères morphologique et immunohistochimiques des lymphomes : LBPM, LBDGC, LHC et le LZG	73
Tableau 6: Echelle d'activité de « Eastern Cooperative Oncology Group » (ECOG)	89
Tableau 7: Classification d'ANN ARBOR modifiée selon Costwolds	94
Tableau 8: Les facteurs pronostiques retenus par LYSA/EORTEC et GHSG..	96
Tableau 9: Traitement de consolidation en cas de chimio-sensibilité après traitement de rattrapage, en fonction du niveau de risque.	107
Tableau 10: Traitement de première ligne.	112
Tableau 11: Traitement de seconde ligne	113
Tableau 12: Critères révisés International Workshop Criteria (IWC) incluant les données de la tomographie par émission de positons (TEP) dans les essais cliniques.....	117

Sommaire

Introduction	1
Matériels et méthodes	4
1. Matériel	5
2. Méthodes	5
2.1 Fiche d'exploitation	5
2.2 Eude anatomopathologique	7
2.2.1 Etape macroscopique	7
2.2.2 Techniques d'étude	7
2.2.3 Etude microscopique	9
2.2.4 Immunohistochimie	9
2.3 Etude cytogénétique et biologie moléculaire	12
2. 3.1 La cytogénétique	12
a. principe de la technique FISH	12
b. Les techniques de réalisation	14
2.3.2 La biologie moléculaire	15
Résultats	16
1. La répartition selon l'âge	17
2. La répartition selon le sexe	18
3. La répartition selon les données cliniques	19
4. La répartition selon les données de l'imagerie	21
6. La répartition selon les données anatomopathologiques	22
6.1 Types de prélèvements	22
6.2 Les données morphologiques	23
6.3 Les données immunohistochimiques	23
Discussion et étude théorique	25
1. Définition	26

2. Classification des lymphomes	26
2.1 Historique des classifications	26
2.2 Classification OMS 2016	32
3. Rappels anatomiques	35
3.1 Anatomie descriptive	35
3.2 Les éléments lymphatiques du médiastin	35
4. Rappel histologique	39
4.1 L'organisation du tissu lymphoïde	39
4.2 Les aspects morphologiques de la cellule lymphoïde	40
4.3 Rappel histologique du ganglion	42
4.4 Rappel histologique du thymus	44
5. Epidémiologie	45
5.1 L'incidence	45
5.2 L'âge	46
5.3 Le sexe	46
5.4 Les facteurs de risques	46
6. Les manifestations cliniques	47
6.1 Le syndrome tumoral	47
6.2 Les adénopathies périphériques	49
6.3 Les signes généraux	49
7. Les manifestations radiologiques	50
7.1 Radiographie thoracique	50
7.2 La tomodensitométrie thoracique	52
8. Les données anatomopathologiques	54
8.1 Le prélèvement	54
8.1.1 La ponction trans-pariétale	54
8.1.2 La médiastinoscopie	54
8.1.3 La thoracoscopie	56

8.1.4 La thoracotomie	56
8.2 Les techniques d'études	57
L'étude analytique anatomopathologique	58
1. Le lymphomes de Hodgkin classique (LHC)	59
1.1 Définition	59
1.2 Morphologie	59
1.3 Immunohistochimie	61
1.4 Etude cytogénétique et biologie moléculaire	64
1.5 Diagnostics différentiels	65
2 Le lymphome B diffus à grandes cellules	65
2.1 Définition	65
2.2 Morphologie	66
2.3 Immunohistochimie	67
2.4 Etude cytogénétique et biologie moléculaire	68
a. Les anomalies cytogénétiques récurrentes	68
b. Les mutations récurrentes	68
3 Lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin	69
3.1 Définition	69
3.2 Morphologie	70
3.3 Immunohistochimie	71
3.4 Etude cytogénétique et biologie moléculaire	72
3.5 Diagnostics différentiels	73
4. Lymphome de BURKITT (L.B)	74
4.1 Définition	74
4.2 Morphologie	74
4.3 Immunohistochimie	76
4.4 Etude cytogénétique et biologie moléculaire	76
4.5 Diagnostics différentiels	77

5. Lymphome de haut grade	77
6. Lymphome de la zone grise (LZG)	78
7 Lymphome lymphoblastique T (LLT)	80
7.1 Définition	80
7.2 Morphologie	80
7.3 Immunohistochimie	81
7.4 Etude cytogénétique et moléculaire	84
7.5 Les diagnostics différentiels	84
8 Les lymphomes à petites cellules	85
8.1 Le lymphome folliculaire (LF)	85
8.2 Le lymphome du MALT thymique	87
8.3 Le lymphome à cellules du manteau	87
8.4 Le lymphome lymphocytaire	87
Bilan d'extension	88
1. Bilan clinique	89
2. Bilan biologique	90
2.1 L'hémogramme	90
2.2 L'électrophorèse des protéines	90
2.3 Dosage de la LDH	90
2.4 Bilan hépatique et rénal	91
3 Bilan radiologique	91
3.1 Radiographie thoracique	91
3.2 La TDM thoraco-abdomino-pelvienne	91
3.3 La tomographie par émission de positrons	91
4 La biopsie ostéo-médullaire	92
Stadification et facteurs pronostiques	94
1. Stadification d'ANN ARBOR	94
2. Les facteurs pronostiques	95

2.1 Facteurs pronostiques pour les LH	95
2.2 Facteurs pronostiques pour les LNH	96
Traitement	99
1. Les moyens thérapeutiques	101
1.1 Chimiothérapie	101
1.2 Radiothérapie	101
1.3 Immunothérapie	101
1.3.1 Anticorps monoclonaux ou thérapie ciblée (Le Rituximab)	102
1.3.2 Association Rituximab-chimiothérapie	102
1.3.3 Association radio-immunothérapie	103
1.3.4 Intensification thérapeutique avec greffes	103
1.3.5 Autres moyens thérapeutiques	104
2. Les stratégies thérapeutiques	104
2.1 Lymphome hodgkinien classique	104
2.1.1 Stades localisés	104
2.1.2 Stades avancés	105
2.1.3 Traitement des rechutes	107
2.1.4 Immunothérapie	108
2.2 Lymphome non hodgkinien	109
2.2.1 Traitement de 1 ^{ère} ligne	109
2.2.2 Traitement de rattrapage	113
2.2.3 Particularité du traitement du LBPM	114
Conclusion	118
Résumés	120
Références	124

Introduction

Le médiastin est une région anatomique très complexe, qui représente un véritable carrefour lymphatique par sa richesse en ganglions, et par ses connexions lymphatiques avec la région cervicale et la cavité abdominale, d'où la prédominance à ce niveau de la pathologie lymphatique notamment maligne.

En effet les lymphomes sont des syndromes lymphoprolifératifs, liés à la prolifération maligne des cellules lymphoïdes à différents stades de différenciation, pouvant se développer au dépend du tissu lymphoïde ganglionnaire ou extra-ganglionnaire. On distingue deux types de lymphomes : les lymphomes hodgkiniens et les lymphomes non hodgkiniens.

Les lymphomes médiastinaux sont responsable d'environ 15% des masses médiastinales, donnant lieu à un polymorphisme clinique dont la gravité est dépendante du siège et de la taille de la tumeur, allant d'une irritation jusqu'à la compression ou l'envahissement d'un ou de plusieurs organes intra-médiastinaux. Le diagnostic n'est confirmé que par une étude anatomopathologique.

La classification de l'OMS des lymphomes est de plus en plus évoluée ; elle reconnaît actuellement plus de 80 entités. Au niveau médiastinal, trois entités sont les plus fréquentes : le lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin (LBPM), le lymphome hodgkinien classique scléro-nodulaire (LHC-SN) et le lymphome lymphoblastique T (LLT).

Les lymphomes médiastinaux sont des lymphomes agressifs touchant principalement le sujet jeune, mais face à cette agressivité, les actualités thérapeutiques dans les lymphomes sont en accélération permanente depuis plusieurs années. Ainsi le développement de l'immunothérapie qui est devenue une pratique courante allant même jusqu'à évincer les chimiothérapies

classiques et de réduire la place de la radiothérapie afin d'éviter sa toxicité. Cependant le LBPM est une entité rare et les études thérapeutiques en ce propos sont aussi rares.

Notre travail s'intéresse aux aspects anatomopathologiques des lymphomes médiastinaux à travers une étude rétrospective portant sur 30 cas répertoriés au laboratoire d'anatomie pathologique du centre hospitalier universitaire Ibn Sina de Rabat.

Les objectifs de ce travail sont :

- Etablir le profil épidémiologique de cette pathologie.
- Décrire les aspects anatomopathologiques.
- Préciser les caractéristiques évolutives de cette pathologie.

Matériels et méthodes

1. Matériels :

Il s'agit d'une étude rétrospective étalée sur une durée de 5 ans allant d'août 2014 jusqu'à octobre 2019. Notre étude a porté sur une série de 30 patients présentant un lymphome médiastinal diagnostiqué au sein du laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina de Rabat.

-Critères d'inclusion : sont inclus dans notre étude, tous les patients dont le diagnostic histologique était en faveur d'un lymphome médiastinal.

-Critères d'exclusion : sont exclus tous les patients, qui ont un lymphome médiastinal mais dont les dossiers médicaux sont inexploitable ou les comptes rendus anatomopathologiques sont incomplets.

2. Méthodes :

2.1 Fiche d'exploitation :

Nous avons établi une fiche d'exploitation dont les différents paramètres proviennent des comptes rendus anatomopathologiques, des fiches d'envois adressées avec les prélèvements et les dossiers cliniques des patients qui ont été hospitalisés aux services de pneumologie HIS, de pneumologie HMY, de chirurgie thoracique et de médecine A.

Notons que parmi les 30 patients de notre étude, seuls 13 dossiers ont été consultés dans les différents services sus-décrits.

Tous les patients ont été transférés à l'INO pour la prise en charge thérapeutique.

FICHE D'EXPLOITATION	
Identité : -Nom et prénom : -Age : -Sexe :	
-N° de référence : -Service d'hospitalisation : -N° d'entrée :	
Antécédents : <i>1-personnels :</i> -Médicaux : Immunologique Oncologique Autres pathologies Prise médicamenteuse -Chirurgicaux : -Environnementaux : Exposition aux pesticides, au vapeur du diesel -Toxique : tabagisme <i>2-familiaux :</i> - Lymphome familial - Cancer hématologique - Maladies auto-immunes familiales	
Les manifestations cliniques : <i>1- Symptômes cliniques :</i> -Douleur thoracique -Dyspnée -Toux (sèche ou productive) -Dysphagie -Hémoptysie -Syndrome cave supérieure -Signes généraux : Fièvre au long cours Asthénie Amaigrissement Sueurs Prurit généralisé	
<i>2- Examen clinique :</i> -Examen pleuro-pulmonaire : Epanchement pleural Râles CVC thoracique - ADP périphériques	
Les examens paracliniques biologiques : -NFS : Anémie Leuconéutropénie Thrompénie -Ionogramme sanguin : Uricémie phosphorémie -LDH -Bilan hépatique : Normal Cytolyse Cholestase	
Les examens paracliniques radiologiques : -Radiographie standard thoracique -TDM thoracique	
Etude anatomopathologique : -Matériel d'étude : biopsie -Coloration spéciales : si oui laquelle	
Etude immunohistochimique : Si oui, le panel utilisé : CD3 CD5 Ki67 CD15 CD23 CD20 CD99 TDT CD30 Bc12 CD1a CD79a CD10 AE1/AE3 P63 EMA CD117 CD34 CD68 Cycline D1	
Classifications : Classification OMS 2016 des lymphomes stadification selon : Ann Arbor	
Protocole thérapeutique : -Chimiothérapie - Immunothérapie -Radiothérapie	

2.2 Eude anatomopathologique :

2.2.1 Etape macroscopique :

Le prélèvement :

Pour les lymphomes médiastinaux, les prélèvements sont principalement de type biopsique (biopsie d'une ADP ou masse médiastinale).

Les fragments biopsiques sont d'abord identifiés, numérotés et mesurés, puis vient l'étape de choix des fragments à étudier.

2.2.2 Techniques d'étude :

-La fixation :

Tous les prélèvements ont été fixés au formol tamponné à 10%.

-La déshydratation substitution et imprégnation :

La déshydratation consiste à débarrasser le tissu de l'eau qu'il contient. Elle se fait par le passage dans des bains d'éthanol de concentration croissante jusqu'à l'éthanol absolu. La substitution consiste à remplacer l'éthanol qui n'est pas miscible à la paraffine par un solvant : toluène ou xylène. Ces deux solvants sont miscibles à la fois au déshydratant et à l'agent d'inclusion, on parle d'agents éclaircissant (car ils ont propriété de rendre translucides les tissus qu'ils imprègnent).

L'imprégnation correspond à la substitution du solvant (toluène ou xylène) par la paraffine.

-Inclusion en paraffine chauffée :

Le principe de l'inclusion consiste en un enrobage de la pièce par le paraffine liquide qui est rigidifiée permettant ainsi de conserver les rapports

architecturaux des structures les unes par rapport aux autres et de lui fournir un support externe à la fois pendant et après la coupe.

- Réalisation de coupes :

Le fragment qui est imbibé de paraffine, on le refroidissant dans un bloc solide à partir duquel on réalise des coupes de 5 microns d'épaisseur à l'aide d'un microtome à rasoir.

-Réhydratation :

Une fois les plans de coupes réalisés, ils sont déposés sur une lame de verre et la paraffine est dissoute par un solvant organique avant un temps de réhydratation par des solutions alcooliques de plus en plus diluées. Quand la réhydratation est achevée, les coupes sont colorées.

-Coloration des coupes par Hématéine-Eosine-Safran (HES) :

Elle s'effectue selon les étapes suivantes

- La coloration par l'hématéine se fait pendant 5 à 7min (teintant les noyaux en bleu ou en noir). Par la suite il faut :
- Rinçage à l'eau courante puis à l'eau distillée.
- Transfert dans l'alcool acide (facultatif).
- Rinçage à l'eau courante puis distillée.
- Coloration par une solution d'éosine à 1% pendant 2 min (teintant le cytoplasme en rose ou rouge).
- Rinçage rapide à l'eau courante.

-Déshydratation par l'alcool à 100°.Passage rapide dans les alcools :
Méthanol-Ethanol pour éclaircissement.

-Montage au toluène.

La coupe est colorée, puis protégée définitivement à l'aide d'une lamelle de verre collée par un produit synthétique transparent qui se polymérise à l'air.

2.2.3 Etude microscopique :

L'observation des coupes colorées est effectuée à l'aide d'un microscope optique. Cet appareil permet d'obtenir une image agrandie (20 à 100 fois) par une combinaison optique de la coupe éclairée par une lumière qui la traverse.

2.2.4 Immunohistochimie :

- Principe :

Le but de l'immunohistochimie est de mettre en évidence certaines protéines cellulaires, qu'elles soient cytoplasmiques, membranaires ou nucléaires, spécifiques pour un type ou une fonction cellulaire, à l'aide d'une réaction antigène – anticorps, le complexe formé étant rendu visible, donc localisable, par un marqueur coloré. Le réactif principal est un anticorps spécifiquement dirigé contre ce motif. Un traceur fixé directement ou indirectement sur l'anticorps permet de détecter la liaison entre l'anticorps et sa cible. L'immunohistochimie permet ainsi d'analyser et de localiser, par visualisation directe, les composants cellulaires et tissulaires et d'en déduire des fonctionnalités potentielles.

- Technique

1- Préparation à la technique (déparaffinage)	Durée
Passage à l'étuve (37°C)	1 nuit
Toluène (2bains)	5 – 10mn chacun
Alcoolabsolu (3bains)	5 – 10mn chacun
Rinçage à l'eau courante	10mn
2- Technique	
Egoutter les lames	
Passage dans H ₂ O ₂ à 0,4 (H ₂ O ₂ concentré)	10mn
Rinçage à l'eau courante	10mn
Passage au bain-marie (95°) dans du TP Citrate (a)	20mn
Laisser à température ambiante (b)	10 – 15min
a et b pour les Anticorps I nécessitant un démasquage	
Egoutter les lames et entourer les fragments (frgt) par le PAP	
Rincer avec du PBS (1 bain)	5mn
Mettre le bloquant sur le fragment (1 – 2 gouttes /frgt)	10mn
Disposer les lames dans une <<chambre humide>>	
Enlever le surplus du bloquant en secouant	
Application de l'anticorps I (1 – 2 gouttes / frgt) ; ne pas couvrir les lames p pour qu'elles ne sèchent pas	1 heure
Egoutter un peu les lames ; les mettre dans un panier	
Rinçage dans du PBS (2 bains)	5mn chacun
Application de l'anticorps II (1 – 2 gouttes/frgt)	15mn
Couvrir les lames pour qu'elles ne sèchent pas	
Rinçage dans du PBS (2bains)	5mn chacun
Application de la peroxidase	15mn
Rinçage dans du PBS (2bains)	5mn chacun
Egoutter les lames	
Application sur chaque lame de 2 gouttes de <<substrat>>	5 – 10mn
Rinçage à l'eau courante	10mn
Egoutter les lames	
Application de l'hématoxyline	2mn
Rinçage à l'eau de robinet	
Passage rapide dans du Carbonate de Lithium saturé	Quelques s
Rinçage à l'eau de robinet	
Rinçage à l'eau distillée	
3- Montage à l'eau	

- Les marqueurs utilisés :

Antigènes (CD)	Anticorps (clone)	Principale réactivité cellulaire	Marquage	Intérêt en Hématologie
CD20	L26	Cellules B excepté les pré-B et les plasmocytes	Membranaire	LNH B
CD3	PS1	Cellules T et cellules NK	Membranaire	LNH T et LNH NK
CD68	514H12	Macrophages, cellules myéloïdes	Cytoplasmique	LAM Histiocytose
CD15	BY87	Cellules myéloïdes, macrophages, cellules de Reed Sternberg	Membranaire	Maladie de Hodgkin
CD34	MY10	Cellules souches hématopoïétiques, cellules endothéliales	Membranaire	Leucémie aigüe non lymphoblastique
CD30	1G12	T, B activés, cellules de Reed Sternberg	Membranaire	Maladie de Hodgkin LNH anaplasique à grandes cellules
EMA	GP1,4	Plasmocytes	Cytoplasmique et Membranaire	Lymphome anaplasique à grandes cellules Lymphome plasmocytaire MDH nodulaire à prédominance lymphocytaire
Ki67	MM1	Cellules en cycle	Nucléaire	Indice de prolifération
CD10	56C6	Cellules B du centre folliculaire, cellules lymphoïdes précurseurs, granulocytes	Membranaire	Lymphome folliculaire Lymphome de Burkitt Lymphome lymphoblastique B
Bcl2	RTU-bcl2	Majorité des cellules B et T, excepté les cellules réactionnelles du centre clair folliculaire	Cytoplasmique	Lymphome folliculaire Lymphome de MALT
CD79a	HM57 JCB17	Cellules B y compris les plasmocytes	Membranaire	Lymphome B
CD23	1B 12	Sous populations des cellules B, cellules folliculaires, cellules dendritiques	Membranaire	LLC
CD56	123C3	NK, qlq T cytotoxiques	Membranaire	Lymphome NK
Kappa, Lambda	Plasmocytes	Cytoplasmique	Lymphome B plasmocytaire(monotypie)	
CD5	4C7	Lymphocytes T	Membranaire	Lymphome T, certains lymphomes B
CD45	2811/PD-26	Leucocytes	Membranaire	Lymphome, leucémie
TDT	SEN28	Lymphocytes T, B immature	Nucléaire	Lymphome/leucémie lymphoblastique
BCL6	Clone PG B6p	B du centre germinatif	Nucléaire	L. d'origine centrofolliculaire
Cycline D1	D28-6/AM29	Rares histiocytes, cellules épithéliales	Nucléaire	L.B du manteau
LMP1	CB1-4	Cellules infectées par l'EBV	Membranaire	Hodgkin, L.B des immunodéprimés, certains LT ou NK

2.3 Etude cytogénétique et biologie moléculaire :

2. 3.1 La cytogénétique :

a. principe de la technique FISH : [1]

La technique FISH est basée sur l'appariement des acides nucléotidiques entre deux brins d'ADN ; à l'aide d'une sonde dénaturé composée d'un brin d'ADN dont les acides nucléotidiques sont connus, et une cible composée d'un ADN d'une cellule tumorale qui a subi une dénaturation et dont les acides nucléotidiques sont inconnus, et dans une solution, des liaisons hydrogéniques se reproduisent entre les deux brins donnant naissance à un « hybride », les hybrides sont identifiés grâce à l'immunodétection. Cependant les molécules non hybridées sont éliminées par lavage. Finalement les hybrides sont observés au microscope (voir figure 1).

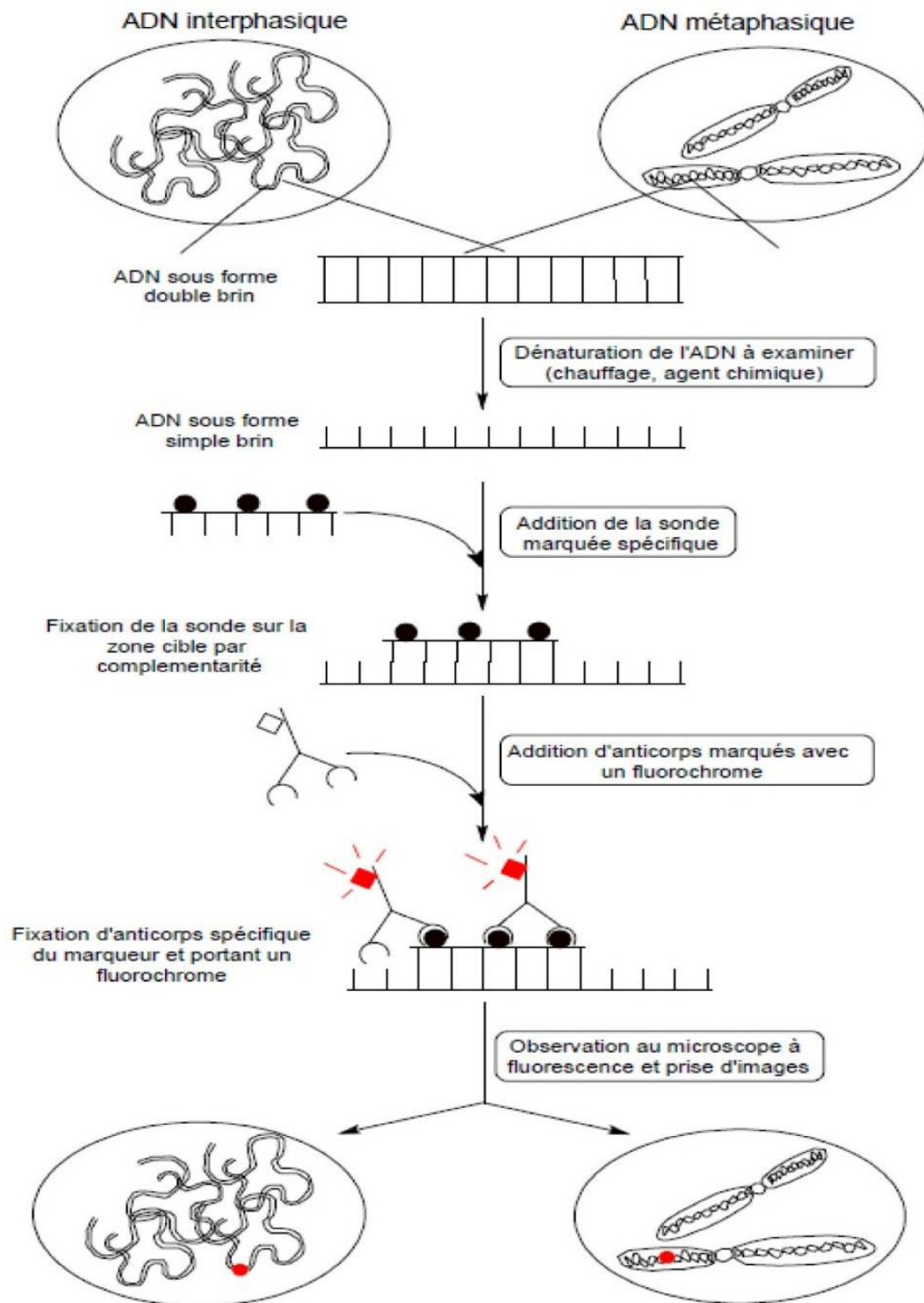


Figure 1: Principe générale de la FISH

b. Les techniques de réalisation :

- *Le choix de la sonde :*

Plusieurs types (peinture chromosomique, locus spécifique, télomérique, centromérique) obtenues par synthèse in vitro. Chaque chromosome est révélé par une couleur qui lui est spécifique.

- *Le marquage des sondes:*

Le marquage par les fluorochromes est le fréquemment utilisé. Parfois un marquage enzymatique par l'haptène peut être utilisé.

- *Préparation de la cible:*

Après l'obtention d'un ADN métaphasique des cellules tumorales, et grâce à une température élevée, les liaisons hydrogéniques appariant les deux brins sont rompus, puis ils sont congelés afin d'éviter toute nouvelle hybridation.

- *Préparation des solutions:*

Trois types de solutions :

- Le 20 xSSC (sodium chloride, 0,3 citrate, ph 5,3)

- Le tampon de lavage post hybridation

- Les dilutions d'éthanol

- *Préparation des lames:*

- Déparaffinage des lames par le toluène et l'éthanol.

- prétraitement des lames dans la solution de 1 xSSC à 80° et dans l'eau, puis traitement à la pepsine.

- Contre coloration des noyaux.

- *Immunodétection:*

Soit directement en utilisant les sondes fluorescentes, soit indirectement par l'immunofluorescence si le marquage utilisé pour les sondes est enzymatique par l'haptène.

- *Observation au microscope:*

Le microscope utilisé est un microscope à épifluorescence, qui permet de détecter plusieurs couleurs grâce aux filtres qu'il contient.

2.3.2 La biologie moléculaire :

Les principales techniques de biologie moléculaire utilisées sont fondées sur l'amplification par PCR, cette méthode est caractérisée par l'avantage d'utilisation d'un ADN de taille réduite (moins grande taille), ainsi que sa grande sensibilité.

Les produits amplifiés par PCR sont ensuite analysés par électrophorèse selon deux types :

- Electrophorèse sur gel de polyacrylamide
- Electrophorèse capillaire à haute résolution [1].

Résultats

1. La répartition selon l'âge :

Parmi les 30 patients de notre étude, seuls l'âge de 25 patients a été mentionné. L'âge de nos patients allait de 17 à 74 ans avec un âge moyen de 37 ans.

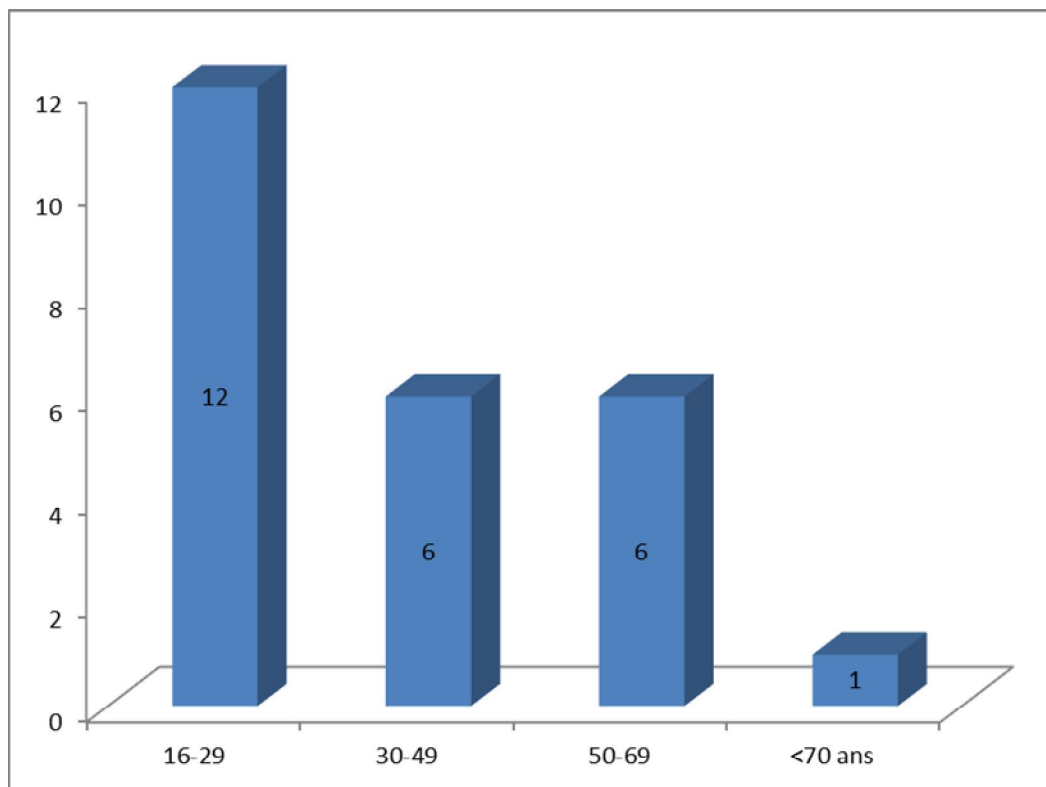


Figure 2: La répartition des cas selon les tranches d'âges

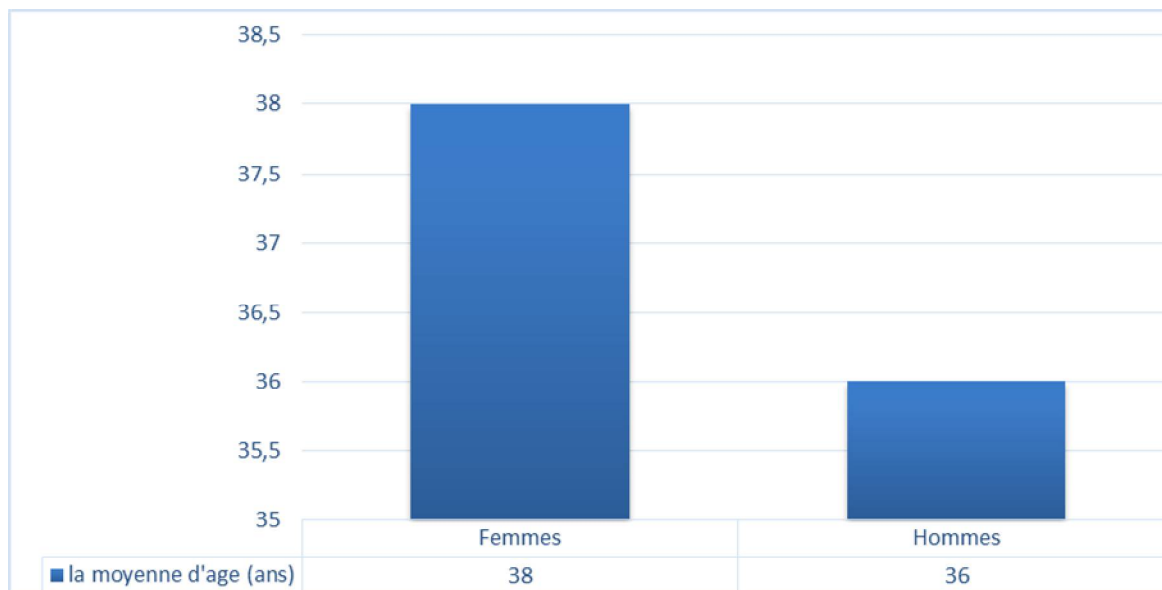


Figure 3: la moyenne d'âge selon le sexe

2. La répartition selon le sexe :

Notre étude a porté sur 16 femmes et 14 hommes, soit un sexe ratio homme/femme de 0,9.

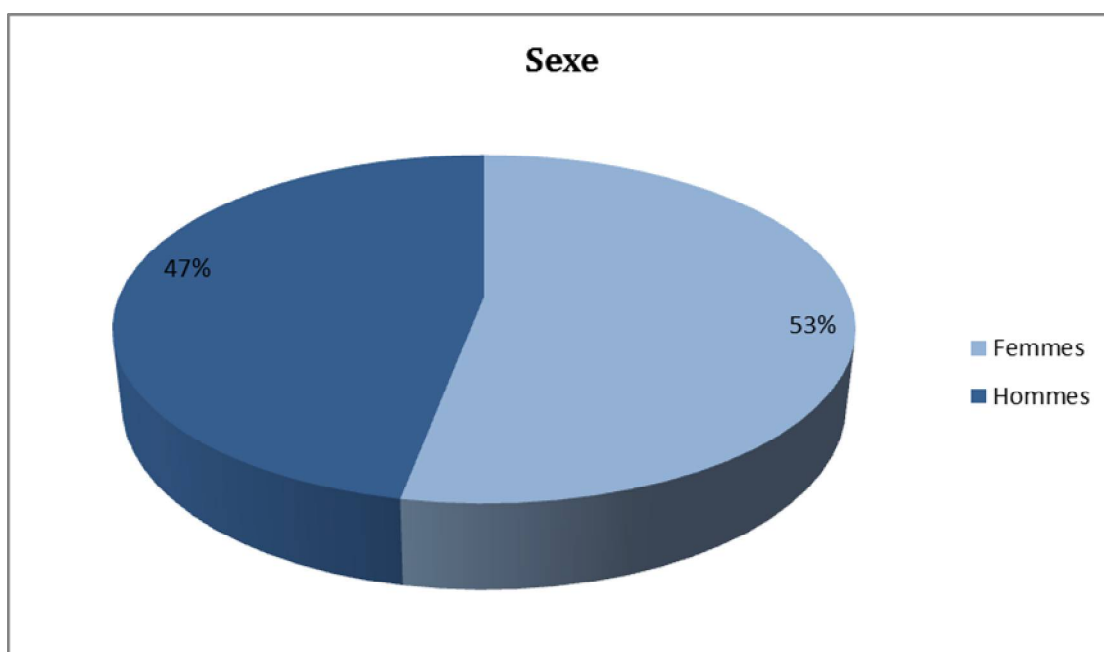


Figure 4: la répartition des cas selon le sexe

3. La répartition selon les données cliniques :

Les signes fonctionnels rapportés étaient :

- La dyspnée dans 12 cas (92,3%)
- La toux sèche ou productive dans 9 cas (69,2%)
- Les signes généraux comportant la fièvre, l'amaigrissement et l'asthénie dans 11cas (84,6%)
- Le syndrome cave supérieur dans 4 cas (30,8%)
- La douleur thoracique dans 5 cas (38,5%)
- L'hémoptysie dans 2 cas (15,4%)
- Et la dysphagie dans un seul cas soit (7,7%)

A l'examen clinique il y avait les signes cliniques de l'épanchement pleural dans 3 cas (23,1%), la CVC dans un seul cas (7,7%), les ADP périphériques dans un seul cas (7,7%), et aucun cas d'hépatosplénomégalie n'a été retenus.

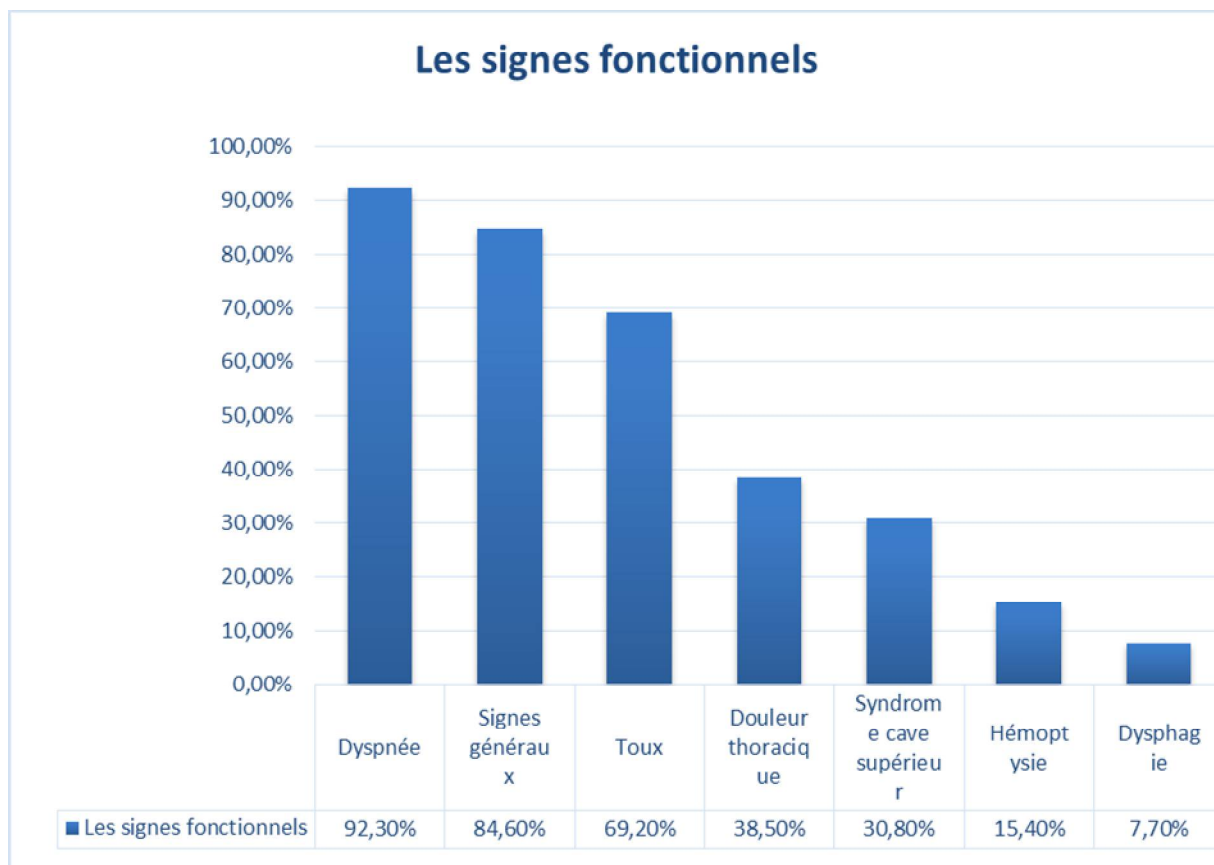


Figure 5: La répartition des cas selon les signes fonctionnels.

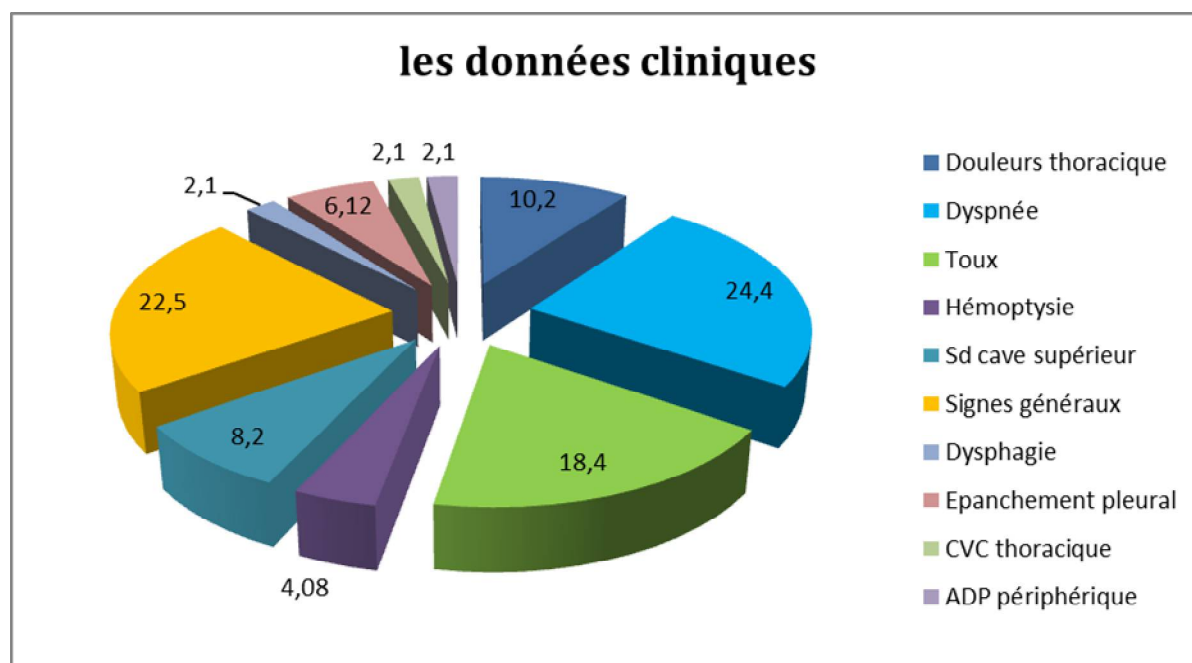


Figure 6: La répartition des signes cliniques selon leur fréquence.

4. La répartition selon les données de l'imagerie :

Tous les patients avaient bénéficié d'une tomodensitométrie thoracique avec injection de produit de contraste iodé. On retrouvait des adénopathies médiastinales chez 10 cas soit 78%, une masse médiastinale chez 8 cas soit 61,5% incluant les masses médiastino-pulmonaires et médiastino-trachéales. Un épanchement pleural chez 6 cas soit 46,15%, des micronodules pulmonaires dans 2 cas soit 15,4% et une atélectasie chez 2 cas soit 15,4%.

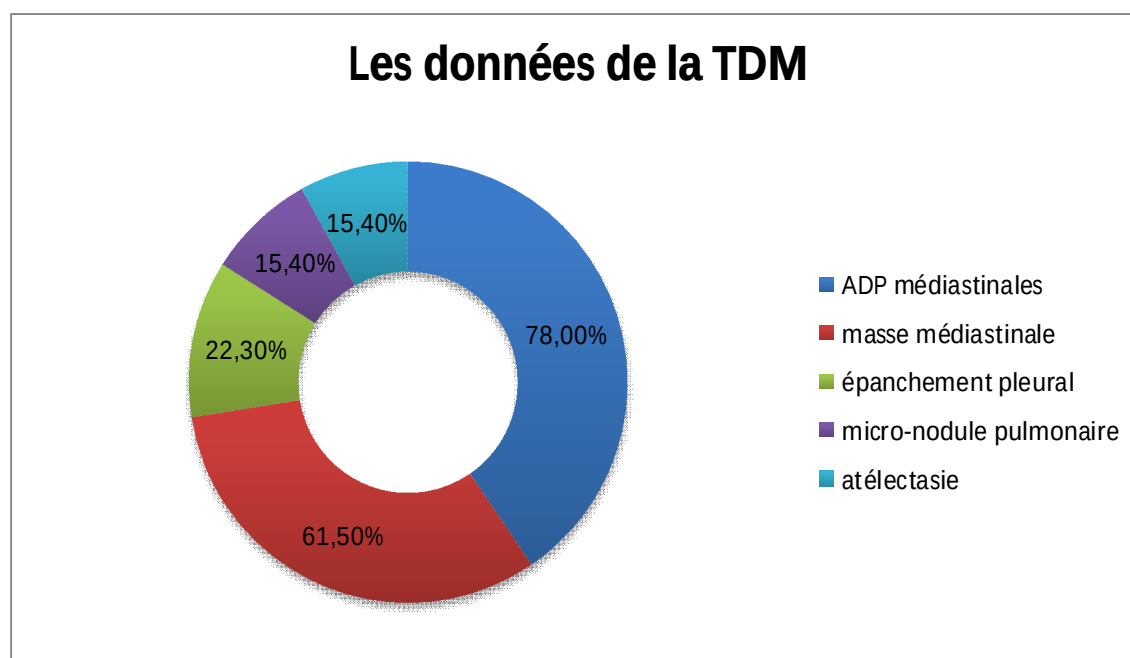


Figure 7: La répartition des cas selon les données de la TDM

6. La répartition selon les données anatomopathologiques :

6.1 Types de prélèvements :

Notre étude a porté sur 30 biopsies :

- 21 biopsies d'une masse médiastinale,
- 5 biopsies d'une ADP médiastinale,
- Une biopsie bronchique,
- Une biopsie pleurale,
- Une biopsie pulmonaire.

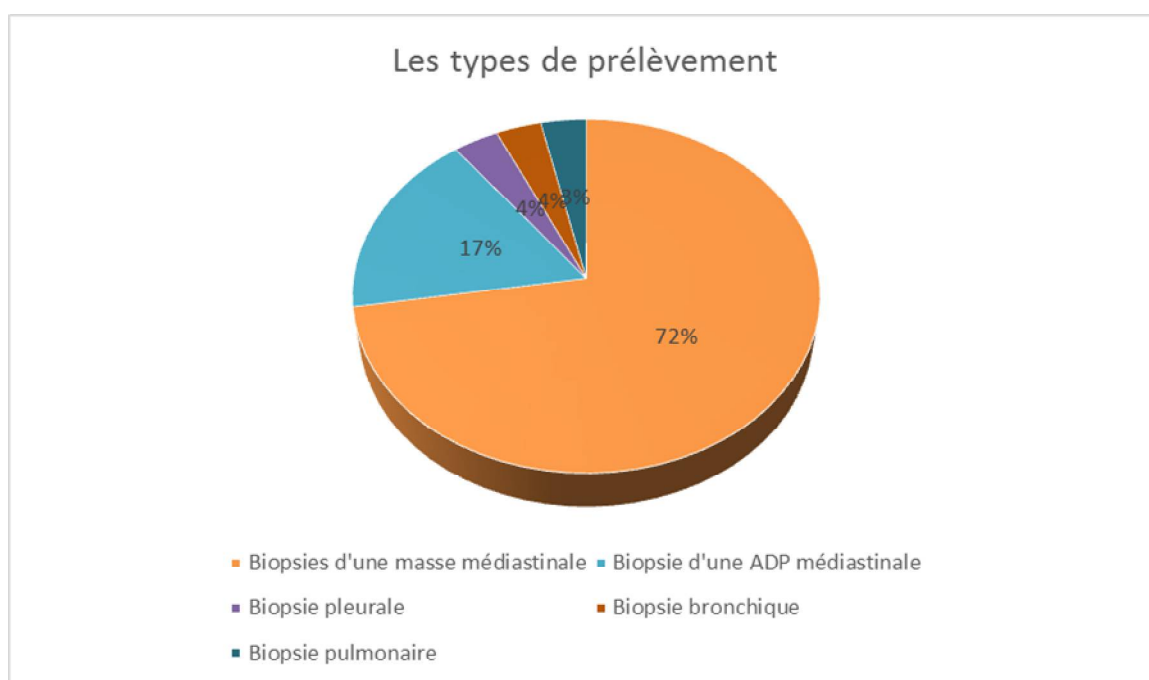


Figure 8: la répartition des cas selon les types de prélèvements réalisés.

6.2 Les données morphologiques :

Les aspects morphologiques étaient comme suit :

- 24 cas de tumeurs à grandes cellules, dont :
 - 9 cas les cellules de grande taille se disposent sur un fond inflammatoire réactionnel.
 - 15 cas les grandes cellules sont d'architecture diffuse, pouvant être largement nécrosé.
- 2 cas de tumeurs composées de cellules de taille moyenne et montrant quelques mitoses.
- 4 cas de tumeurs composées de petites cellules monomorphes, d'architecture diffuse.

6.3 Les données immunohistochimiques :

Le panel immunohistochimique est demandé en fonction de l'aspect morphologique, et les anticorps utilisés sont : le CD3, CD5, Ki67, CD15, CD23, CD20, CD99, TDT, CD30, Bc12, CD1a, CD79a, CD10, AE1/AE3, P63, EMA, CD117, CD34, CD68 et Cycline D1.

Selon la classification de l'OMS 2016 des lymphomes, les diagnostics finaux retenus sont :

- Neuf cas de lymphome hodgkinien classique (LHC) dont cinq cas sont classés en lymphome hodgkinien classique scléro-nodulaire (LHC-SN);
- Dix cas de lymphome B diffus à grandes cellules primitif du médiastin (LBPM) ;

- Un cas de lymphome B diffus à grandes cellules de type non-centre germinatif (LBDGC non-CG) ;
- Cinq cas de lymphome lymphoblastique de phénotype T (LLT) ;
- Deux cas de lymphome à petites cellules dont un est classé lymphome folliculaire (LF) ;
- Un cas de lymphome de BURKITT ;
- Et deux cas de lymphome B inclassable avec aspect intermédiaire entre un lymphome B à grande cellule et un lymphome de hodgkin (LZG).

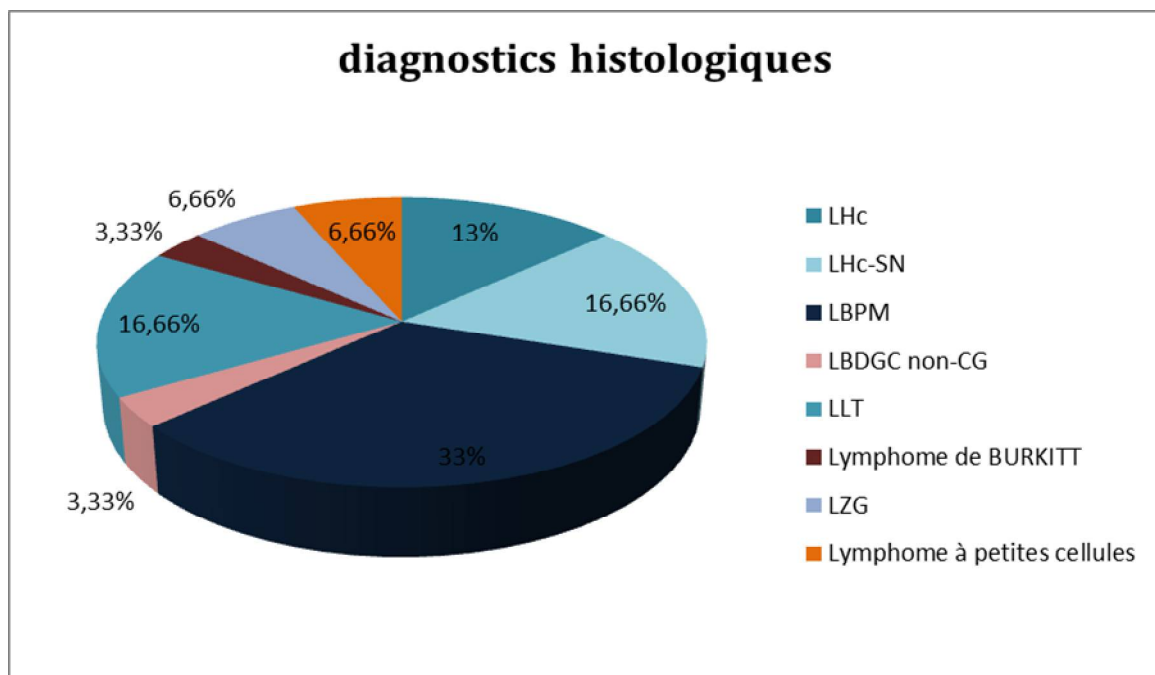


Figure 9: Répartition des cas selon le diagnostic anatomopathologique.



Discussion et étude théorique

1. Définition :

Les lymphomes sont des tumeurs résultant d'une prolifération maligne de cellules lymphoïdes à différents stades de différenciation au dépend du tissu lymphoïde ganglionnaire ou extra-ganglionnaire. Au niveau médiastinal, les types de lymphomes fréquemment retrouvés sont :

- Le lymphome de hodgkin classique scléro-nodulaire.
- Le lymphome lymphoblastique T.
- Le lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin [2].

2. Classification des lymphomes :

2.1 Historique des classifications : [3]

L'histoire des lymphomes remonte au 19^{ème} siècle, grâce aux pionniers qui ont laissé leurs noms marqués dans l'histoire de la médecine, tels que Hodgkin en 1832, Rudolf Virchow en 1845, Théorie Billroth en 1863, Sternberg en 1898 et Reed en 1902. Les premières classifications basées purement sur l'étude morphologique virent le jour dès 1930 jusqu'à celle de Rappaport en 1956. Un tournant fut amorcé dans les années 1960-1970 grâce aux progrès réalisés dans la connaissance du système immunitaire, et la description des différents types de cellules du tissu lymphoïde et de leurs stades de différenciation. Ainsi que le développement de la connaissance des multiples molécules de surface ou intracellulaires impliquées dans le système immunologique et hématopoïétique.

Les principales classifications à l'époque étaient : la classification de Kiel qui fut la référence en Europe, elle est publiée en 1974 et sa nouvelle version en 1988 [4], connue par son approche moderne intégrant les données immunologiques. La classification de Lukes et Collins aux Etats-Unis et en Grande-Bretagne sous l'égide de l'OMS. Il s'ensuivit des difficultés de communication ainsi qu'une confusion pour les pathologistes et les cliniciens causant une impossibilité de conduire valablement des études comparatives cliniques et thérapeutiques.

- ***La classification REAL*** (revised European American classification of lymphoid Neoplasm):

Au début des années 1990, un groupe d'étude international des lymphomes a été créé par la collaboration des pathologistes et des cliniciens, permettant principalement d'unifier les efforts et surtout passer au-delà du clivage Europe-Etats-unis. Ce groupe d'étude adoptait une nouvelle approche de la classification des lymphomes en se basant sur des nouvelles connaissances biologiques et des critères cliniques. La classification REAL a été publiée en 1994 [5] et validée cliniquement dès 1997 [6].

- ***La classification de l'OMS 2001 :***

Pour la première fois, la classification OMS 2001 est le fruit d'un effort consensuel collaborant cinquante pathologistes internationaux et plus de trente experts oncologues et hématologues. Cette classification OMS est basée sur les mêmes principes du système REAL, incluant selon la même stratégie les néoplasies myéloïdes et histiocytaires, dont le but est de définir les critères du diagnostic des différentes entités anatomocliniques par les pathologistes du monde.

Concernant les lymphomes, la classification OMS présentait un catalogue de maladies définies par une association des paramètres morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques particulières [7,8,9,10]. L'importance de la morphologie, de l'immunohistochimie et des caractéristiques génétiques varie d'une pathologie à l'autre, incluant les connaissances des différents types de cellules lymphoïdes et de leurs stades de différenciations. Cette classification était donc une synthèse d'intégration des connaissances afin de poser un diagnostic reproductible.

Cette classification OMS 2001 incluait les lymphomes de Hodgkin, les lymphomes B, les lymphomes T et les NK.

Pour les lymphomes B, on distingue les lymphomes développés à partir des « cellules matures », montrant des caractéristiques proches à la population lymphoïde présente dans les tissus lymphoïdes périphériques ou circulant dans le sang (Ex : Lymphome folliculaire), et les lymphomes développés à partir des « cellules précurseur » (Ex : Leucémie lymphoblastique aigue). Les lymphomes T et NK sont classés selon les mêmes principes. Cependant les lymphomes de Hodgkin sont répartis en deux groupes ; le lymphome de Hodgkin classique et le lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire.

Néoplasies des cellules B

- Précurseurs
 - leucémie lymphoblastique aiguë
- Matures
 - lymphome/leucémie de type LLC
 - leucémie prolymphocytaire
 - lymphome lymphoplasmocytaire
 - lymphome marginal splénique
 - leucémie à tricholeucocytes
 - myélome/plasmocytome
 - lymphome marginal extranodal de type MALT
 - lymphome marginal nodal
 - lymphome folliculaire
 - lymphome du manteau
 - lymphome diffus à grandes cellules B
 - lymphome de Burkitt

Néoplasies à cellules T et NK

- Précurseurs
 - lymphome/leucémie lymphoblastique T
- Matures
 - mycosis fongique
 - lymphome T périphérique
 - lymphome T angio-immunoblastique
 - lymphome à grandes cellules anaplasiques systémique

Lymphome (maladie) de Hodgkin

- A prédominance lymphocytaire nodulaire
- Hodgkin classique
 - sclérose nodulaire
 - classique riche en lymphocytes
 - de type cellularité mixte
 - à déplétion lymphocytaire

Tableau 2. Classification des néoplasies lymphoïdes (OMS 2001).

Cf. réf. 5 et 6, pour listes exhaustives. LLC = leucémie lymphatique chronique; MALT = Mucosa-Associated-Lymphoid-Tissue; NK = natural killer.

Tableau 1: Classification OMS 2001

-La classification de l'OMS 2008 :

Durant la période de 2001 jusqu'à 2008 ; les progrès réalisés en biologie moléculaire ont permis la détermination de la signature moléculaire de plusieurs lymphomes, et ces données méritaient d'être incorporées dans la définition de certaines entités.

De nouvelles entités ont été décrites, et d'autres proliférations qui étaient considérées comme des sous types, sont devenues une entité à part entière. Ainsi le diagnostic de certaine prolifération a nécessité la connaissance de la présentation clinique (ganglionnaire ou extra-ganglionnaire), ou de la présentation privilégiée pour certains organes. D'autre part cette classification a mis l'accent sur les particularités liées à l'âge (Ex : le lymphome folliculaire de l'enfant, lymphome à grande cellule EBV+ du sujet âgé). [11, 12]

Les Lymphomes développés à partir des précurseurs

Leucémies –lymphomes lymphoblastiques :
Lymphomes développés à partir des précurseurs B.
Lymphomes développés à partir des précurseurs T.

Les lymphomes développés à partir des lymphocytes B périphériques

Leucémie lymphoïde chronique B/ lymphome lymphocytaire.
Leucémie prolymphocytaire.
Lymphomes spléniques de la zone marginale.
Leucémie à tricholeucocyte (LT).
Leucémie/ lymphome B splénique inclassable.
Lymphome lymphoplasmocytaire.
Maladie des chaînes lourdes.
Prolifération lymphocytaire/ myélome.
Lymphomes de la zone marginale développés à partir des cellules lymphoïdes associées aux muqueuses (lymphome de type MALT).
Lymphomes de la zone marginale ganglionnaires.
Lymphome folliculaire.
Lymphome folliculaire cutané primitif.
Lymphome développé à partir des cellules du manteau.
Lymphome B diffus à grandes cellules sans spécification.
Lymphome B diffus à grandes cellules riche en cellules T/histiocytes.
Lymphome B à grandes cellules cérébral primitif.
Lymphome B à grandes cellules des jambes.
Lymphomes B diffus à grandes cellules des personnes âgées (sénile).
Lymphome B à grandes cellules sur inflammation chronique.
Granulomatose lymphomatoïde.
Lymphome médiastinal (thymique) à grandes cellules B.
Lymphome B à grandes cellules intravasculaire.

Lymphome B à grandes cellules ALK-positif.
Lymphome plasmoblastique.
Lymphome B à grandes cellules sur lésions de maladie de Castelman HHV-8+.
Lymphome primitif des séreuses.
Lymphome de Burkitt.
Lymphome B intermédiaire entre LBDGC et lymphome de Burkitt.
Lymphome B intermédiaire entre LBDGC et lymphome de hodgkin classique.

Les lymphomes T matures et cellules natural Killer (NK)

Leucémie prolymphocytaire T (LPL).
Leucémie à grands lymphocytes T granuleux (LGL).
Désordres lymphoprolifératifs chroniques à cellules NK.
Leucémie agressive à cellules NK.
Désordres lymphoprolifératifs T EBV- positifs de l'enfance.
Lymphomes/ leucémies T de l'adulte associés au virus HTLV-1.
Lymphomes NK / T extra-ganglionnaires de « type nasal ».
Lymphome T associé à une entéropathie.
Lymphome T gamma/delta hépatosplénique.
Lymphome T sous cutané simulant une panniculite.
Lymphoproliférations T cutanées CD30 positives.
Rares sous types de lymphomes cutanés primitifs.
Lymphome T périphérique (sans spécification).
Lymphome T angio-immunoblastique (T-LAI).
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-positif.
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK-négatif.

Les lymphomes des patients immunodéprimés :

Lymphoproliférations associées à un déficit immunitaire primitif.
Lymphomes associés à l'infection par le VIH.
Lymphomes des sujets transplantés.
Syndromes lymphoprolifératifs d'origine iatrogène.

Tableau 2: Classification OMS 2008 des néoplasies lymphoïdes [13].

2.2 Classification OMS 2016 :

Cette synthèse [14] de la révision de la classification OMS 2008 intègre comme dans les précédentes classifications ; les données cliniques pertinentes et les résultats des dernières recherches validées histopathologiques, génétiques, moléculaires et microbiologiques. A côté des pathologistes et des biologistes ; un comité clinique était présent afin de valider la pertinence clinique de cette révision.

Plusieurs nouvelles entités provisoires sont apparues et certaines entités provisoires sont devenues définitives ; ces modifications intéressent la lymphocytose B monoclonale, le lymphome folliculaire de type pédiatrique, ainsi que des modifications importantes apportées au groupe des lymphomes diffus à grandes cellules B ou à celui des lymphomes T périphériques (voir tableau ci-dessous).

Néoplasies lymphoïdes B matures	Néoplasies lymphoïdes T et NK matures
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire	Leucémie prolymphocytaire T
Lymphocytose B monoclonale *	Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)
Leucémie pro-lymphocytaire B	<i>Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK</i>
Lymphome de la zone marginale splénique	Leucémie agressive à cellules NK
Leucémie à tricholeucocytes	Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance*
<i>Lymphome / Leucémie B splénique, non classable</i>	Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like*
<i>Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique</i>	Leucémie/Lymphome T de l'adulte
<i>Leucémie à tricholeucocytes - variant</i>	Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal
Lymphome lymphoplasmocytaire	Lymphome T associé à une entéropathie
Macroglobulinémie de Waldenström	Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal*
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM*	<i>Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif*</i>
Maladie des chaînes lourdes Mu	Lymphome T hépatosplénique
Maladie des chaînes lourdes gamma	Lymphome T sous cutané de type panniculite
Maladie des chaînes lourdes alpha	Mycosis fungoides
Gammapathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgG/IgA*	Syndrome de Sézary
Myélome multiple	Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés
Plasmocytome solitaire osseux	Papulose lymphomatoïde
Plasmocytome extra-osseux	Lymphome à grandes cellules anaplasiques primitif cutané
Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonaux*	Lymphome T gamma delta primitif cutané
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	<i>Lymphome T CD8+ cytotoxique agressif épidermotrope, primitif cutané</i>
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire	<i>Lymphome T CD8+ acral primitif cutané*</i>
<i>Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique</i>	<i>Syndrome lymphoprolifératif T CD4+ à cellules petites et moyennes primitif cutané*</i>
Lymphome folliculaire	Lymphome T périphérique, NOS
Néoplasie folliculaire <i>in situ</i> *	Lymphome T angioimmunoblastique
Lymphome folliculaire de type duodénal*	<i>Lymphome T folliculaire*</i>
Lymphome folliculaire de type pédiatrique*	<i>Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH*</i>
<i>Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4*</i>	Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK+
Lymphome centro-folliculaire cutané primitif	Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK-*
Lymphome à cellules du manteau	<i>Lymphome à grandes cellules anaplasique, associé à un implant mammaire*</i>
Néoplasie à cellules du manteau <i>in situ</i> *	
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)	
de type B du Centre germinatif*	
de type Activé B*	
Lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes	
DLBCL primitif du système nerveux central	
DLBCL primitif cutané, de type jambe	
DLBCL EBV+, NOS*	
<i>Ulcère cutanéomuqueux EBV+*</i>	
DLBCL associé à une inflammation chronique	
Granulomatose lymphomatoïde	
Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique)	
Lymphome à grandes cellules B intravasculaire	
Lymphome à grandes cellules B ALK positif	
Lymphome plasmablastique	
Lymphome des séreuses	
<i>DLBCL HHV8+, sans autre spécificité*</i>	
Lymphome de Burkitt	
<i>Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q</i>	
Lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6*	
Lymphome B de haut grade, NOS*	
Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique	

Lymphomes de Hodgkin
Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
Lymphome de Hodgkin classique
Lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire
Lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes
Lymphome de Hodgkin classique à cellularité mixte
Lymphome de Hodgkin classique en déplétion lymphoïde

Syndromes lymphoprolifératifs post transplantation (PTLD)
PTLD de type hyperplasie plasmocytaire
PTLD de type mononucléose infectieuse
PTLD de type hyperplasie lymphoïde folliculaire floride*
PTLD de type polymorphe
PTLD de type monomorphe (de type lymphoïde B, T ou NK)
PTLD de type lymphome de Hodgkin classique

Les Entités provisoires sont en italique; les modifications par rapport à la classification OMS 2008 comportent un astérisque (*).

Tableau 3: Classification OMS révisée 2016 des tumeurs du tissu lymphoïde [15].

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

Tableau 4: Les principales modifications de la classification OMS 2016[16].

3. Rappels anatomiques :

Anatomiquement, le médiastin est défini par l'espace médian du thorax siégeant entre les deux loges pleuro-pulmonaires. Il contient les éléments cardio-vasculaires, bronchiques, digestives, graisseuses, glandulaires, ganglionnaires et nerveuses, ce qui explique la complexité et la diversité des pathologies rencontrées avec une nette prédominance de la pathologie tumorale.

3.1 Anatomie descriptive :

Le médiastin représente le 5^{ème} du volume de la cage thoracique. Schématiquement il a la forme d'une pyramide tronquée à base inférieure ; limitée en haut par la base du cou, en bas par la portion centrale du diaphragme, en avant par la face postérieure du sternum et en arrière par les saillies des corps vertébraux thoraciques [17].

Plusieurs subdivisions ont été proposées, la subdivision proposée par la Nomina Anatomica permet de distinguer un médiastin supérieur et un médiastin inférieur séparés par un plan axial en T4-T5 tangent au péricarde. Il livre le passage à de nombreux éléments comme l'origine et la terminaison de l'arc aortique, l'entrée de la veine cave supérieure dans le sac péricardique, la carène (bifurcation trachéale), la limite supérieure du tronc pulmonaire, et enfin il marque la division entre les médiastins supérieur et inférieur.

3.2 Les éléments lymphatiques du médiastin :

- *Le thymus* :

C'est la structure la plus antérieure du médiastin supérieur, situé immédiatement en arrière du manubrium sternal. C'est un organe bilobé, en forme de H [17], localisé dans une loge ostéofibreuse dite la loge thymique.

En arrière le thymus glisse sur un plan veineux qui prolonge la glande thyroïde et atteint en bas la veine brachio-céphalique gauche, et il descend devant lequel, plus bas, il touche au péricarde. Il est protégé en avant, par les lames superficielle et pré-trachéale du fascia cervical et par le plan du musculaire sterno-thyroïdien. Plus bas, on trouve le sternum, les côtes et le ligament sterno-péricardique supérieur. Le thymus répond latéralement au paquet vasculo-nerveux du cou, puis à la plèvre et aux poumons.

Il est vascularisé par des rameaux provenant des vaisseaux thyroïdiens inférieurs et thoraciques internes, et innervé par le tronc sympathique. Ses lymphatiques se jettent dans les nœuds lymphatiques para-sternaux et trachéaux.

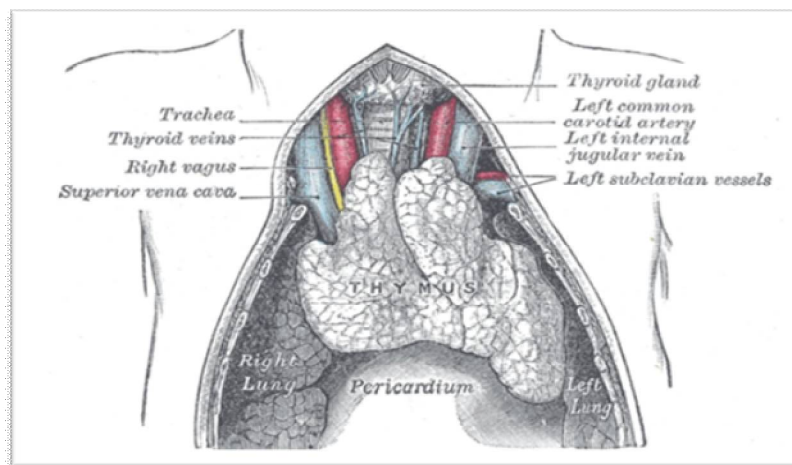


Figure 10: Schéma montrant le thymus d'un enfant sur une vue médiastinale antérieure.

- Les chaines ganglionnaires médiastinales :

Selon L'International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), les ganglions médiastinaux sont répartis en 9 niveaux [19], numérotés de haut en bas (Figure 10) :

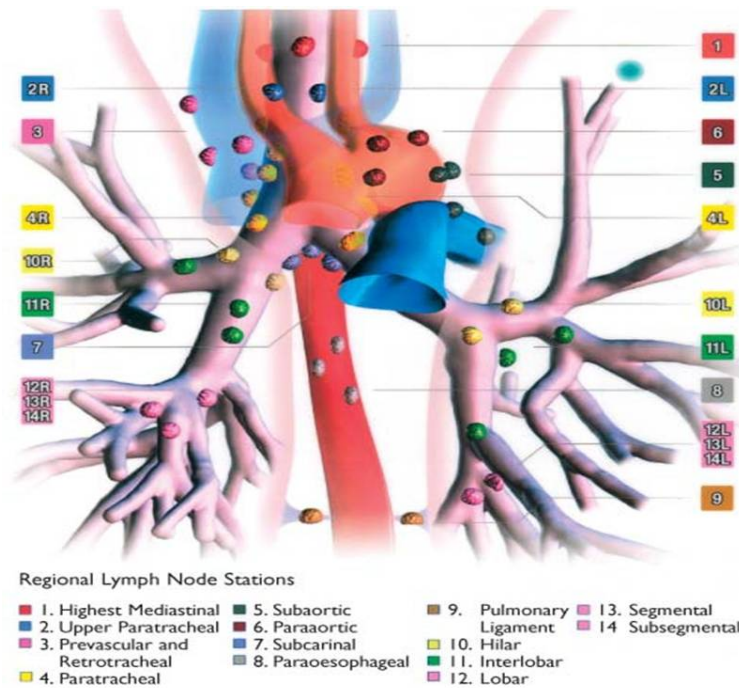


Figure 11: Schéma montrant l'emplacement des ganglions médiastinaux.

- Les GG cervicaux bas, sus-claviculaires, et fourchette sternale (1) :

Situés entre la limite inférieure du cartilage cricoïde en haut, et le bord supérieur des deux clavicules et du manubrium sternal en bas, les droits (1R) et les gauches (1L) sont séparés par la ligne médiane de la trachée.

-Les GG para-trachéaux hauts (2) :

Situés entre l'apex du poumon et le bord supérieur du sternum en haut, et en bas, le bord inférieur du tronc veineux gauche pour les ganglions droits (2R), et le bord supérieur de la crosse aortique pour les ganglions gauches (2L), les deux groupe (2R) et (2L) sont séparés par le bord latéral gauche de la trachée.

-Les GG pré-vasculaires et rétro-trachéaux (3) :

Situés entre l'apex thoracique en haut, et le niveau de la carène en bas :

3a) pré-vasculaires : situés entre la face postérieure du sternum en avant, et en arrière, à droite, le bord antérieur de la veine cave supérieure, à gauche, l'artère carotide primitive.

3b) rétro-trachéaux : situés dans la face postérieure de la trachée.

- Les GG para-trachéaux bas (4) :

A droite (4R), entre le bord inférieur du tronc veineux gauche en haut, et le bord inférieur de la crosse de la veine azygos en bas, à gauche. A gauche (4L), entre le bord supérieur de la crosse aortique en haut, et en bas, le bord latéral gauche de la trachée, à gauche, le ligament artériel et le bord supérieur de l'artère pulmonaire gauche.

- Les GG sous-aortiques (fenêtre aortico-pulmonaire, 5) :

Situés à gauche du ligament artériel entre la limite inférieure de la crosse aortique en haut, et le bord supérieur de l'artère pulmonaire gauche en bas.

- *Les GG para-aortiques (aorte ascendante ou nerf phrénique (6) :*

Situés en avant et à côté de la crosse de l'aorte, entre une ligne tangentielle au bord supérieur de la crosse aortique en haut, et la limite inférieure de la crosse aortique en bas.

- *Les GG sous-carinaire (7) :*

Situés entre la carène trachéale en haut, et la limite inférieure du tronc bronchique intermédiaire et la limite supérieure de la bronche lobaire inférieure en bas.

- *Les GG para-œsophagiens (8) :*

Situés le long du trajet œsophagien sous la carène, entre la limite inférieure du tronc bronchique intermédiaire et la limite supérieure de la bronche lobaire inférieure en haut, et le diaphragme en bas.

- *Les GG du ligament triangulaire (9) :*

Situés au sein de ligament triangulaire, entre la veine pulmonaire inférieure en haut, et le diaphragme en bas.

4. Rappel histologique :

4.1 L'organisation du tissu lymphoïde : [20, 21]

Le tissu lymphoïde représente le lieu de développement, de différenciation et de maturation des cellules lymphoïdes. Ce tissu est réparti soit en organes, soit sous forme d'infiltrats lymphoïdes diffus :

Les organes lymphoïdes : deux types :

- Les organes lymphoïdes primaires, ou centraux, représentés par le thymus et la moelle osseuse.

- Les organes lymphoïdes secondaires, ou périphériques représentés par la rate, les ganglions lymphatiques et les formations lymphoïdes associées aux muqueuses (les amygdales, les plaques de Peyer et le tissu lymphoïde diffus).

Les infiltrats lymphoïdes diffus : Ils sont présents dans tout le tissu conjonctif (derme, chorion des muqueuses) sous forme d'un manchon péri vasculaire tout au long de l'adventice des vaisseaux.

4.2 Les aspects morphologiques de la cellule lymphoïde : [22]

- *Petit lymphocyte* :

C'est une cellule arrondie de 8 - 12 μm de diamètre, avec un noyau arrondi, très dense, de couleur rouge violacé foncé, avec parfois une dépression ou petite encoche. Le cytoplasme est discret basophile et le rapport N/C > 0.9 .

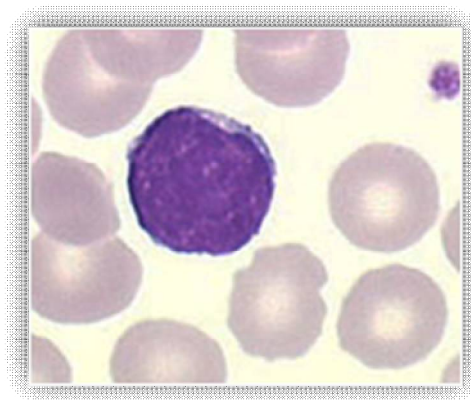


Figure 12: Aspect histologique du petit lymphocyte.

- *Grand lymphocyte* :

C'est une cellule de 12 - 15 µm de diamètre, avec un noyau ovalaire a chromatine dense. Le cytoplasme est translucide, parfois discrètement bleu, le rapport N/C = 0.6 – 0.8.

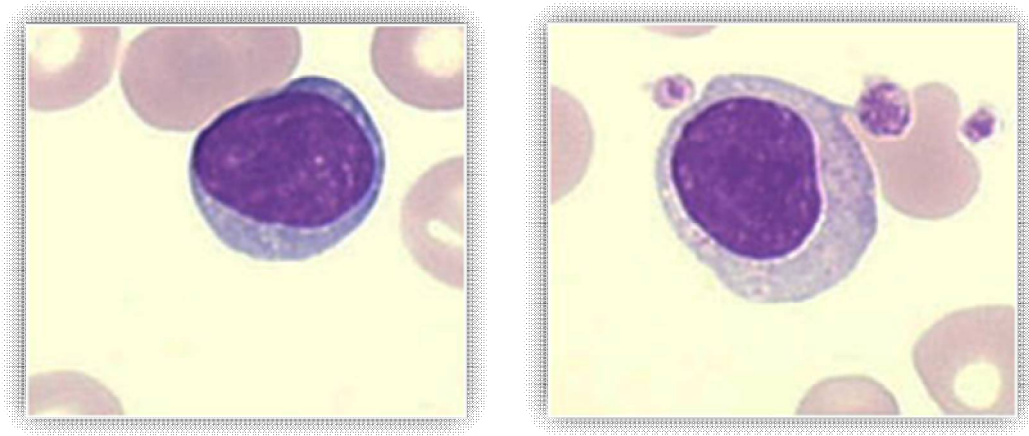


Figure 13: Aspects histologiques du grand lymphocyte.

- *Grand lymphocyte granuleux* :

Il s'agit d'un lymphocyte de grande taille qui contient jusqu'à 30 granulations de couleur rouges que l'on arrive habituellement à bien individualiser.

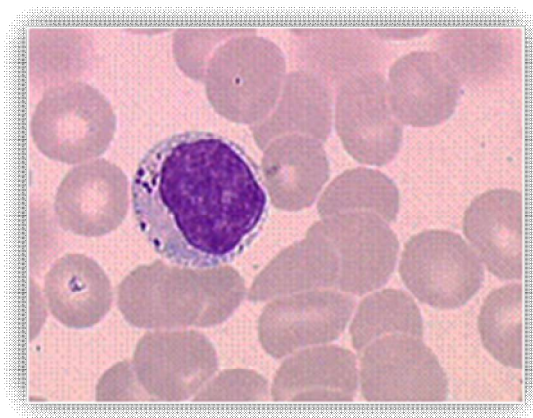


Figure 14: Grand lymphocyte granuleux.

4.3 Rappel histologique du ganglion :

La coupe du ganglion montre plusieurs régions :

- **une capsule externe et un espace sous-capsulaire** dans lequel vont cheminer les lymphocytes venant des tissus.
- **une région médullaire riche en petits sinus**, où aboutit l'artériole ganglionnaire et d'où partent la veinule ganglionnaire et la circulation lymphatique efférente.
- **une région périphérique** constituée des follicules et de la région inter folliculaire.

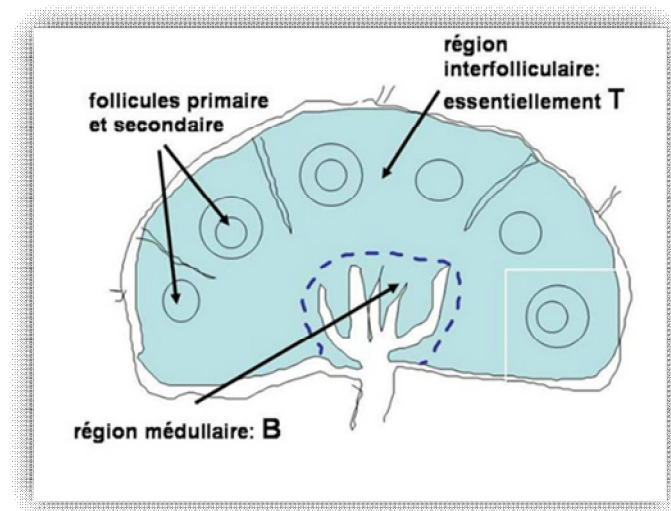


Figure 15: Schéma montrant la coupe d'un ganglion.

-Le follicule lymphoïde :

Follicule primaire : contient des cellules lymphoïdes essentiellement T regroupées en amas et quelques macrophages.

Follicule secondaire : riche en lymphocyte B se développant lors de la réponse immune, composé de plusieurs régions :

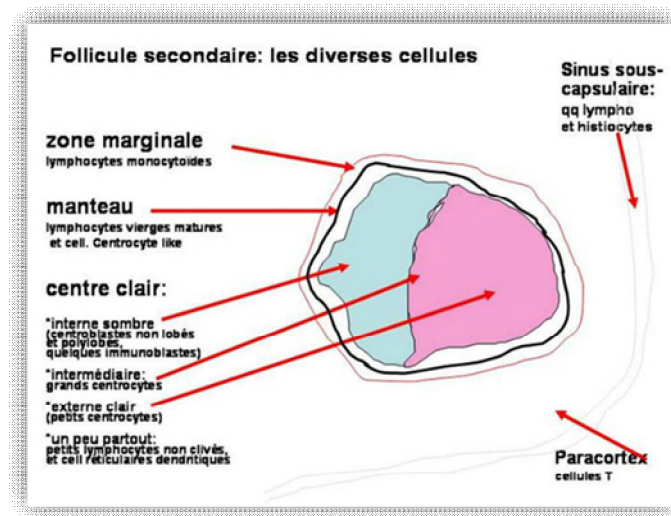


Figure 16: schéma des différentes cellules du follicule lymphoïde.

-Les cellules lymphoïdes du ganglion :

Les petites cellules centrofolliculaires : ce sont des cellules de 8 – 12 μm de diamètre, avec un noyau à chromatine dense et une encoche qui peut couper le noyau en deux portions. Le cytoplasme est quasi-absent, et le rapport N/C est élevé proche de 1.

Les grandes cellules centrofolliculaires ou centroblastes : ce sont des grandes cellules (15-25 μm de diamètre), prenant l'aspect de blastes, ayant un rapport N/C > 0,8.

Les cellules de la zone manteau : ce sont des cellules de 10 - 20 μm de diamètre, ayant une chromatine claire avec parfois des sillons chromatiniens nettement dessinés, leur présence donne au noyau un aspect polylobé. Le rapport N/C est très élevé.

Les immunoblastes : sont des grandes cellules (20 – 25 μm de diamètre) dotées d'un noyau à chromatine fine et ponctuée avec souvent un nucléole unique. Le cytoplasme est basophile et le rapport N/C = 0.8 – 0.9.

Les plasmocytes : sont des cellules de 15 à 30 μm de diamètre, ovalaires ou arrondies. Ayant un petit noyau arrondi ou ovalaire doté d'une chromatine dense donnant l'aspect de « rayons de roue ». Le cytoplasme est très basophile, abondant, avec une région claire, mal limitée, collée au noyau correspondant à l'appareil de Golgi, le rapport N/C est faible.

4.4 Rappel histologique du thymus :

Le thymus est un organe lymphoïde primaire, situé dans le médiastin antérieur et supérieur, formé de deux lobes, chacun est divisé en plusieurs lobules qui forment les unités anatomiques de cet organe. Sa masse maximale est de 40g vers l'âge de 4 ans.

Chaque lobule est constitué de trois régions : le cortex superficiel, le cortex profond et la médullaire. Au sein de ces éléments on retrouve les corpuscules de Hassal qui se présente sous forme de petites formations kystiques. On note que les cellules lymphoïdes T sont dispersées dans les différentes régions selon leur stade de différenciation.

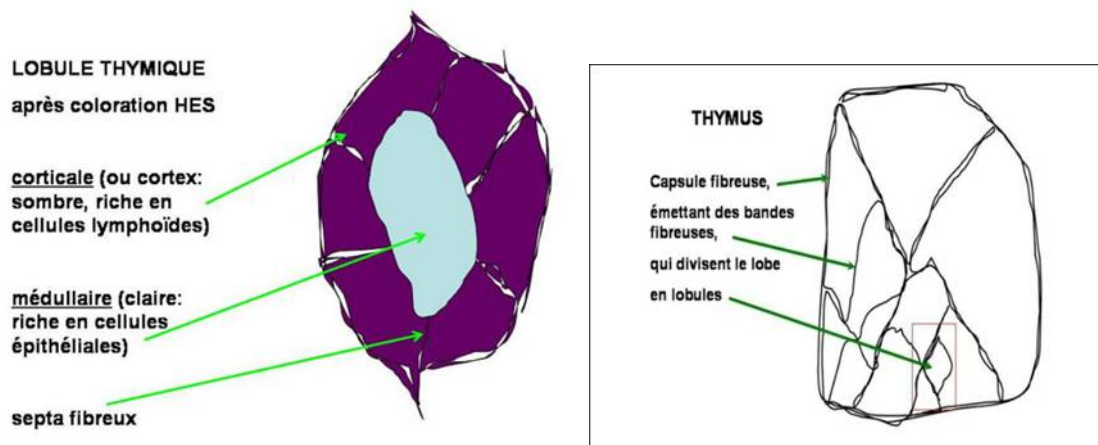


Figure 17: schémas montrant les différentes régions du lobule thymique.

5. Epidémiologie :

5.1 L'incidence :

Le lymphome est classé le 6^{ème} cancer mondial parmi les cancers agressifs. Son incidence est en augmentation continue, avec plus de 110.000 et 83.000 nouveau cas/an (ces chiffres sont estimés en 2018 par Leukemia & lymphoma society et ESCI).

Cependant, les lymphomes médiastinaux représentent 5% de tous les lymphomes, et 50 à 60% de toutes les tumeurs malignes diagnostiquées au niveau du médiastin ; 65% sont des LNH et le reste sont des lymphomes hodgkiniens [23].

Le LHC-SN, le LBPM et le LLT sont les sous-types les plus fréquemment diagnostiqués à ce niveau.[24].

5.2 L'âge :

Le LH présente deux pics d'incidence ; le premier entre l'âge de 20 et 30 ans et le second après l'âge de 50 ans alors que le LNH peut se voir à tout âge.

Une étude de R. Aggarwal portant sur 32 cas, publiée en 2017 sur les lymphomes médiastinaux, au service de chirurgie thoracique de l'hôpital Sir gamg Ram en Inde, rapporte un âge moyen de 44 ans et demi, avec des tranches d'âges entre 5 et 77 ans et le groupe d'âge le plus souvent impliqué était entre 21-30 ans.

Dans notre série, l'âge moyen est de 37 ans avec les deux âges extrêmes varient entre 17 ans et 74 ans.

5.3 Le sexe :

Généralement les lymphomes touchent les hommes plus que les femmes, sauf le LBPM qui a une prédominance féminine.

L'étude de R. Aggarwal rapporte une prédominance masculine avec un sexe ratio H/F de 3,1 contrairement aux données de notre études où le sexe ratio est de 0,9.

5.4 Les facteurs de risques :

L'origine et les étiologies des lymphomes sont encore inconnues quoique certains facteurs de risque ont été identifiés.

- *Les facteurs de risque du LH :*

- Les antécédents familiaux du LH ;
- L'infection par le virus d'Epstein-Barr Virus (EBV) en particulier chez les personnes séropositives pour le VIH.

-Les facteurs de risques du LNH :

- Les infections virales : VIH et EBV ;
- Les facteurs environnementaux : l'exposition répétée à certaines substances chimiques notamment la dioxine, les pesticides agricoles et les produits issus du pétrole ... ;
- Le déficit immunitaire : les traitements immunosuppresseurs, la transplantation d'organe, les maladies auto-immunes, les déficits immunitaires congénitaux....

6. Les manifestations cliniques :

La symptomatologie clinique des lymphomes médiastinaux se caractérise par un grand polymorphisme clinique qui s'explique par la variété du siège et de la taille de la masse tumorale.

6.1 Le syndrome tumoral :

C'est l'ensemble de signes cliniques liés à une irritation, une compression ou à un envahissement d'un ou de plusieurs structures médiastinales, la gravité de ces signes est variable en fonction du degré de la compression qui à son tour dépendante de la susceptibilité de chaque élément médiastinal à la compression (la veine cave supérieure est très fragile à la compression, contrairement aux artères qui sont rigides), et du volume tumoral ainsi de la rapidité de son évolution.

- Le syndrome vasculaire :

-Le syndrome cave supérieur est le résultat de la compression de la veine cave supérieure (VCS) empêchant le sang veineux de rejoindre le ventricule

droit du cœur. Il se traduit cliniquement par un œdème rénitent ne prenant pas le godet, caractérisé par sa topographie dite « en pélerine », la turgescence des veines jugulaires, la couleur rouge violacée du visage et du membre supérieur et des céphalées intenses témoignant d'une stase veineuse cérébrale.

-Le syndrome de la veine cave inférieure (VCI) est très rare, responsable du syndrome de BUDD-CHIARI qui se traduit cliniquement par des signes d'insuffisance cardiaque droite à savoir une hépatomégalie, un reflux hépato-jugulaire, une circulation veineuse collatérale (CVC) thoraco-abdominale, une ascite et des œdèmes des membres inférieurs (OMI).

-La compression des éléments artériels médiastinaux est très rare. Cependant la compression du canal thoracique se manifeste par ascite chyleuse droite, pleurésie chyleuse, une chylurie et un œdème localisé.

- *Le syndrome respiratoire :*

Ce syndrome est composé d'une dyspnée d'aggravation progressive, une toux sèche rebelle aux antitussifs habituels, parfois productive, et une hémoptysie qui reste rarement trouvée liée à la rupture des dilatations veineuses trachéo-bronchiques. Le syndrome respiratoire traduit une atteinte de la trachée ou des bronches souches par la compression ou l'envahissement.

- *Le syndrome neurologique :*

Il est fréquemment secondaire à l'irritation d'un nerf, parfois à sa section fonctionnelle, les manifestations cliniques sont dépendantes de la fonction du nerf atteint :

- L'atteinte du nerf phrénique est responsable d'une dyspnée d'effort, d'un hoquet et de névralgies phréniques.

- L'atteinte du nerf récurrent gauche se manifeste par un trouble de phonation à type de dysphonie, de toux bitonale et d'immobilité des cordes vocales.

6.2 Les adénopathies périphériques :

Elles sont retrouvées essentiellement dans les lymphomes non hodgkiniens et sont rares dans les lymphomes hodgkiniens.

6.3 Les signes généraux :

Il s'agit de d'une fièvre isolée, prolongée, non expliquée par une cause infectieuse, des sueurs profuses souvent nocturnes, un amaigrissement important > 10% du poids du corps, une asthénie et un prurit généralisé sans lésions dermatologiques.

Une étude de K. Diboune portant sur 23 cas, réalisée en 2017 sur les lymphomes médiastinaux au service de pneumologie de l'hôpital Mustapha en Algérie, rapporte des signes de découvertes respiratoires dans 63,5% ; à type de toux dans 63,3% des cas, de douleurs thoraciques dans 57,9% des cas, un syndrome cave supérieur dans 15,7% des cas, une altération de l'état général dans 15,7% et des ADP périphériques dans 21% des cas. Aucune découverte n'a été fortuite.

Dans notre série, la symptomatologie est dominée par une dyspnée retrouvée chez 92% des cas, suivie de la toux dans 69,2%, de douleurs thoraciques dans 38,5% des cas et un syndrome cave supérieur dans 30,8% des cas. Presque tous les patients présentent un des signes généraux suivants : fièvre, asthénie, amaigrissement. Les adénopathies périphériques n'étaient présentes que chez un seul patient soit 7,7% des cas. Aucune tumeur médiastinale n'était de découverte fortuite.

7. Les manifestations radiologiques :

L'examen radiologique s'inscrit dans la démarche diagnostic des lymphomes médiastinaux indiqué par une symptomatologie clinique évocatrice.

7.1 Radiographie thoracique :

Devant des signes respiratoires, la radiographie thoracique est toujours demandée en première intention, cet examen est facilement réalisable mais très riche en renseignements qui peuvent même détecter par des signes directs ou indirects des masses médiastinales, des adénopathies hilaires et des épanchements pleuraux. Cependant les aspects radiologiques fréquemment rencontrés devant un lymphome médiastinal sont :

- ✓ Image en cheminée, avec élargissement du médiastin supérieur droit ou gauche, souvent bilatéral, avec des bords symétriques, aux limites souvent rectilignes ;
- ✓ Image médiastinale polycyclique souvent bilatérale ;
- ✓ Adénopathie unique avec voussure arrondie d'un des bords du médiastin réalisant un aspect pseudo-tumoral.



**Opacité arrondie du médiastin antérieur et supérieur refoulant la trachée au cours d'un
LH médiastinal**



Elargissement du médiastin supérieur réalisant l'image en cheminée au cours d'un LH

La radiographie thoracique permet également de calculer le rapport médiastino-thoracique M/T en mesurant la largeur maximale du médiastin au niveau de la masse (M), que l'on divise par le diamètre interne du thorax (T) à la hauteur de la 6^{ème} vertèbre thoracique, si ce rapport est supérieur à 0,33 cette masse médiastinale est dite « bulky » représentant un facteur pronostique défavorable.

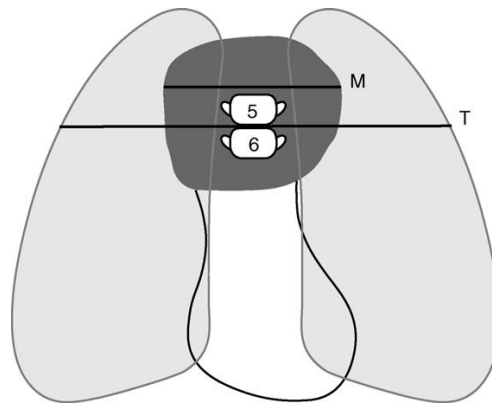
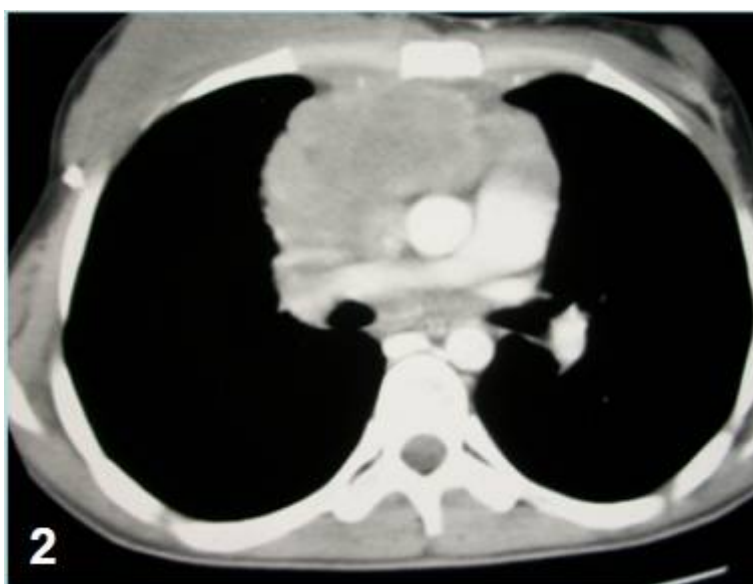


Figure 18: Calcul du rapport médiastino-thoracique M/T

7.2 La tomodensitométrie thoracique :

La TDM est l'examen de 2^{ème} intention permettant une meilleure exploration des ganglions médiastinaux hilaires, sous carinaires et mammaires internes. Ainsi, elle permet de détecter les atteintes du parenchyme pulmonaire en montrant une masse, des nodules ou des métastases, les atteintes pleurales, péricardiques et les troubles de ventilations à type d'atélectasie et d'emphysème. Insistons également sur son intérêt pour explorer les régions rétro-pectorales et la partie supérieure du creux axillaire où certains ganglions qui sont parfois inaccessibles à l'examen clinique.



Coulée ganglionnaire médiastinale antérieur et supérieur (imagerie d'un patient atteint d'un LBDGC)

Dans la série de K. DIBOUNE, l'imagerie thoracique a révélé une masse médiastinale isolée dans 56,5% des cas, une masse parenchymateuse dans 17,4% des cas, un épanchement pleural dans 21,8% des cas et des micronodules parenchymateux dans 4,4% des cas.

Dans notre étude, l'imagerie thoracique a trouvé des ADP médiastinales chez 84,6% des cas, un épanchement pleural chez 46,15% des cas, des micronodules pulmonaires dans 15,5% des cas, et une atélectasie chez 15,5% des patients.

8. Les données anatomopathologiques :

8.1 Le prélèvement :

Le diagnostic du lymphome médiastinal dépend obligatoirement de l'examen histologique nécessitant un prélèvement biopsique ou une biopsie exérèse d'une adénopathie ou d'une masse médiastinale. A cette fin, les différentes possibilités sont les suivantes :

- La ponction trans-pariétale ;
- La médiastinoscopie ;
- La thoracoscopie ;
- Et la thoracotomie.

8.1.1 La ponction trans-pariétale :

La ponction trans-pariétale est une méthode moins invasive, réalisée dans les situations d'une grosse masse ou une volumineuse adénopathie siégeant au contact de la paroi thoracique. Elle se fait à l'aide d'une aiguille de gros calibre de type « Tru-cut », en effet, cette ponction est guidée radiologiquement par la TDM ou par l'échographie afin d'éviter tout traumatisme vasculaire ou des organes de voisinage. Les voies d'abord utilisées sont : la voie trans-sternale, para-sternale, supra sternale et para vertébrale.

8.1.2 La médiastinoscopie :

La médiastinoscopie est un examen endoscopique réalisé par un vidéo-médiastinoscope [24] permettant une exploration chirurgicale de l'espace péri-trachéal. Cet examen peut être poussé jusqu'à l'origine des deux bronches souches ainsi que dans l'espace sous-carinaire. De ce fait, la majorité des relais ganglionnaires du médiastin supérieur sont accessibles.

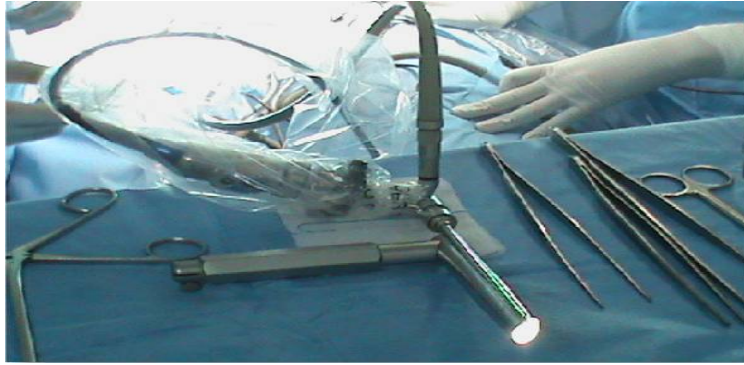


Figure 19: Vidéo-médiastinoscope

Elle consiste à introduire (sous anesthésie générale) le médiastinoscope par une courte incision (3 à 5 cm) faite au niveau du cou, au-dessus du sternum. A travers cet endoscope, sont introduits des instruments qui permettent de faire les prélèvements [26].



Figure 20: Le médiastinoscope en place.

La médiastinoscopie reste limitée du côté gauche, l'arc aortique ainsi que les troncs supra-aortiques empêchent l'accès aux ganglions ou tumeurs en situation hilare gauche. Pour cela une variante peut être réalisée, la médiastinoscopie ou médiastinotomie antérieure gauche, il s'agit d'une petite incision para-sternale au 2ème ou 3ème espace intercostal gauche. Après ligature du pédicule mammaire interne, la plèvre pariétale est refoulée vers la gauche, puis le médiastinoscope est inséré et dirigé en direction du hile pulmonaire.

8.1.3 La thoracoscopie :

Dans certains cas où la masse est située plus latéralement au niveau du côté droit ou du côté gauche, la thoracoscopie permet une exploration simple et sécurisée pour effectuer des biopsies.

8.1.4 La thoracotomie :

Elle est réalisée dans les cas où aucun autre moyen n'a pu établir un diagnostic, plusieurs types de thoracotomie sont possibles dépendants essentiellement de la topographie de la masse médiastinale. Cependant la thoracotomie médiane antérieure ou sternotomie est réservée pour les masses du médiastin antérieur, la thoracotomie postéro-latérale est la voie idéale pour les tumeurs du médiastin moyen ou postérieur et la thoracotomie axillaire ou thoracoscopie du côté concerné.

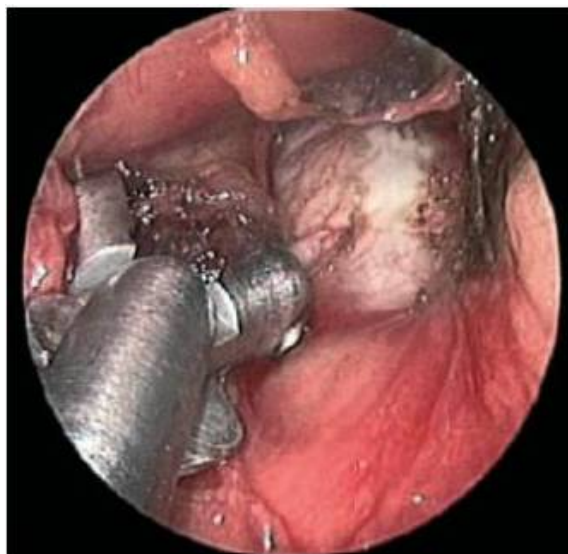


Figure 21: Biopsie exérèse d'une adénopathie latéro-trachéale droite par médiastinoscopie [27].

Dans notre série, la médiastinoscopie et la thoracotomie ont été réalisées pour deux cas. La plupart des prélèvements étaient soit scannoguidés (7 patients) soit échoguidés (5 patients).

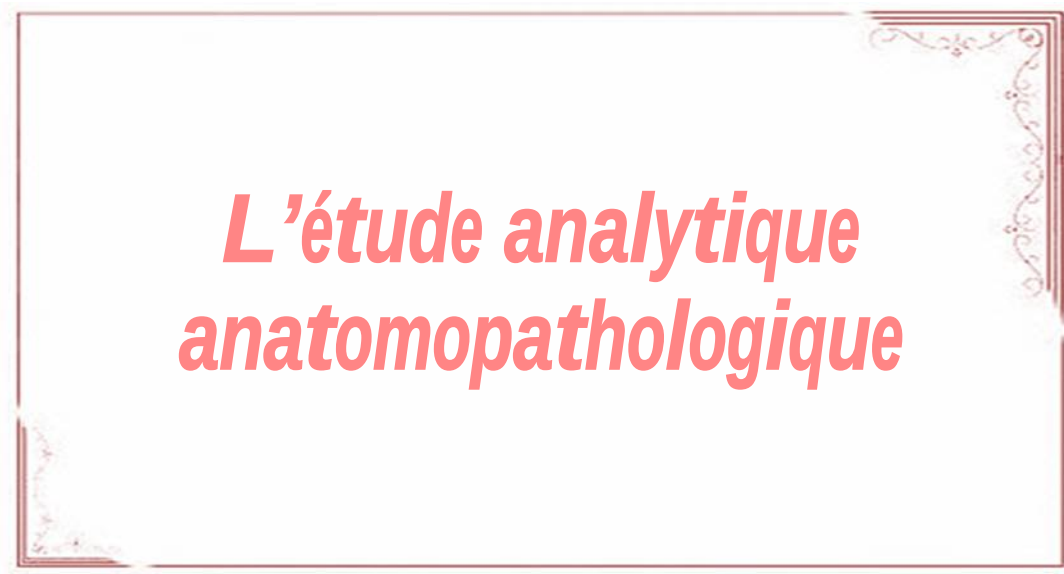
8.2 Les techniques d'études :

Les prélèvements sont fixés au formol.

L'étude morphologiques est faite sur des lames colorées à l'Hématoxyline-éosine (HE).

Dans le cadre de notre étude, l'examen immunohistochimique est réalisé pour tous les patients ; utilisant les anticorps suivants : CD3, CD5, Ki67, CD15, CD23, CD20, CD99, TDT, CD30 Bc12, CD1a, CD79a, CD10, AE1/AE3, P63, EMA, CD34, CD68, Cycline D1.

L'étude cytogénétique et la biologie moléculaire ne sont réalisés pour aucun patient.



L'étude analytique anatomopathologique

1. Le lymphomes de Hodgkin classique (LHC) :

1.1 Définition :

Il s'agit d'un lymphome à grandes cellules B présentant des caractéristiques morphologiques bien précises. Au niveau médiastinal, il représente 35% de tous les lymphomes [24] et touche principalement les adolescents et les adultes jeunes. Cliniquement la symptomatologie est dépendante des conséquences du syndrome tumoral avec ou sans adénopathies périphériques.

1.2 Morphologie :

Le diagnostic histologique repose sur la mise en évidence de la cellule de Reed Sternberg ou sa variante mononucléée la cellule de Hodgkin, au sein d'un tissu lymphoïdes réactionnel d'architecture caractéristique.

-**La cellule de Reed Sternberg (CRS)** ou cellule « diagnostique » (dénomination qu'elle doit à son aspect morphologique particulièrement évocateur du diagnostic). C'est une grande cellule lymphoïde qui mesure 60 à 80 µm de diamètre, à cytoplasme clair, amphophile et abondant, comportant au moins deux noyaux fortement nucléolés entourés d'une clarification périnucléolaire. Les nucléoles proéminents sont éosinophiles réalisant un aspect en « œil d'oiseau ». La binucléation est en fait le plus souvent artéfactuelle, rendant compte d'une lobulation du noyau [28].

- **La cellule de Hodgkin** : c'est une grande cellule mononucléée qui présente les mêmes caractéristiques de la cellule de Reed-Sternberg avec un cytoplasme basophile et un volumineux nucléole.

On distingue quatre sous-types du LHC :

- ***Le lymphome hodgkinien classique scléro-nodulaire (LHC-SN)*** : Il s'agit du sous-type le plus fréquent au niveau médiastinal [28], il se distingue par sa survenue très préférentiellement chez les adultes jeunes avec prédominance féminine. Son aspect histologique est caractéristique, le parenchyme ganglionnaire est disséqué par des bandes de fibrose pauvre en fibroblastes, émanant d'une capsule épaissie et isolant des nodules de tissu lymphoïde, réalisant ainsi une architecture scléronodulaire souvent bien visible même macroscopiquement. La composition des nodules lymphoïdes associe en proportion variable des lymphocytes, des macrophages, des polynucléaires et des cellules tumorales. Celles-ci correspondent souvent à des cellules lacunaires ; leur rétraction cytoplasmique leur donne un aspect « en araignée ».

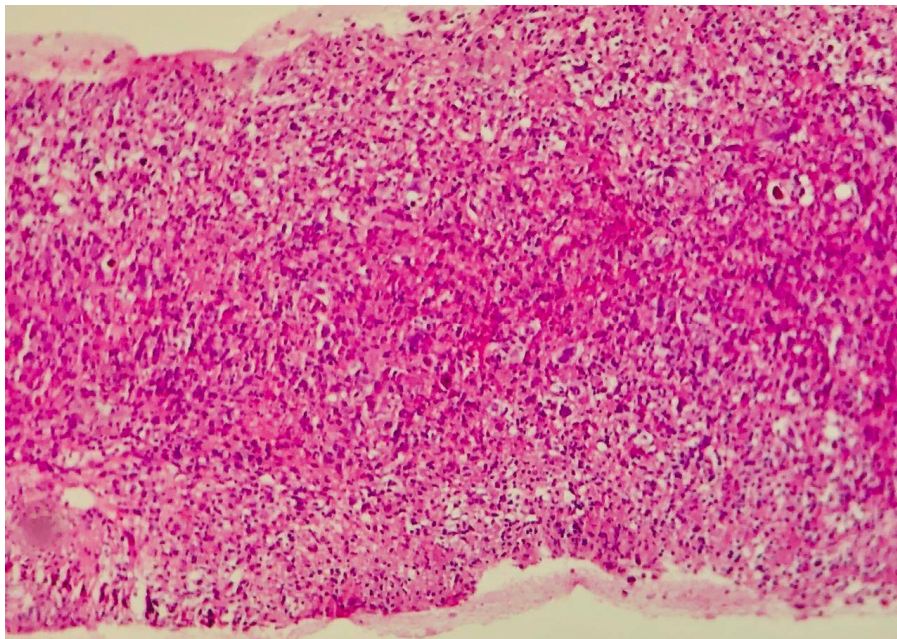


Figure 22: Lymphome hodgkinien classique scléro-nodulaire (HE x20)
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

- ***Le lymphome hodgkinien classique à cellularité mixte (LHC-CM)*** : Il représente 20-25% des LHC. Il est caractérisé histologiquement [29] par une architecture diffuse ou très vaguement nodulaire, sans fibrose. Les cellules tumorales sont des CRS dispersées au sein d'un contingent réactionnel associant des lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires et macrophages.

- ***Le lymphome hodgkinien classique riche en lymphocytes (LHC-RL)*** : Ce sous-type est rare puisqu'il ne représente que 6% des lymphomes Hodgkiniens [30].

Histologiquement, ces tumeurs sont le plus souvent nodulaires constituées d'un fond abondant de petits lymphocytes B du manteau, englobant des cellules tumorales de morphologie variable, le plus souvent de type CRS ou Hodgkin.

- ***Le lymphome hodgkinien classique avec déplétion lymphoïde (LHC-DL)*** : Il se définit histologiquement par une grande pauvreté du contingent lymphocytaire réactionnel et une grande richesse absolue ou relative en cellules tumorales. Deux variantes histologiques sont décrites : la forme fibrosante et la forme sarcomatoïde.

1.3 Immunohistochimie :

La CRS présente un profil d'expression antigénique unique ; il s'agit d'un phénotype lymphocytaire B incomplet ou altéré associé à l'expression aberrante de marqueurs d'autres lignées [31] :

- ***L'anticorps anti CD30*** : la positivité du CD30 est rapportée dans plus de 98% des cas de LHC, cependant avec des intensités variables d'un cas à l'autre. En pratique diagnostique courante la présence du CD30 sur les cellules tumorales est obligatoire au diagnostic de LHC mais non spécifique à elle seule de cette pathologie.

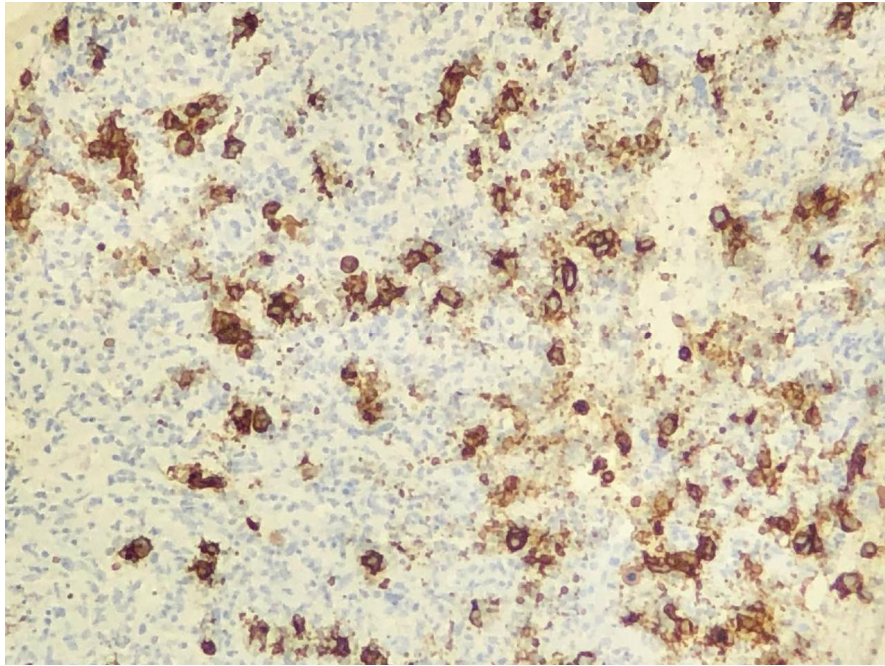


Figure 23: LHC-SN exprimant l'anticorps anti CD30

(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

- *L'anticorps anti CD15* est positif dans 85% des cas. La positivité du CD15 est un argument très fort pour le diagnostic de LHC lorsque cette positivité se fait sur une cellule de morphologie évocatrice.

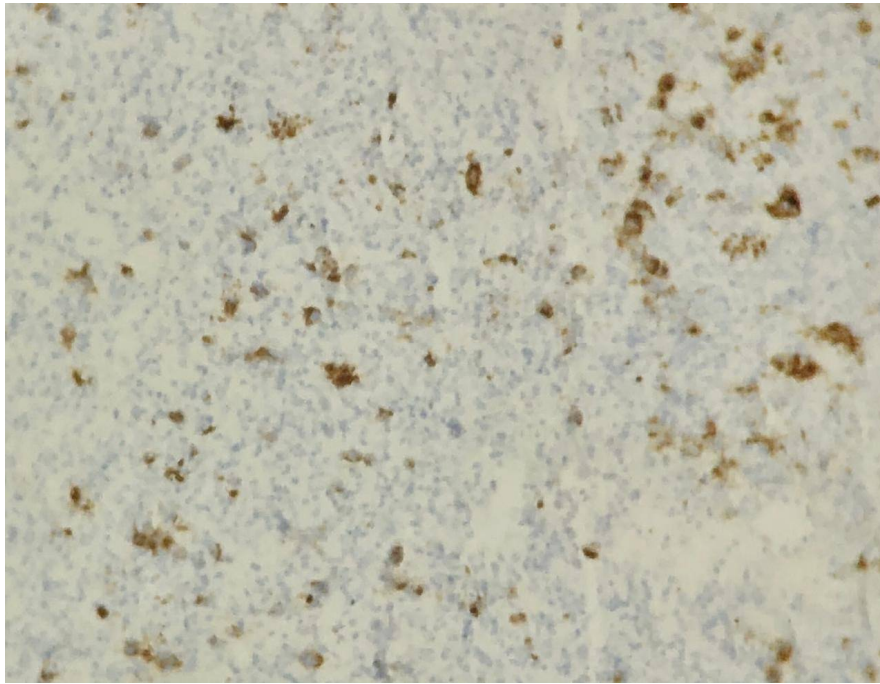


Figure 24: LHC-SN exprimant l'anticorps anti CD15
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

- *L'anticorps anti CD20* est classiquement négatif au niveau des CRS mais dans 30 à 40% des cas une positivité hétérogène du CD20 peut être observée. Une positivité forte et homogène du CD20 peut poser un redoutable problème de diagnostic différentiel avec un LBGC.

Probablement que la plupart de ces cas de morphologie Hodgkinienne mais fortement CD20 positif méritent d'être classés dans la catégorie des « lymphomes présentant des caractéristiques intermédiaires entre LBGC et LHC » de la classification de l'OMS 2016.

De la même façon le **CD79a** peut être exprimé de façon faible et hétérogène. Les marqueurs B tels que **PAX5** et **MUM1/IRF4** sont exprimés dans l'immense majorité des cas (plus de 95%) et le **CD138**, marqueur de différenciation plasmocytaire, est constamment négatif au niveau des CRS.

- **La négativité des marqueurs T** est la règle, cependant l'expression d'un ou plusieurs marqueurs T est décrite, bien que très rare de l'ordre de 5% des cas.

- **L'anticorps anti EMA est négatif** mais une faible positivité de l'EMA peut être observée au niveau des CRS.

-Le marqueur de prolifération **KI67** est positif sur la quasi-totalité des CRS. Malgré cet avantage prolifératif, ces cellules restent minoritaires au sein du tissu tumoral.

1.4 Etude cytogénétique et biologie moléculaire :

Le LHC se caractérise par une importante instabilité génétique. En effet les caryotypes les plus fréquents sont des clones triploïdes voire tétraploïdes avec peu d'anomalies de structure [32]. Le gain 9p, le plus souvent sous la forme d'un isochromosome 9p, est l'une des principales anomalies récurrentes ; il correspond à une amplification ciblant la région 9p24.1 et il est responsable de gains des gènes *JAK2* et *PDL1/PDL2*, à l'origine de leur surexpression et d'une activation de la voie PD-1 favorisant la prolifération cellulaire [31]. On assiste également à une contribution des anomalies génétiques à l'activation de NF-κB, qui peut résulter du gain ou de l'amplification de gènes codant pour une sous-unité, principalement *REL* localisée en 2p16. Des translocations ciblant le gène *CIITA* (16p13) ont également été décrites [33].

1.5 Diagnostics différentiels :

Les principaux diagnostics différentiels sont le LBDGC en particulier le LBPM, le LZG médiastinal, les adénites lors d'une infection par le CMV et les syndromes lymphoprolifératifs post-transplantation (SLPT).

Dans notre série, le LHC est diagnostiqué chez 9 patients (30%), dont 5 sont classés LHC-SN. Le diagnostic est posé sur des données morphologiques et immunohistochimiques.

Pour tous les patients, on assiste à une mise en évidence d'une prolifération lymphomateuse faite de cellules de grande taille, ayant un noyau volumineux, un nucléole proéminent, un cytoplasme abondant basophile et un stroma riche en petits lymphocytes, histiocytes, polynucléaires et en macrophages.

L'étude immunohistochimique a montré une expression diffuse de CD30 pour tous les patient (100%) ; et de CD15 pour 87,5% des cas. Les antigènes (CD20, CD3, CD5) étaient négatifs.

2 Le lymphome B diffus à grandes cellules :

2.1 Définition :

Les lymphomes B diffus à grandes cellules représentent un groupe hétérogène de lymphome B agressif et constituent le type le plus fréquent des LNH. Au niveau médiastinal le LBDGC, peut être primaire ou secondaire [34] avec un âge moyen de survenue de 64 ans. Cliniquement la majorité des patients atteints se présentent avec de larges ADP, dont les signes fonctionnels sont représentés par un syndrome tumoral associé ou non à des signes généraux (fièvre chronique, sueurs, amaigrissement et asthénie).

2.2 Morphologie :

L'examen histologique met en évidence un infiltrat constitué de nappes diffuses de cellules de taille moyenne à grande, présentant des aspects centroblastiques, immunoblastiques ou intermédiaires et parfois anaplasiques [35]. Dans cette dernière forme morphologique, les cellules tumorales montrent des caractéristiques variables avec des noyaux pléiomorphes et parfois des formes multinucléées. Les LBDGC constitués à plus de 90% d'immunoblastes rentrent dans la catégorie morphologique « immunoblastique », alors que ceux contenant moins de 90% d'immunoblastes appartiennent à la catégorie morphologiques « centroblastique ». La prolifération lymphomateuse est accompagnée d'un nombre variable de cellules inflammatoires associant des petits lymphocytes majoritairement T, des plasmocytes, des histiocytes et plus rarement des polynucléaires.

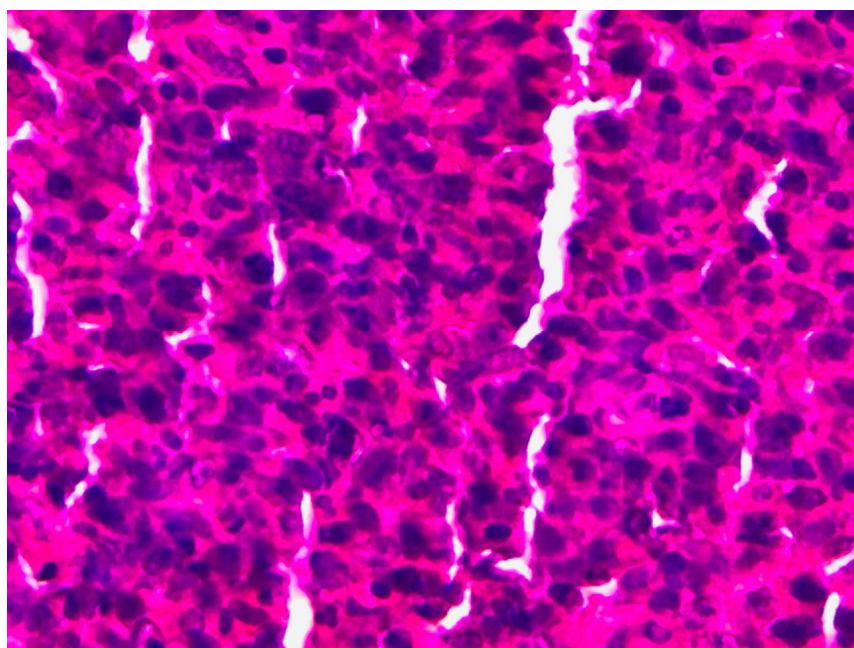


Figure 25: LBDGC anaplasique (HEx20)

(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

2.3 Immunohistochimie :

Immunologiquement, les LBDGC expriment le CD45 et les marqueurs pan-B incluant CD19, CD20, CD22, CD79a et PAX5. Une négativité du CD20 est fréquemment observée en cas de rechute, particulièrement chez les patients préalablement traités par le rituximab.

Les marqueurs pan-T ne sont pas exprimés, cependant des cas de LBDGC avec une expression aberrante du CD3 ont été rapportés [36,37].

L'expression des protéines CD10, Bcl6 et MUM1 est variable et permet de définir les 2 sous-groupes phénotypiques ; les LBCG CG (centre germinatif) et les LBDCG non-CG (non-centre germinatif) ; cette distinction a démontré une valeur clinique notamment dans l'appréciation du pronostic. Elle est désormais requise dans le compte rendu anatomopathologique lors du diagnostic d'un LBDGC depuis la parution de la classification OMS 2008.

L'expression de la protéine MYC retrouvée dans 30 à 50% des LBDGC et associée à une expression de Bcl2 dans 20 à 35% des cas [38]. Les LBDGC coexprimant ces deux protéines rentrent dans la catégorie « double expresseur » [39, 37] de mauvais pronostic.

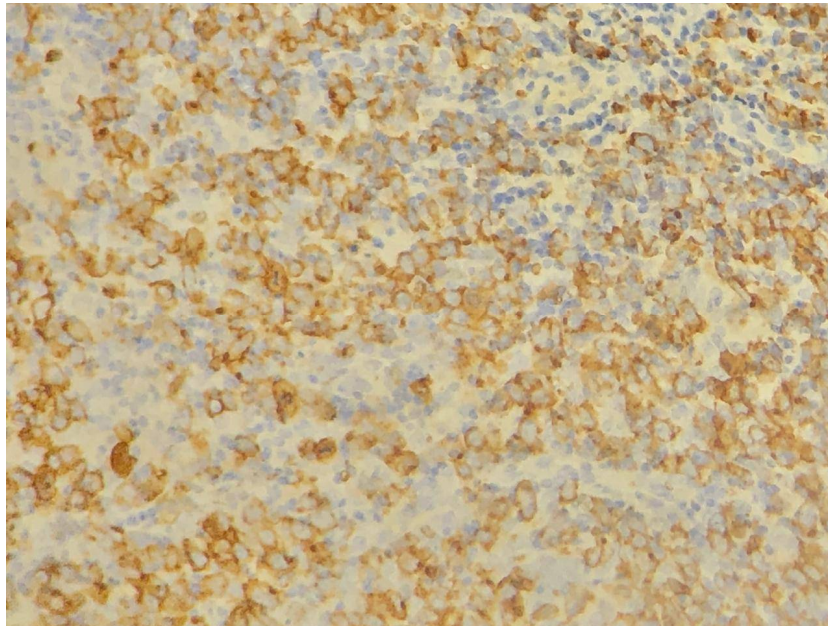


Figure 26: LBDGC exprimant l'anticorps anti CD30
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

2.4 Etude cytogénétique et biologie moléculaire :

a. Les anomalies cytogénétiques récurrentes :

Les translocations du gène Bcl2 sont rapportées dans 20% des LBDGC, les réarrangements impliquant le gène Bcl6 sont présentes dans 30% des LBDGC et celles impliquant le gène MYC dans 10% [40].

b. Les mutations récurrentes :

Les travaux de séquençage à haut débit incluant les techniques de next generation sequencing (NSG) et de whole exome sequencing (WES) ont permis d'identifier des mutations somatiques récurrentes dans le LBDGC dont les principales mutations observées sont présentées dans le tableau ci-dessous en fonction des différentes voies de signalisation où elles sont impliquées. [41,42].

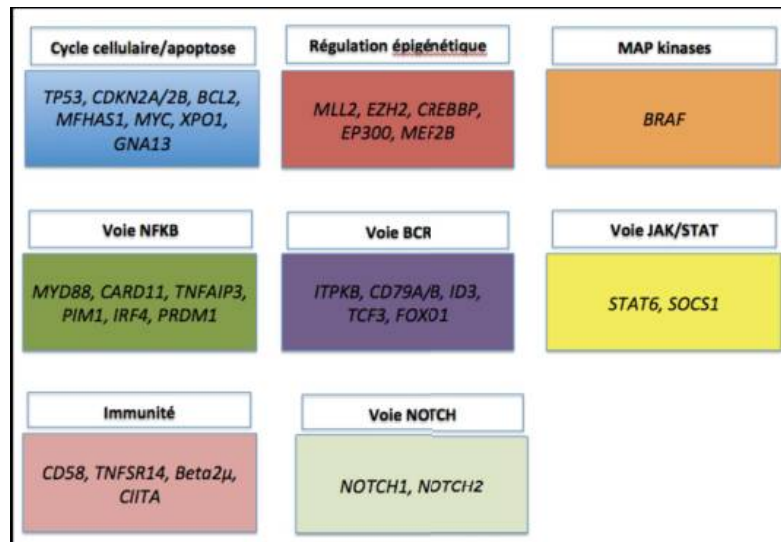


Figure 27: les principales mutations récurrentes en fonction des voies de de signalisation [43]

Dans notre étude, le diagnostic de LBDGC classé non-CG ; est retenu pour un seul patient (3,3%). Morphologiquement, il présente une prolifération tumorale d'architecture diffuse ; faite de cellules de grande taille avec un noyau volumineux et des mitoses nombreuses. L'IHC a montré une positivité diffuse de CD20, Bcl2, Bcl6, MUM1 et focale de CD3 et une négativité de CD10, Pan-cytokératine, CK20, CK7 et TTF1. Le Ki67 est estimé à 80%.

3 Lymphome B à grandes cellules primitif du médiastin :

3.1 Définition :

Le LBPM est considéré comme une entité distincte dans la classification OMS 2016. Il survient dans le médiastin antérieur, développé à partir des cellules B thymiques. Le LBPM représente 2 à 3% de l'ensemble des LNH [44] et 6 à 10% de tous les lymphomes diffus à grandes cellules, avec une prédominance féminine (3F/H) et un pic d'âge entre 30 et 39ans. Cliniquement, un syndrome cave supérieur est fréquemment retrouvé.

3.2 Morphologie :

Le LBPM est caractérisé par une prolifération diffuse des lymphocytes B de taille moyenne à grande, ayant un noyau polymorphe et un cytoplasme pâle ou légèrement basophile. Une fibrose est souvent associée sous forme de fins trousseaux, et peut dans certains cas être plus dense sous forme de septas fibreux épais isolant des nodules tumoraux [37]. Dans d'autres cas, la fibrose est importante avec un artefact d'écrasement cellulaire étendu. Des reliquats thymiques peuvent être retrouvés au sein de la tumeur, parfois associés à des kystes thymiques bordés par un épithélium malpighien infiltré de cellules néoplasiques [45,46].

Les mitoses, la nécrose et les cellules géantes multinucléées ayant des caractéristiques des cellules de Reed Sternberg peuvent être observées.

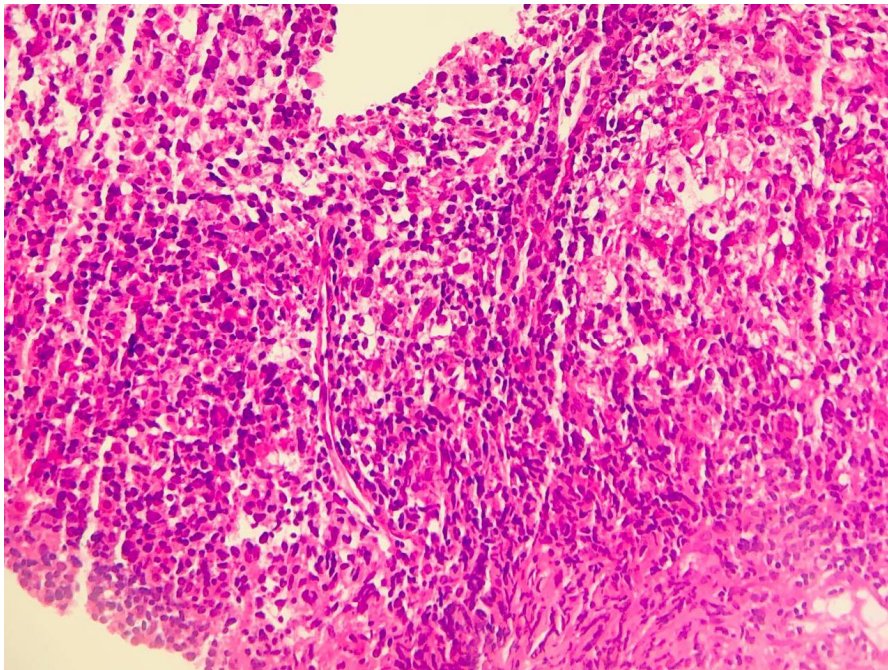


Figure 28: Lymphome B primitif du médiastin (HE x20)

(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

3.3 Immunohistochimie :

Le LBPM exprime les marqueurs des lymphocytes B tel que CD10, CD20, CD22, CD45, CD79a et PAX5, mais en règle générale les immunoglobulines de surface et cytoplasmiques manquent.

Le CD30 est présent dans plus de 80% des cas. Cependant il est faible et hétérogène par rapport au LHC. Les cellules tumorales sont souvent positives pour Bcl2 (55-80%), CD23 (70%) tandis que le Bcl6[45,46] est d'expression variable. Une positivité des protéines MAL est souvent retrouvée et permet de différencier le LBPM du LBDGC et du LHC.[47]

Une co-expression de Bcl6 et MUM1/IRF4 dans le LBPM suggère une transcription dérégulée de ces protéines et renforce l'idée d'une dérivation possible à partir de cellules qui sont déjà passées par la réaction du centre germinatif.

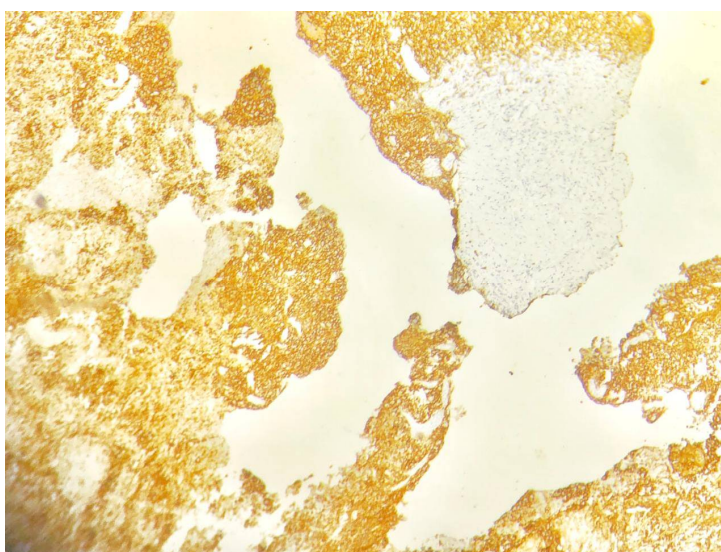


Figure 29: LBPM exprimant l'anticorps anti CD20
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)



Figure 30: LBPM exprimant l'anticorps anti CD30
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

3.4 Etude cytogénétique et biologie moléculaire :

Les LBPM ont une signature cytogénétique propre qui partage un profil d'expression avec les LHC aussi bien qu'avec les LBDGC.[37]

Le LBPM comporte (comme dans le LHC) une faible expression des gènes impliqués dans les voies de signalisation du BCR, et une signature cytokinique impliquant l'IL4, l'IL3 et leurs effecteurs JAK2, STAT1 et nf-IL3 [48]. L'activation constitutive des STAT6 observée dans ces lymphomes peut s'expliquer soit par l'amplification de JAK2, soit par des mutations alléliques fréquentes SOCS1 [49] ; gène suppresseur de tumeur dont le produit est impliqué dans la dégradation de JAK2. Cette signature du LBPM est associée (comme dans les LBDGC-ABC) à une activation de la voie $\text{NF-}\kappa\text{B}$. Il existe de

plus une signature impliquant les gènes d'inhibition des réponses lymphocytaires T ; PDL1 et PDL2. Contrairement aux LBDGC, les LBPM n'ont habituellement pas de réarrangement Bcl2 et rarement des réarrangement Bcl6. Ils présentent fréquemment des gains en 9p21-pter et en 2p14 -p16 (sans amplification ni surexpression de l'ARN messager rel). [32, 50]

3.5 Diagnostics différentiels :

Les principaux diagnostics différentiels sont : le LBDGC et les autres LNH, le lymphome hodgkinien classique, les tumeurs germinales du médiastin et les tumeurs thymiques.

Features	PMBCL	CHL	MGZL	DLBCL
Morphology	Sheets of large cells; clear cells; no inflammatory	Lacunar Hodgkin Reed-Sternberg cells; inflammatory polymorphous infiltrate	Sheets of pleomorphic large cells; Lacunar Hodgkin Reed Sternberg cells; sparse inflammatory infiltrate	Sheets of large cells with variable aspects
Sclerosis	70%-100% (alveolar, fine bands)	100% (large bands)	Focal fibrous bands	Absent
CD45	Positive	Negative	Positive	Positive
CD30	Positive weak (70%-80%)	Positive	Positive	Rare (anaplastic variant)
CD15	Negative	Positive	Positive	Negative
CD20	Positive	Negative	Positive	Positive
CD23	Positive	Negative	Negative	Negative
CD79a	Positive	Usually negative	Positive	Positive
PAX-5	Positive	Weak positive	Positive frequently	Positive
Immunoglobulin	Negative	Negative	Negative	Positive
BOB-1	Positive	Negative	Positive frequently	Positive
OCT-2	Positive	Negative	Positive frequently	Positive
MAL expression	60%–70%	<20%	30%–40%	<10%

Tableau 5: les critères morphologique et immunohistochimiques des lymphomes : LBPM, LBDGC, LHC et le LZG [50]

Dans notre étude, le LBPM est diagnostiqué chez 10 patients (33,3%), dont l'examen morphologique montre une prolifération tumorale des cellules lymphoïdes de grande taille, disposées en nappes diffuses séparées par des bandes de fibrose.

L'IHC a été réalisée pour tous les patients révélant une expression diffuse des marqueurs CD20 (100%) et CD23 (80% des cas), une positivité variable du CD30 dans 50% des cas, du Bcl6 dans 20% des cas et du MUM1 chez 10% des cas. Les anticorps anti CD3 et CD5 sont positifs au niveau des lymphocytes T réactionnels.

Une négativité a été constaté pour les anticorps AE3/AE1, CD15, Bcl2, Tdt, et EMA.

4. Lymphome de BURKITT (L.B) :

4.1 Définition :

Il s'agit d'une prolifération maligne de cellules B matures de très haut grade de malignité. Il représente 80% des lymphomes B agressifs de l'enfant et 3% des lymphomes de l'adulte.

4.2 Morphologie :

Le LB 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 » [51]. Les cellules tumorales sont de taille moyenne pourvues de noyaux arrondis ou ovalaires, à contours réguliers, à chromatine 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. Cette prolifération cellulaire présente un index mitotique élevé avec présence de nombreuses images d'apoptose [52,53].

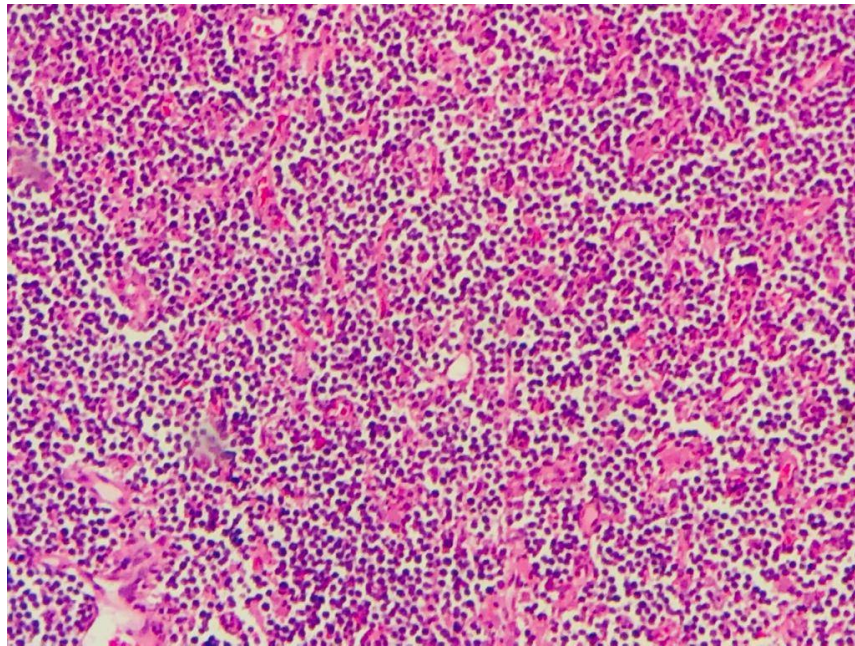


Figure 31: Lymphome de Burkitt (HE x20)
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

4.3 Immunohistochimie :

Le lymphome de Burkitt exprime les antigènes associés aux lymphocytes B (CD19, CD20, CD22 et CD79a). L'origine centrofolliculaire de ces cellules tumorales est confirmée par l'expression forte de CD10 et de Bcl6. Cependant, il n'y a pas d'expression de bcl2 [54].

L'index de prolifération (évalué le plus souvent par l'expression du Ki67) est proche de 100 %. La molécule CD21, récepteur pour la fraction CD3d du complément, peut être exprimée de façon variable au sein de cette prolifération cellulaire. Les cellules tumorales expriment une immunoglobuline M membranaire avec restriction pour une chaîne légère.

4.4 Etude cytogénétique et biologie moléculaire :

Le lymphome de Burkitt est caractérisé par un réarrangement du gène MYC avec l'un des gènes d'immunoglobulines (IGH ou IGK ou IGL) [55]. Il s'agit d'une translocation t (8 ;14) (q24 ; q32) IGH/MYC dans 80 % des cas, d'une t (2 ; 8) (p11; q24) IGK/MYC ou d'une t (8 ; 22) (q24 ; q11) IGL/MYC, dans 15 % et 5 % des cas respectivement. Ce réarrangement IG/MYC constitue l'anomalie cytogénétique primaire du lymphome de Burkitt. [56,57].

Dans la nouvelle classification OMS 2016, une nouvelle entité provisoire est identifiée posant la question de l'existence de vrais lymphomes de Burkitt sans translocation MYC ; désignée sous le nom de « lymphome de type Burkitt-like ». Cette nouvelle entité provisoire comporte des aberrations du 11q, des gains proximaux et des pertes télomériques, sans réarrangement MYC. Le caryotype est le plus souvent complexe.[14]

4.5 Diagnostics différentiels :

Le principal diagnostic différentiel du lymphome de Burkitt est le lymphome B diffus à grandes cellules. Ce problème se pose essentiellement pour les adultes ; car ils correspondent souvent à la variante atypique du lymphome de BURKITT qui a des caractéristiques morphologiques plus proches de celles des LBDGC.

Dans notre série, le lymphome de Burkitt est diagnostiqué chez un seul patient, dont l'étude morphologique a mis en évidence une prolifération tumorale, faite de cellules de taille moyenne à grande, dotées d'un noyau avec une chromatine poussiéreuse sans nucléole. L'IHC a montré une expression du CD20 et du CD10 et une négativité du CD5 et du Bcl2. Le Ki67 est exprimé au niveau de toutes les cellules tumorales.

5. Lymphome de haut grade :

La classification OMS 2016 propose deux nouvelles entités de lymphome de haut grade [15] :

-Le lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et Bcl2 et/ou Bcl6 (appelé double ou triple hit), souvent reconnu comme de très mauvais pronostic et ne répondant pas au traitement classique des LBDGC. Sa cytologie est variable et doit être précisée en complément : cytologie de lymphome diffus à grandes cellules, cytologie blastoïde, cytologie intermédiaire entre Burkitt et LBDGC. Par convention, les lymphomes folliculaires et les lymphomes lymphoblastiques B sont exclus de cette entité.

- Le lymphome B de haut grade NOS, son diagnostic est retenu lorsqu'il n'y a pas de réarrangement de *MYC* et *BCL2* et/ou *BCL6*, et si la cytologie est soit intermédiaire, soit blastoïde. De principe, une étude de l'expression de la TdT et de la Cycline D1 est impérative afin d'éliminer les lymphomes lymphoblastiques B et le lymphome à cellules du manteau blastoïde.

6. Lymphome de la zone grise (LZG) :

Il s'agit d'une entité individualisée dans la classification OMS 2008 des néoplasies hématologiques [58]. Elle se définit comme un lymphome à cellules B, qui présente un chevauchement des caractéristiques cliniques [59], morphologiques et/ou immunophénotypiques entre le LHC et le LBDGC ou plus précisément entre le LHC-SN et le LBPM comme il est indiqué dans la classification OMS 2016[37]. Le cas le plus fréquemment retrouvé est celui d'une discordance entre l'aspect histopathologique et le profil immunophénotypique. Par exemple une morphologie évocatrice d'un LHC mais avec une forte expression des marqueurs du LBDGC, ce qui est désigné sous le nom de « LHC like LZG », et inversement « LBDGC like LZG ».

Le LZG indique une origine commune entre le LBPM et le LHC qui est également suggérée par leurs altérations génétiques communes.

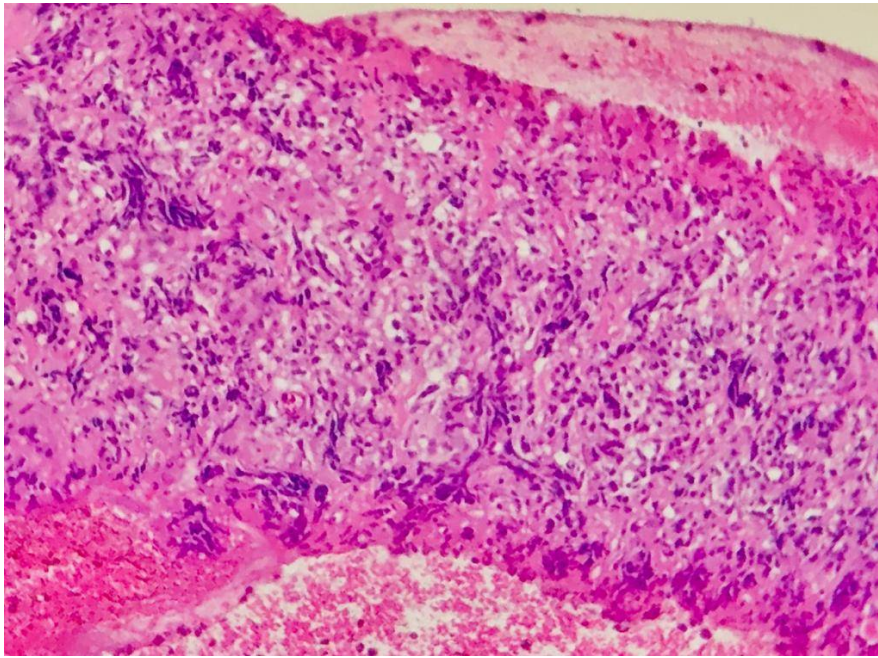


Figure 32: Lymphome de la zone grise (HE x20)
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

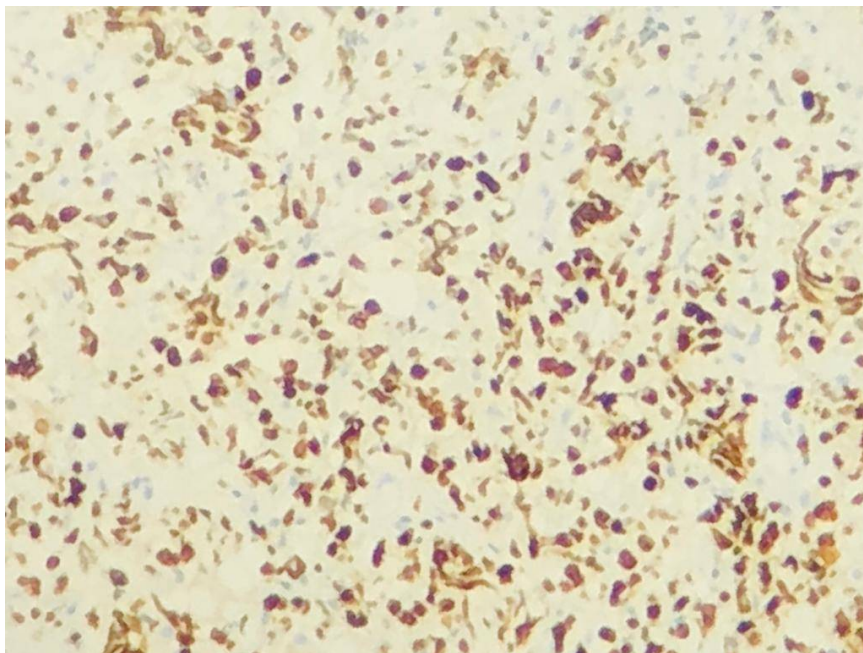


Figure 33: LZG exprimant l'indice de prolifération Ki67
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

Dans notre étude, le diagnostic de lymphome de Burkitt est retenu pour deux patients. Morphologiquement il s'est présenté chez un patient sous forme d'une prolifération lymphomateuse diffuse avec des cellules de grande taille ayant un gros noyau fortement nucléolé et disposant sur un stroma réactionnel. Tandis que le 2^{ème} patient présente une prolifération lymphomateuse avec des cellules de taille moyenne à grande dotées de noyaux à chromatine fine poussiéreuse et finement nucléolé et d'un cytoplasme peu abondant et basophile.

L'IHC a révélé une forte expression pour le CD20, CD15 et le CD30, et une négativité pour le P63, CD3 et CD23.

7 Lymphome lymphoblastique T (LLT) :

7.1 Définition :

Il s'agit d'une tumeur hautement agressive, développée à partir des précurseurs lymphocytaires T thymiques. Il représente 2 à 5% des LNH [60,61] et survient essentiellement chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune avec une prédominance masculine. Le LLT se présente comme une volumineuse masse médiastinale antérieure (80% à 90% des lymphomes du médiastin antérieur) de croissance rapide [62,63] ; associée à un épanchement péricardique et/ou pleural. Dans l'immense majorité des cas, il s'agit de lymphome-leucémie.

7.2 Morphologie :

Le LLT se présente sous forme d'une prolifération diffuse et monomorphe des blastes lymphoïdes de taille petite à moyenne, avec un noyau alambiqué, une chromatine poussiéreuse finement nucléolée et un cytoplasme réduit basophile. Les mitoses sont nombreuses.[64]

Le diagnostic peut être rendu difficile par les artefacts d'écrasement.

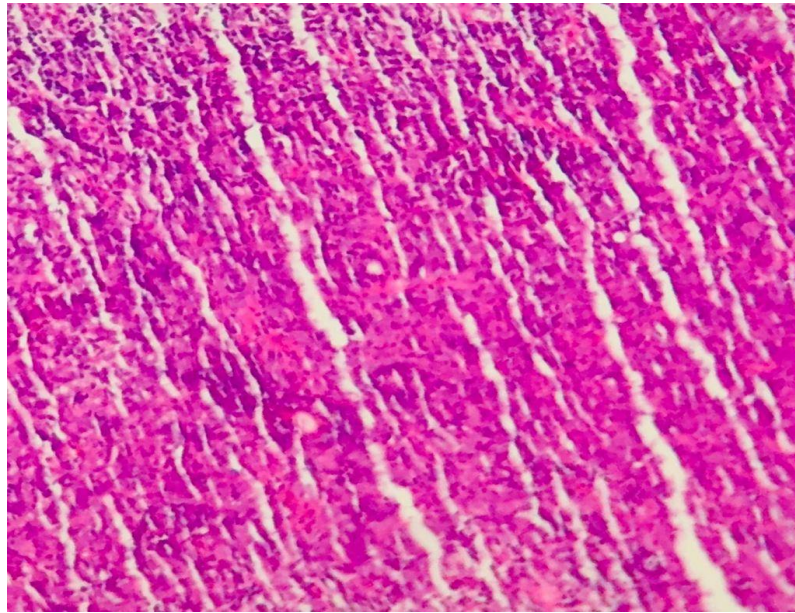


Figure 34: Lymphome lymphoblastique T (HE x20)
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

7.3 Immunohistochimie :

Les LLT se développent à partir des lymphocytes thymiques et coexpriment les marqueurs pan-T, tels que CD5, CD2, CD3, CD7 ainsi que le CD1a, CD4, CD8 et CD45

Cependant, selon leur niveau de différenciation, ces tumeurs peuvent n'exprimer qu'un nombre restreint d'antigènes T. Mais quel que soit le profil immunophénotypique, les cellules tumorales sont fortement positives pour le TdT avec un indice de prolifération Ki67>90% [65,66,67,68].

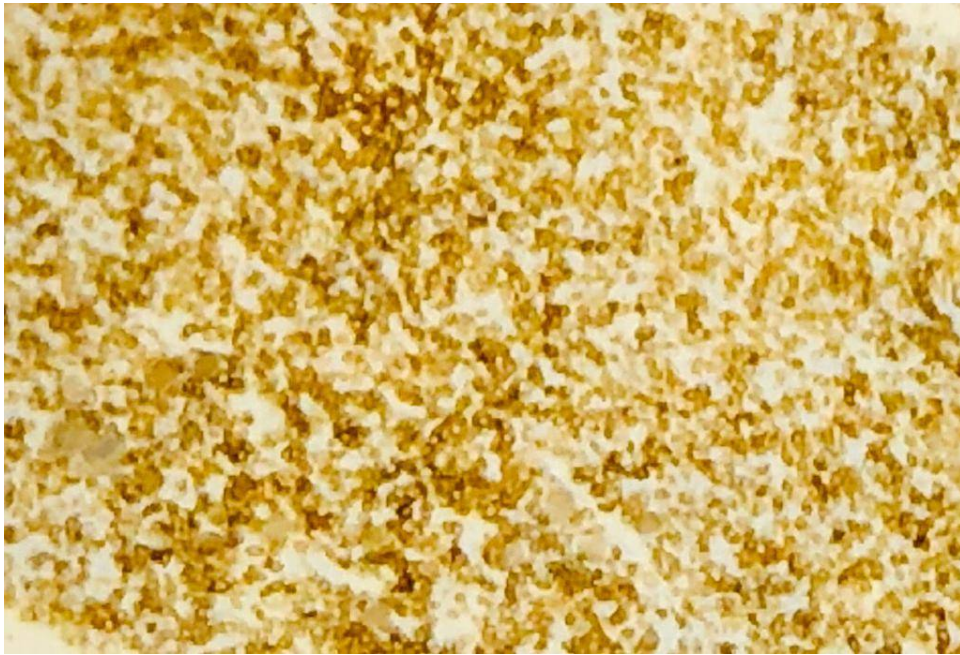


Figure 35: LLT exprimant l'anticorps anti CD5
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

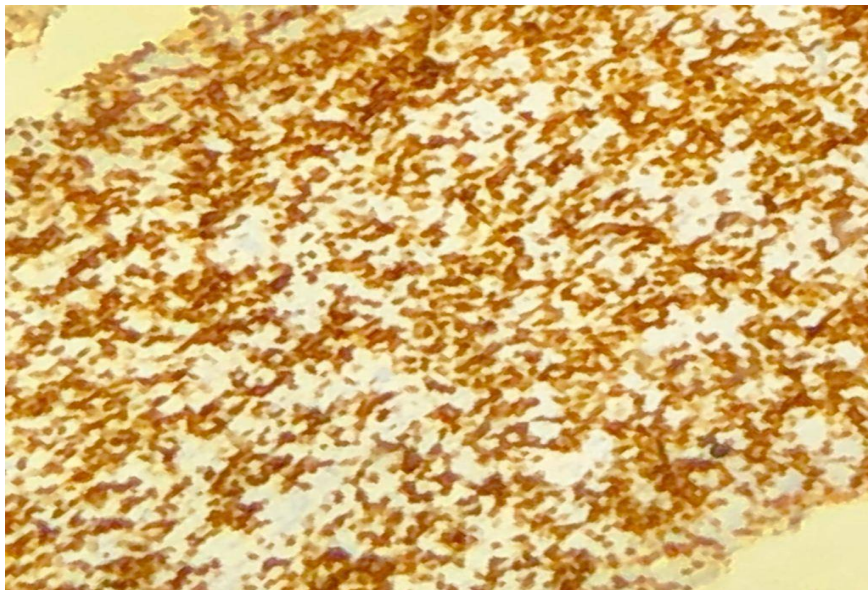


Figure 36: LLT exprimant l'anticorps anti TdT
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

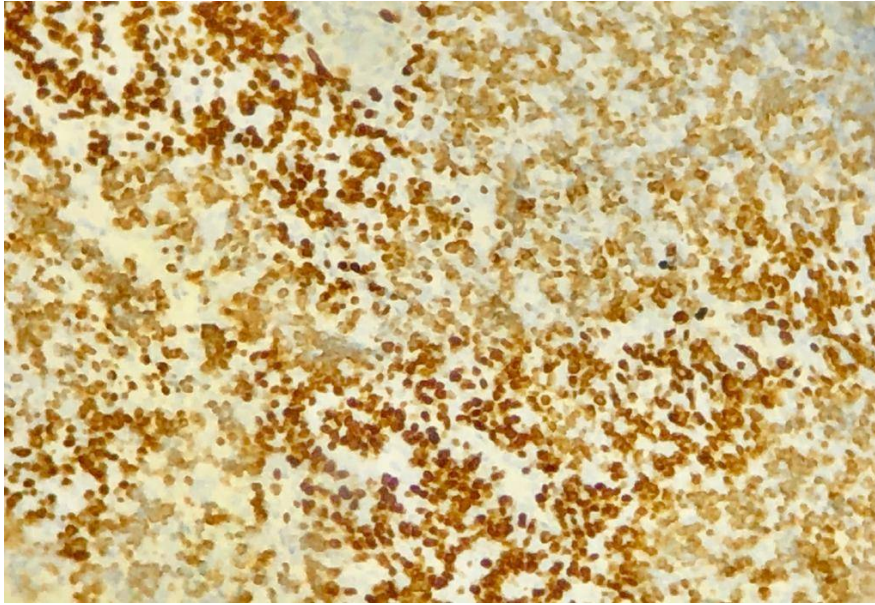


Figure 37: LLT exprimant l'indice de prolifération Ki67
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

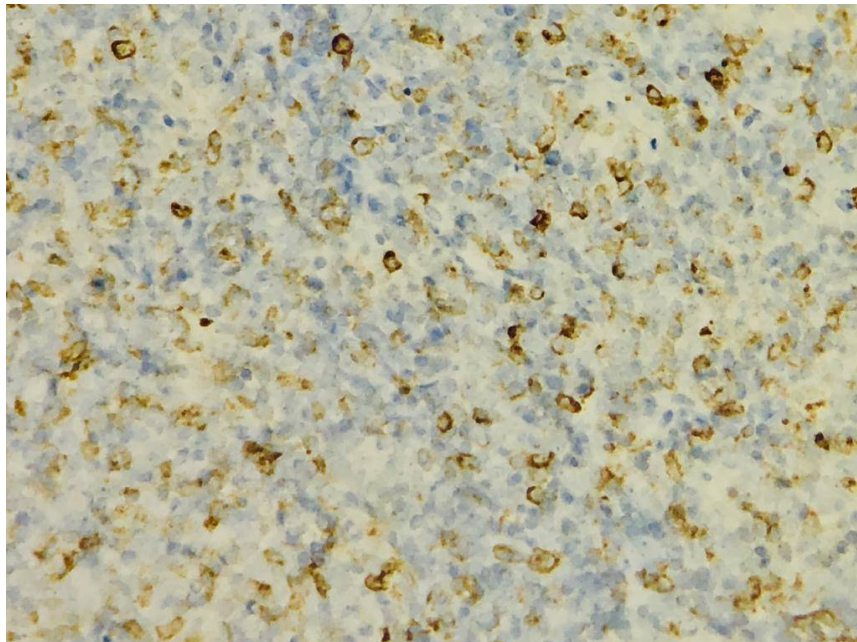


Figure 38: LLT exprimant l'anticorps anti CD10
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

7.4 Etude cytogénétique et moléculaire :

Le LLT est une maladie hétérogène sur le plan génétique ; le caryotype est anormal dans 50 à 60% des cas, il présente des altérations de types pseudo-diploïdies, des délétions chromosomiques et des anomalies structurales impliquant les locus 9q34 : t (9 ;17) (q34 ; q22-23). Un réarrangement SCL/TAL1 est observé dans 25% des cas et peut s'associer à un réarrangement des chaînes lourdes des Ig. Des translocations impliquant les gènes du TCR dont les partenaires sont des facteurs de transcription : HOX11, HOX11L2, MYC, LMO2 et LYL1 [69,70]. D'autres translocations aboutissent à un gène de fusion ; comme le CALM-AF10 avec t (10 ;11) (p13 ; q14).[71]

7.5 Les diagnostics différentiels :

Les principaux diagnostics différentiels sont le LBDGC, le lymphome de Burkitt, le lymphome à cellules à manteau, le sarcome myéloïde et l'hyperplasie thymique.

Dans notre étude, le LLT est diagnostiqué pour 5 patients (16,6%). L'étude morphologique a montré une prolifération diffuse des cellules de taille petite à moyenne à chromatine fine et un petit nucléole et des figures de mitoses nombreuses.

A l'étude immunohistochimique, les cellules expriment de façon diffuse les marqueurs T tel que CD3 (100%), CD5 chez 60% des cas, Tdt chez 60% des cas et CD10 chez 60% des cas. D'autres marqueurs ont été positifs mais ne sont pas utilisés pour tous les patients comme le CD1a, CD99, CD79a. Le CD20 est négatif chez tous les patients et le Ki67% est supérieur à 90% pour tous les patients.

8 Les lymphomes à petites cellules : [23]

8.1 Le lymphome folliculaire (LF) :

Le LF est le plus fréquent des lymphomes de bas grade de malignité, touchant principalement les adultes avec un âge moyen de 55 ans. Morphologiquement, il se présente sous forme d'une prolifération lymphomateuse folliculaire et/ou diffuse développée à partir des cellules du CG (centre germinatif). Les cellules tumorales sont intimement mêlées à un réseau de cellules dendritiques hyperplasiques dissociées, responsables de l'architecture folliculaire. Elles expriment les marqueurs B et les antigènes du centre germinal : CD10, Bcl6 et Bcl2. En revanche, elles sont habituellement négatives pour le CD5, CD43 et MUM1.

Dans notre série, le LF est diagnostiqué chez un seul patient, chez qui l'étude morphologique montre une prolifération diffuse des cellules monomorphes de petite taille avec un nucléole peu visible. L'IHC a montré l'expression de CD20, Bcl2 et le CD10. Les anticorps CD23, cycline D1 sont négatifs. Le Ki67 est estimé à 10%.

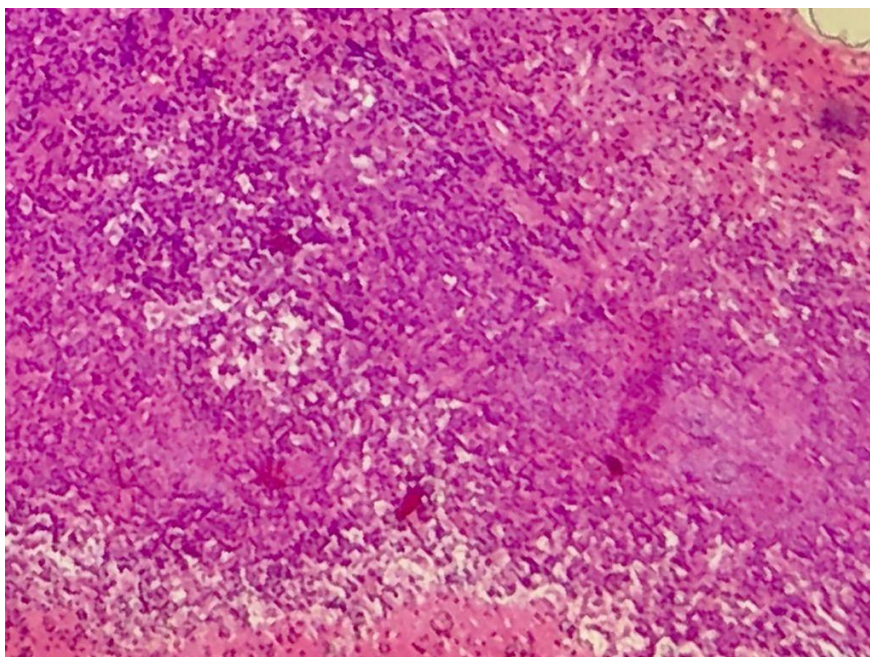


Figure 39: Lymphome folliculaire (HE x20)
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

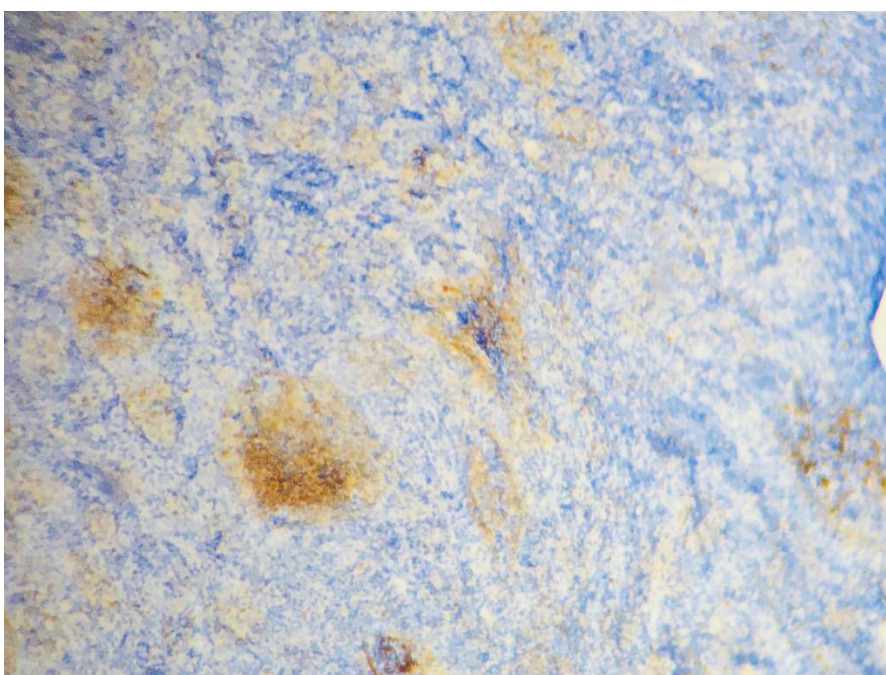


Figure 40: LF exprimant l'anticorps anti CD10
(Laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina)

8.2 Le lymphome du MALT thymique :

Il s'agit d'un lymphome rare de l'adulte d'âge mûr, indolent, le plus souvent associé à un contexte dysimmunitaire (syndrome de Sjögren). Typiquement, la tumeur est intra-thymique, asymptomatique, de découverte fortuite. L'aspect histologique est celui d'une prolifération lymphomateuse détruisant le tissu thymique et faite de petits lymphocytes irréguliers de morphologie dite « centrocytes-like » ou « monocytoïde ». Ces lymphocytes ont un phénotype B caractéristique CD20+, CD5-, CD10-, commun à l'ensemble des lymphomes du MALT.

8.3 Le lymphome à cellules du manteau :

C'est un lymphome à petites cellules B matures caractérisé par la translocation t (11 ; 14) (q13 ; q32) ; qui est responsable de l'expression aberrante de cycline D1. C'est une pathologie rare mais à haut risque de rechute.

8.4 Le lymphome lymphocytaire :

Ce lymphome est présenté par une prolifération tumorale des lymphocytes de petite taille ; à chromatine agglomérée avec un nucléole discret. Il exprime le CD5, CD23, CD43, CD20 et fortement positif pour le LEF1 avec un faible index de prolifération. On note une négativité pour le CD10, Bcl6 et cycline D1.

Dans notre série, un patient est diagnostiqué lymphome à petite cellule sans précision du sous type.



Bilan d'extension

Une fois le diagnostic de lymphome est affirmé, le bilan d'extension s'impose ; permettant d'évaluer l'importance et la diffusion du processus lymphomateux. Ce bilan est fondamental car il permet d'établir une classification clinique qui a une valeur pronostique et de ce fait permet d'adopter une thérapeutique appropriée.

1. Bilan clinique :

Ce bilan comporte :[72]

- 1- La recherche de signes généraux.
- 2- L'appréciation de « L'état d'activité » : cet état représente une appréciation semi quantitative du retentissement du lymphome sur la vie quotidienne du malade. On utilise l'échelle proposée par l'Eastern Cooperative Oncology Group et adoptée par l'OMS.
- 3- Un examen à la recherche de symptômes et de signes d'atteintes ganglionnaires et extra-ganglionnaires.

Valeur	Etat général du patient
0	Capable d'exercer une activité normale sans restriction
1	Restriction dans ses activités physiques mais pouvant exercer une activité domestique ou professionnelle sans contrainte physiques
2	Ambulatoire mais alité 50% de la journée
3	Alité plus de 50% de la journée
4	Confiné au lit, nécessité d'une assistance pour les soins quotidiens

Tableau 6: Echelle d'activité de « Eastern Cooperative Oncology Group » (ECOG) [70]

2. Bilan biologique :

2.1 L'hémogramme :

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

L'anémie est une situation très fréquente dans les pathologies lymphomateuses, ses causes sont multiples et elle est corrélée à une survie diminuée [73].

La leucopénie est un signe habituel dans les hémopathies malignes comme le lymphome et la thrombopénie peut être associée à un lymphome par le biais d'un envahissement médullaire [74,75].

2.2 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 [76].

2.3 Dosage de la LDH :

La concentration sérique des LDH, qui est le reflet de la masse tumorale et de l'agressivité de la maladie, est un élément primordial du pronostic de tous les lymphomes [77]. Le pronostic est bon lorsque le taux de LDH est bas.

2.4 Bilan hépatique et rénal :

Le bilan rénal est réalisé à la recherche d'un retentissement fonctionnel ou organique du lymphome [78]. Le bilan biologique hépatique peut révéler une cholestase en cas d'envahissement lymphomateux [79].

3 Bilan radiologique :

3.1 Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique de face et de profil est un examen de base permettant de dépister les métastases pulmonaires, elle est moins sensible que le scanner.

3.2 La TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

La TDM est plus fiable pour la détection de l'extension à des adénopathies abdominales et pelviennes, car elle n'est pas gênée par les gaz digestifs. Pour cette raison,

La TDM est l'examen le plus souvent utilisé dans les bilans d'extension de lymphomes, et plus tard il peut servir de référence dans l'estimation de la réponse thérapeutique [80].

3.3 La tomographie par émission de positrons :

Dans la pathologie lymphatique maligne, la TEP est actuellement un examen clé et indispensable dans le bilan d'extension aussi bien que dans le bilan de surveillance des résultats thérapeutiques notamment après deux cycles de chimiothérapie, en raison de sa grande sensibilité supérieure à celle du scanner ou de la ponction biopsie osseuse. Il est interprété selon les critères de l'échelle de Deauville, en se basant sur la comparaison de l'importance de la fixation de la masse résiduelle la plus métabolique à la fixation médiastinale et hépatique [81].

4 La biopsie ostéo-médullaire :

La biopsie ostéo-médullaire est réalisée sous anesthésie locale au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure, la carotte biopsique doit mesurer au moins 2 cm de long [82]. Elle confirme l'envahissement lymphomateux grâce à l'examen histologique.



Stadification et facteurs pronostiques

1. Stadification d'ANN ARBOR :

Ce système a initialement été utilisé pour la classification des patients atteints de la maladie d'Hodgkin avant d'être appliqué également aux LNH. 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 de plusieurs localisations extra-ganglionnaires. Elle sert de base à la définition de groupes pronostiques, sur lesquels reposent les schémas thérapeutiques.

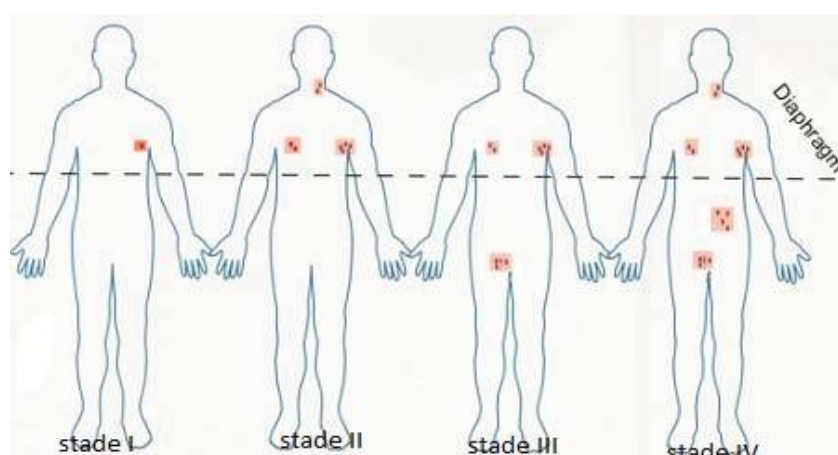


Figure 41: Les stades de la classification d'ANN ARBOR

Stade	Définition
Stade I	Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire
Stade II	Atteinte de deux ou plusieurs territoires ganglionnaires du même côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme, l'atteinte de la rate étant considérée comme une atteinte ganglionnaire : -III1 : Avec ou sans atteinte des ganglions cœliaques, portaux ou du hile splénique. -III2 : Avec atteinte des ganglions latéro-aortique, mésentériques, iliaques.
Stade IV	Atteinte viscérale hémotogène, non contiguë à une atteinte ganglionnaire.
A	Absence de signes cliniques d'évolution.
B	Présence de signes généraux (fièvre, sueurs, amaigrissement).
E	Atteinte viscérale contiguë à une atteinte ganglionnaire.
X	Volumineuse masse tumorale « Bulky »

Tableau 7: Classification d'ANN ARBOR modifiée selon Costwolds [83]

2. Les facteurs pronostiques :

La seule classification en stades d'extension est désormais insuffisante pour établir le programme de traitement d'un patient. Les facteurs pronostiques identifiés pour les stades localisés et pour les stades disséminés doivent impérativement compléter la classification en stades pour proposer une stratégie thérapeutique adaptée aux facteurs pronostiques.

2.1 Facteurs pronostiques pour les LH :

Les facteurs pronostiques retenus par le LySA (Lymphoma Study Association) et l'EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) pour les stades localisés sont :

- l'âge > 50 ans
- le nombre d'aires ganglionnaires envahies > 4
- la VS élevée (50 mm à la 1^{re} heure, ou > 30 mm en présence de symptômes B)
- une masse ganglionnaire volumineuse (définie par un rapport M/T 0,33).

Ils permettent de distinguer des stades localisés favorables (sans facteur de risque) et défavorables (présence d'au moins un facteur de risque) [84].

Les facteurs de risque retenus par le groupe allemand GHSG (German Hodgkin Study Group) diffèrent légèrement des critères du LySA et de l'EORTC. Ils définissent des stades précoces (stades localisés sans facteur de risque) et des stades intermédiaires, qui comprennent les stades IA, IB et IIA avec facteurs de risque, ainsi que les stades IIB sans masse médiastinale volumineuse ni atteinte extra-ganglionnaire. Les stades IIB avec masse médiastinale volumineuse et/ou atteinte extra-ganglionnaire sont classés avec les stades III/IV dans les stades avancés par le GHSG.

Présentation	EORTC-GELA/LySA	GHSg
Facteurs de risque (FDR)	(A) Masse médiastinale volumineuse	(A) Masse médiastinale volumineuse
	(B) Âge $\geq$ 50 ans	(B) Atteinte extraganglionnaire
	(C) VS $\geq$ 50 mm ou $\geq$ 30 mm si symptômes B présents	(C) VS $\geq$ 50 mm ou $\geq$ 30 mm si symptômes B présents
	(D) $\geq$ 4 aires ganglionnaires atteintes	(D) $\geq$ 3 aires ganglionnaires atteintes
Stades IA, IB et IIA sans facteurs de risque	Stades localisés favorable	Stades précoces
I-IIA, IB avec facteurs de risque	Stades localisés défavorables	Stades intermédiaires
IIB avec facteurs de risque	Stades localisés défavorables	Stades intermédiaires si FDR (C) ou (D)
		Stades avancés si FDR (A) ou (B)
III-IV	Stades avancés	Stades avancés

Tableau 8: Les facteurs pronostiques retenus par LYSA/EORTEC et GHSg

2.2 Facteurs pronostiques pour les LNH :

Pour les LNH sont nommés les index pronostiques. Ce sont des combinaisons de facteurs pronostiques qui permettent d'établir un score dont le but est de prévoir l'évolution du lymphome et donc de déterminer le meilleur traitement à entreprendre.

L'index pronostique international des lymphomes à grandes cellules : IPI [85] a été établi à partir d'une étude internationale menée par les plus grands groupes d'études sur les lymphomes à partir des données de plus de 4000 malades [86]. 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.

Age-adjusted International Prognostic Index (IPI)	
	Facteurs de risques Stades III-IV de Ann Arbor LDH > N PS $\geq$ 2
	Risque faible IPI = 0 Aucun facteur de risque
	Risque faible/intermédiaire IPI = 1 1 facteur de risque
IC	Risque intermédiaire/haut IPI = 2 2 facteurs de risque
C	Haut risque IPI = 3 3 facteurs de risque

Figure 42: Index pronostique international des lymphomes agressifs (IPI)

L'index pronostique international des lymphomes folliculaires : FLIPI [87]

Les éléments retenus comme étant les plus importants sont :

- 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)

L'état général du malade au moment du diagnostic est également un facteur important car il témoigne de sa capacité à supporter la maladie. Afin de pouvoir chiffrer l'état général, on utilise l'échelle ECOG qui va de 0 à 4.

Les malades du stade (I) ont toujours une estimation de survie plus longue que les patients ayant un stade (IV). De plus, Le fait d'avoir une maladie disséminée au diagnostic semble un des seuls paramètres réellement associés à un risque de rechute plus élevé.

Groupe de risque	Nombre de facteurs	% de patients	% de survie à 5 ans	% de survie à 10 ans
Faible	0,1	36	91	71
Intermédiaire	2	37	78	51
Haut	≥ 3	27	53	36

Facteurs de risque : âge (≤ 60 versus > 60), taux d'hémoglobine (< 120 g/l versus ≥ 120 g/l), stade Ann-Arbor (I, II versus III, IV), taux de LDH ($\leq$ normale versus $>$ normale), nombre de sites ganglionnaires (≤ 4 versus > 4).

Figure 43: Index pronostique international des lymphomes folliculaires (FLIPI)

Traitement

Dans les années 1980, le traitement des lymphomes était basé essentiellement sur la chimiothérapie de protocole CHOP pour les lymphomes non hodgkiniens (LNH), et de protocole MOPP pour les lymphomes hodgkiniens (LH). Le premier permettant une guérison ne dépassant pas plus de 30% pour les LNH et si la seconde thérapie des LH s'accompagnait d'une guérison de 60 à 70%, elle entraînait des risques d'infertilité et de second cancer avec au premier plan le risque de leucémies aiguës myéloïdes. Depuis cette époque, les études thérapeutiques ont considérablement évolué grâce au développement des connaissances distinguant entre les lymphomes B et T pour les lymphomes agressifs, ainsi que les lymphomes à petites cellules, cette révolution scientifique donnait lieu à l'émergence des nouveaux traitements spécifiques, notamment l'immunothérapie incluant des anticorps utilisés seuls ou en association à la chimiothérapie. Pour les LH, les progrès thérapeutiques ont permis d'utiliser des chimiothérapies moins toxiques sur le long terme (protocole ABVD), et limiter les stratégies de radiothérapie en termes de réduction des doses et des champs d'irradiation. À l'inverse, pour les rechutes, les traitements intensifs avec greffe de moelle osseuse ont toute leur place.

Les buts du traitement :

- Guérir la maladie.
- Parvenir à la rechute ou à la rémission.
- Eviter l'apparition de symptômes et traiter ceux qui existent, notamment la douleur.
- Améliorer la qualité de vie du patient.

1. Les moyens thérapeutiques :

Les principaux moyens thérapeutiques utilisés sont la chimiothérapie et la RTH (curative ou palliative). D'autres méthodes sont également utilisées en fonction de l'indication, il s'agit de l'intensification thérapeutique avec greffe de la moelle osseuse, de l'immunothérapie et de certaines thérapies adjuvantes. Ces moyens thérapeutiques peuvent être utilisés seuls ou en association.

1.1 Chimiothérapie :

La chimiothérapie représente la pierre angulaire dans le traitement des lymphomes. On assiste à une amélioration des taux de survie particulièrement dans les lymphomes agressifs grâce à l'intensification des protocoles de chimiothérapie, qui s'associe à un accroissement de leur toxicité.

1.2 Radiothérapie :

Actuellement la place de la radiothérapie est de plus en plus limitée dans la pathologie lymphatique, du fait de l'atteinte souvent d'emblée disséminée et grâce aux résultats excellents qu'apportent l'association chimiothérapie-RITUXIMAB. Mais elle garde toute sa place pour les lymphomes localisés avec un ajustement des doses qui doivent être aussi raisonnablement faibles que possible sur des volumes bien limités. L'émergence des nouvelles techniques d'irradiation comme la RTH asservie à la respiration, la RTH avec modulation d'intensité et la RTH guidée par l'image devrait contribuer à diminuer les doses aux organes sains de voisinage, source de morbidité tardive. L'indication d'une radiothérapie est identifiée par la tomographie à émission de positrons,

1.3 Immunothérapie :

Fait appel à l'Interféron mais surtout aux anticorps monoclonaux

1.3.1 Anticorps monoclonaux ou thérapie ciblée (Le Rituximab) :[88]

-Définition :

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 anti-CD20. Les régions constantes IgG1 sont d'origine humaine. Les régions variables d'origine murine, se fixent avec une grande affinité à l'antigène CD20 présent à la surface de la plupart des cellules B normales et malignes. Cet anticorps chimérique est faiblement immunogène et peut être administré de façon répétitive [89].

- Mécanisme d'action :

Le mécanisme d'action du Rituximab est encore imparfaitement compris, mais probablement il agit par l'inhibition directe de la croissance cellulaire et avec induction de l'apoptose, et aux mécanismes de la cytotoxicité dépendante du complément et de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante [90].

- Utilisation pratique :

Le Rituximab est administré selon la dose de 375 mg/m² une fois par semaine pendant 4 semaines. Il est très bien toléré, cependant la plupart des effets secondaires apparaissent après la première perfusion : Plus de 90 % des patients peuvent présenter une fièvre, des nausées, des frissons et parfois une hypotension d'intensité légère à modérée. Son impact sur la survie globale est inconnu à l'heure actuelle [91, 92].

1.3.2 Association Rituximab-chimiothérapie :

Cette association a un but synergique. De plus, les deux types d'agents peuvent être administrés simultanément sans réduction de dose [93], et pourtant il n'y a pas d'accroissement de toxicité.

1.3.3 Association radio-immunothérapie :

Il s'agit des anticorps anti-CD20 couplés à des isotopes radioactifs, cette association permet de cibler la RTH aux cellules lymphomateuses fixant l'anticorps, mais également aux cellules de voisinage qui ont perdu leur capacité de fixer ces anticorps [94].

1.3.4 Intensification thérapeutique avec greffes :

Cette modalité thérapeutique trouve son indication dans l'intensification thérapeutique relative aux lymphomes réfractaires ou en rechute [95].

Les cellules souches hématopoïétiques sont prélevées après stimulation par une chimiothérapie seule ou associée aux facteurs de croissance, soit uniquement après les facteurs de croissance. Cette greffe est prometteuse et il est habituel d'obtenir une reconstitution des trois lignées du sang périphérique dans les 15 jours qui suivent la réinjection de greffon.

La greffe de la moelle osseuse est actuellement largement réalisée dans les protocoles d'intensification thérapeutique, il s'agit soit d'une autogreffe ou d'une allogreffe. Dans les deux types de greffe, le conditionnement du greffon est indispensable et fait appel à une chimiothérapie et une irradiation corporelle totale.

L'allogreffe : consiste en une greffe de cellules souches provenant d'un donneur apparenté ou non apparenté, elle est rarement utilisée dans les lymphomes. Ses indications ne sont pas codifiées. Ici, les cellules provenant d'un individu différent sont capables de créer une réaction immunologique appelée réaction du greffon contre l'hôte.

1.3.5 Autres moyens thérapeutiques :

Les traitements adjuvants ont pour but de :

- Soulager de nombreux symptômes et améliorer la qualité de vie (antalgiques, antiémétiques, corticoïdes, anxiolytiques, anti-diarrhéiques...) ;
- Prévenir et traiter le syndrome de lyse (réanimation hydro-électrolytique, uricolytiques)
- Suppléer l'insuffisance médullaire (supplémentation en fer, érythropoïétine, transfusion)
- Traiter les complications infectieuses de la maladie ou du traitement (antibiotiques, antifongiques).

2. Les stratégies thérapeutiques :

2.1 Lymphome hodgkinien classique :

2.1.1 Stades localisés :

Le traitement de référence comporte une chimiothérapie par ABVD (doxorubicine, bléomycine, vinblastine, dacarbazine), suivie d'une radiothérapie [96,97]. Le schéma adopté par l'EORTC et le LySA comprend :

- Pour les formes sans facteurs de risque : 3 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie à la dose de 30 Gy ;
- Pour les formes avec facteur(s) de risque : 4 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie à la dose de 30 Gy.

Le protocole utilisé par le GHSG fait de 2 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie à la dose de 20 Gy sur les territoires initialement atteints (involved-field [IF]), a montré des résultats favorables, plus efficaces et moins toxiques que le protocole de 4 cycles d'ABVD suivis d'une radiothérapie 30 Gy [98].

La radiothérapie est réalisée selon des techniques ciblant uniquement les ganglions atteints (involved-field-radiotherapy [IFRT]), et qui sont détectés par les examens radiologiques principalement la TEP-scanner au FDG. Cette limitation des volumes irradiés a pour but de minimiser la toxicité et la morbidité de la radiothérapie [99].

2.1.2 Stades avancés :

Pour les stades avancés du LH, le GHSG recommande un traitement fait de 6 à 8 cycles de chimiothérapie, avec ou sans consolidation par radiothérapie. Y compris les sujets âgés de ≥ 70 , et les patients ayant un score IPS élevé [100].

Ce sont les caractéristiques initiales du LH (p. ex. : présence d'une atteinte *bulky*, nombre et type des atteintes extra-lymphatiques), et la réponse favorable ou défavorable après 4 cycles d'ABVD qui vont déterminer la durée de chimiothérapie pour chaque patient [101].

Pour les patients âgés de ≤ 60 ans quel que soit le score IPS, un protocole fait de 6 cycles de chimiothérapie de type BEACOPP, avec ou sans radiothérapie est recommandé.

La radiothérapie de consolidation dans le traitement des LH est recommandée dans les situations suivantes :

- Les patients présentant une atteinte *bulky* au moment du bilan initiale, une radiothérapie localisée de 30 à 36 Gy ciblant le site initial de l'atteinte peut être envisagée.
- Les patients ayant une réponse partielle au protocole ABVD. Une radiothérapie localisée de 30 à 45Gy est préconisée, ciblant les atteintes résiduelles identifiées à la TEP.
- Les patients qui ont obtenu une réponse partielle après un traitement intensifié de chimiothérapie BEACOPP. Une radiothérapie de 30 Gy est recommandée, ciblant les atteintes résiduelles identifiées à la TEP.

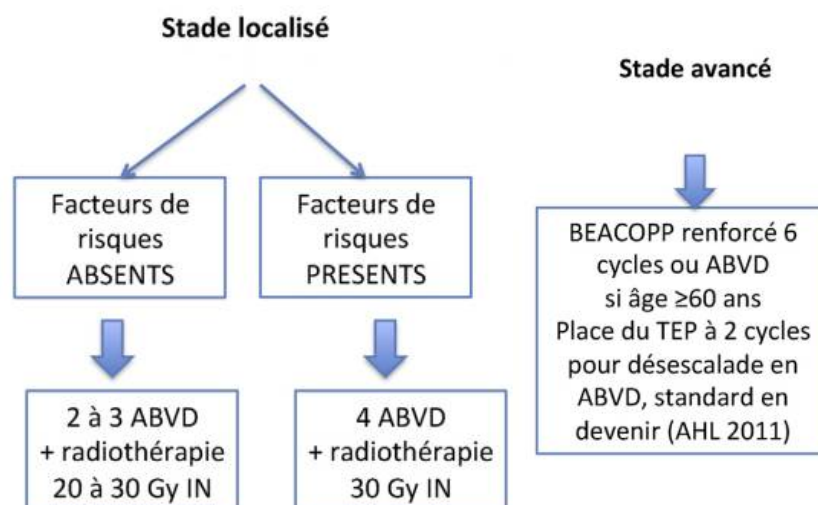


Figure 44: Prise en charge du LH de première ligne.

2.1.3 Traitement des rechutes :

- *Principe de chimiothérapie de rattrapage et place de l'intensification thérapeutique avec autogreffe :*

Selon les recommandations publiées en 2013 par le LYSA [102], Les patients en rechute ou réfractaires à une première ligne de traitement sont répartis en 3 groupes selon le niveau du risque : élevé, intermédiaire ou standard détaillé dans le tableau suivant, avec les recommandations spécifiques pour chaque niveau :

Groupe de risque	Traitement de consolidation en cas de chimio-sensibilité après traitement de rattrapage
Risque élevé	
- Patients réfractaires primaires	Deux intensifications thérapeutiques avec autogreffe de CSP +_ radiothérapie
- Patients en rechute avec 2 facteurs de risque (rechute à moins d'un an et stade III/IV à la rechute)	
Risque intermédiaire	
-Patients en rechute avec un facteur de risque (rechute à moins d'un an ou stade III/VI à la rechute)	1 intensification thérapeutique avec autogreffe de CSP +_ radiothérapie
Risque standard	
-Patient en rechute sans facteurs de risque (rechute > 12 mois après la fin du traitement de 1 ^{ère} ligne et stade I/II à la rechute)	Pas d'intensification thérapeutique en l'absence d'autres facteurs de risque (présence de signes généraux, rechute en territoire irradié)

Tableau 9: Traitement de consolidation en cas de chimio-sensibilité après traitement de rattrapage, en fonction du niveau de risque.

Après le traitement de rattrapage, les patients chimio-sensibles reçoivent selon leurs facteurs de risques, une ou deux intensifications thérapeutiques, avec ou sans une radiothérapie complémentaire [103].

Le choix du traitement de rattrapage doit tenir compte des chimiothérapies reçues en 1ère intention, afin d'éviter les résistances et limiter les doses cumulées d'anthracyclines et [104,105]. Les deux principaux protocoles utilisés sont l'ICE (ifosfamide, carboplatine, étoposide) et le DHAP (dexaméthasone, aracytine haute dose et cisplatine) [106,107]. D'autres associations sont également possibles, comme l'IVA75 (ifosfamide, étoposide et doxorubicine) [108], l'IGEV (ifosfamide, gemcitabine, vinorelbine) [109], récemment modifié avec le remplacement de l'ifosfamide par de la bendamustine (BeGEV) [110].

Les résultats à long terme du traitement de rattrapage avec intensification thérapeutique restent médiocres selon l'actualisation récente de l'essai GELA H96 [111,112]. Ces patients sont par ailleurs particulièrement exposés au risque de seconds cancers, dont l'incidence cumulée à 15 [113].

- Traitement des rechutes ultérieures et place de l'allogreffe :

Les choix thérapeutiques devant un patient rechutant pour la deuxième fois sont très limités. On ne peut utiliser que le GVD [111] ou brentuximab vedotin, le premier protocole pose des problèmes de toxicité hématologique et le deuxième n'est autorisé que pour les malades rechutant après une autogreffe ou ceux qui ont rechuté après au moins deux lignes thérapeutiques (sont éligibles à l'autogreffe) [114].

2.1.4 Immunothérapie :

Les anti-PD1 constituent une nouvelle classe thérapeutique dont les résultats semblent prometteurs chez des patients atteints de LHC en rechute, en particulier après autogreffe, situation dans laquelle il n'existait jusque-là que peu de possibilités thérapeutiques. Ces résultats amènent de nouvelles questions,

notamment celle de leur utilisation à des phases plus précoces du traitement, chez des patients à haut risque de rechute ou qui ne peuvent recevoir une chimiothérapie à doses conventionnelles, et celle des combinaisons thérapeutiques qui pourraient permettre de convertir des réponses partielles (qui sont la règle avec ces traitements) en réponses complètes. Des combinaisons d'immuno-chimiothérapies ou des associations type BV-ICE, BV-GVD ou encore BV-bendamustine sont en cours d'étude et pourraient constituer à l'avenir les futurs standards en première rechute [115].

2.2 Lymphome non hodgkinien :

2.2.1 Traitement de 1^{ère} ligne :

- Traitement du patient de moins de 60 ans :

a- IPI=0 :

Pour les patients de moins de 60 ans avec un IPI adapté à l'âge IPI=0, le LySA ainsi que le Groupe allemand des lymphomes agressifs (German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group) adoptent un schéma thérapeutique fait de 6 cycles de chimiothérapie de type CHOP21 associée au Rituximab « R-CHOP21 » (rituximab-ctclopshsphamide, adriamycine, vincristine, prednisone, administré en raison d'un cycle tous les 21 jours [116, 117]. Un autre schéma est aussi efficace fait de trois cycles de « R-CHOP21 » suivie d'une radiothérapie, ce protocole représente la référence aux Etats-Unis.

b- IPI=1 :

Pour les patients ayant un IPI=1, deux types de schémas sont utilisés :

- Le schéma adopté par le LySA comporte une polychimiothérapie associée au Rituximab « R-ACVBP14 » (rituximab-adriamycine, cyclophosphamide,

vindésine, bléomycine, prednisone), en raison de 4 cures, administrées tous les 14 jours, suivie de deux cycles de méthotrexate à forte dose 3mg/m [118,119,120]. Ce protocole est consolidé séquentiellement par le rituximab, étoposide, ifosfamide et aracytine [121].

- Le schéma utilisé par le groupe allemand comportant un protocole classique fait de 6 cures de « R-CHOP21 », et consolidé par une radiothérapie ciblant les lésions extra-ganglionnaires et les lésions ayant un diamètre > 7,5 cm.

c- IPI= 2 ou 3 :

Une intensification thérapeutique par BEAM (BCNU, étoposide, aracytine et melphalan) suivie d'une autogreffe de cellules souches [122, 123] a montré des résultats très favorables. Ainsi que l'association précoce de cet anticorps monoclonal à la chimiothérapie d'induction a amélioré considérablement les taux de réponse et de survie, si bien que la proportion de malades tirant bénéfice de l'intensification est moindre que par le passé. La normalisation de la TEP, réalisée précocement après deux cures de « R-ACVBP14 », est associée à une évolution favorable [124]. Cet examen pourrait être utilisé pour établir l'indication de l'autogreffe. En Allemagne, l'association du rituximab au « CHOEP14 » (adjonction d'étoposide au « CHOP ») s'avère aussi efficace que l'association de cet anticorps au « MEGA-CHOEP » (polychimiothérapie dont les composants sont plus fortement dosés) suivi d'autogreffe [125].

Traitement du patient de 60 à 80 ans :

a- IPI=0

Le schéma thérapeutique utilisé pour ces patients est identique à celui utilisé pour les patients jeunes ayant le même IPI notamment 6 cycles de « R-CHOP21 ».

b- IPI>0 :

Le traitement de ces patients est basé sur 8 cures de « R-CHOP21 », en raison de la toxicité du « R-ACVBP » [126,127]. Le groupe allemand désigne un autre protocole fait de 6 cycles de « R-CHOP214 » suivie de deux injections de rituximab. Des nouvelles études ont montré que pour cette situation des patients, l'association du rituximab au CHOP14 n'a pas d'efficacité supérieure à l'utilisation de la chimiothérapie seule [128, 129].

Traitement du patient de plus de 80 ans :

Ces patients sont traités pour un but curatif par 6 cycles de « R-miniCHOP21 », utilisant des doses faibles afin d'augmenter le taux de survie à deux ans [130]. Chez ces malades âgés, une évaluation cognitive préalable au traitement est donc cruciale. Comme cité ci-dessus, l'administration d'une pré-phase peut permettre une amélioration significative de l'état général du malade, compatible avec l'administration du traitement.

Place de la radiothérapie :

La radiothérapie est rarement recommandée dans le traitement de première intention, elle est surtout réservée pour les atteintes localisées ou extra-ganglionnaires afin de consolider une chimiothérapie précédente. Son rôle reste également bien établi en présence d'une compression nerveuse menaçante, lors d'une prise en charge palliative.

Médicaments	Doses	Voies d'administration	Jour(s)	Durée de perfusion
Préphase thérapeutique				
Prednisone	48 mg/m ²	IV	I et 2	5 minutes
Vincristine	1 mg DT	IV	I	10 minutes
R-CHOP Intervalle entre deux cures: 21 jours ou 14 jours				
Rituximab	375 mg/m ²	IV	I	Variable
Cyclophosphamide	750 mg/m ²	IV	I	1 heure
Adriamycine	50 mg/m ²	IV	I	1 heure
Vincristine	1,4 mg/m ² ^a	IV	I	10 minutes
Prednisone	40 mg/m ²	IV/PO	I à 5	IVD
R-ACVBP				
I. induction Intervalle entre deux cures: 14 jours				
Rituximab	375 mg/m ²	IV	I	Variable
Cyclophosphamide	1200 mg/m ²	IV	I	1 heure
Adriamycine	75 mg/m ²	IV	I	1 heure
Vindésine	2 mg/m ²	IV	I et 5	10 minutes
Bléomycine	10 mg/m ²	IV	I et 5	10 minutes
Prednisone	60 mg/m ²	IV	I à 5	IVD
Méthotrexate	15 mg DT	IT	2	
2. méthotrexate haute dose Intervalle entre deux cures: 14 jours				
Méthotrexate ^{b *}	3 g/m ²	IV	I	1 heure
3. consolidation séquentielle				
Rituximab ^c	375 mg/m ²	IV	I, 15, 29, 43	Variable
Ifosfamide ^{c **}	1500 mg/m ²	IV	I, 15, 29, 43	1 heure
Etoposide ^c	150 mg/m ²	IV	I, 15, 29, 43	1 heure
Cytarabine ^d	2 x 100 mg/m ²	SC	I à 4, 15 à 18	–
BEAM				
BCNU	300 mg/m ²	IV	-7 ^e	1 heure
Etoposide	100 mg/m ²	IV	-6 à -3 ^e	1 heure
Aracytine	200 mg/m ²	IV	-6 à -3 ^e	2 heures
Melphalan	140 mg/m ²	IVD	-2 ^e	1 heure
R-miniCHOP Intervalle entre deux cures: 21 jours				
Rituximab	375 mg/m ²	IV	I	Variable
Cyclophosphamide	400 mg/m ²	IV	I	1 heure
Adriamycine	25 mg/m ²	IV	I	1 heure
Vincristine	1 mg DT	IV	I	10 minutes
Prednisone	32 mg/m ²	IV/PO	I à 5	IVD
IV: intraveineux; PO: per os; IVD: intraveineux direct; DT: dose totale; IT: intrathécal; SC: sous-cutané. ^a maximum 2 mg dose totale; ^b J1=J29 de la dernière cure de R-ACVBP; ^c J1=J15 de la dernière cure de méthotrexate; ^d J1=J15 de la dernière cure de R-ifosfamide-étoposide; ^e J0=jour de réinfusion des cellules souches; * rescue par acide folinique; ** prévention de la cystite hémorragique par uromitexan.				

Tableau 10: Traitement de première ligne.

2.2.2 Traitement de rattrapage :

Le traitement de rattrapage comportant un sel de platine est indiqué [131]. Le « R-DHAP21 » (rituximab-dexaméthasone, aracytine à fortes doses et cisplatine), administré tous les 21 jours, semble avoir une efficacité supérieure au « R-ICE » (rituximab-ifosphamide, carboplatine, étoposide, administré tous les 21 jours) pour les patients porteurs d'un lymphome de type « GC-like ». Au vu de ses résultats prometteurs, l'allogreffe précédée d'un conditionnement non myélo-ablateur peut être proposée aux malades de moins de 75 ans gardant un bon état général, soit en consolidation après une autogreffe réalisée en deuxième ligne, soit pour les malades ayant été autogreffés en première ligne, après un traitement de rattrapage constitué de trois à quatre cures de «R-DHAP21» [132]. Chez les patients de moins de 65 ans, en réponse partielle après une autogreffe réalisée en deuxième ligne, un traitement de troisième ligne par six cures de «R-GEMOX21» (rituximab-gemcytabine, oxaliplatine, réalisée tous les 21 jours) peut améliorer la réponse et augmenter les chances de succès de l'allogreffe [133].

Médicaments	Doses	Voies d'administration	Jour(s)	Durée de perfusion
R-DHAP				
Intervalle entre deux cures: 21 jours				
Rituximab	375 mg/m ²	IV	1	Variable
Dexaméthasone	40 mg DT	IV	1 à 4	15 minutes
Aracytine	2 x 2000 mg/m ² *	IV	2	2 heures
Cisplatine	100 mg/m ²	IV	1	24 heures
R-ICE				
Intervalle entre deux cures: 21 jours				
Rituximab	375 mg/m ²	IV	1	Variable
Ifosfamide	1200 mg/m ²	IV	2	1 heure et en 24 heures
Carboplatine	AUC 5**	IV	2	1 heure
Etoposide	100 mg/m ²	IV	1 à 3	10 minutes
R-GEMOX				
Intervalle entre deux cures: 21 jours				
Rituximab	375 mg/m ²	IV	1	Variable
Gemcitabine	1000 mg/m ²	IV	2	30 minutes
Oxaliplatine	100 mg/m ²	IV	2	2 heures

Tableau 11: Traitement de seconde ligne

2.2.3 Particularité du traitement du LBPM :

Le régime immuno-chimiothérapique R-CHOP est le plus utilisé anciennement avec nécessité d'une radiothérapie de consolidation, mais vu la toxicité engendré éventuellement par ce traitement surtout que la majorité de la population ciblée était des jeunes femmes, un régime de chimiothérapie à dose intense composé d'étoposide à dose ajustée, de doxorubicine, de cyclophosphamide, de la vincristine et de la prednisone (DA-EPOCH)a montré des résultats plus intéressantes, avec un taux de survie global favorable (79%), sans recours à la consolidation par radiothérapie.

Récemment une étude prospective de la phase II était faite sur l'association du DA-EPOCH au RITUXIMAB afin de déterminer si cela améliorera les résultats et évitera la nécessité de la radiothérapie, les résultats étaient comme suivant : 96% des patients n'étaient pas besoin de radiothérapie de consolidation, et aucun patient n'a présenté une récurrence sur une période de suivi de plus de 5ans, avec un taux de survie de 100%. Tous cela suggère que DA-EPOCH-R est une avancé thérapeutique pour ce type de lymphome car il améliore considérablement les résultats de la chimiothérapie avec une toxicité similaire à celle du régime DA-EPOCH.

DA-EPOCH-R Rituximab	1^{er} jour : Rituximab 375mg/m ² IV 1-4eme jour : Etoposide 50mg/m ² IV + doxorubicin 10mg/m ² IV + vincristine 0.4mg/m ² IV 5eme jour : Cyclophosphamide 750mg/m ² IV 1-5eme jour : Prednisone 60mg/m ² par voie orale ; x2/J. Administer G-CSF 5 mcg/kg SQ daily until an ANC >5 × 10 ⁹ /L above nadir level starting day 6. Répéter le cycle toutes les 3 semaines pendant 6 cycles.
---------------------------------	---

Evolution :

En l'absence de traitement, la tendance évolutive spontanée est très variable selon les types histologiques :

- Les lymphomes à petites cellules, folliculaires ou diffus, évoluent généralement lentement ;
- Les lymphomes à grandes cellules à l'inverse sont d'évolution spontanée rapide entraînant la mort en quelques mois.

Les critères OMS évaluent les cibles mesurables par mesure bidimensionnelle. Les critères de réponse pour les lymphomes ont été récemment révisés par le groupe de travail international avec l'usage de la tomographie par émission de positons (TEP au 18 Fluorodéoxyglucose).

En fonction de la réponse au traitement :

- Rémission complète (RC)

TDM normal ou régression des lésions cibles de plus de 75 % avec TEP FDG négative. Le suivi post-thérapeutique comporte une surveillance clinique biologique tous les 3 mois pendant 2 ans, avec imagerie adaptée à chaque cas (sans TEP-FDG) tous les 6 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis une fois par an.

- Réponse partielle (RP)

TDM avec régression des cibles de 50 % à 75 % avec une TEP FDG positive. Une documentation histologique est recommandée. Le rattrapage suivi de l'intensification thérapeutique avec autogreffe doit être envisagée pour les patients jeunes.

- Maladie stable ou progression

TDM avec régression de moins de 50 %, avec une TEP FDG positive. Si cette constatation survient dans un délai de 3 mois après la fin du traitement initial, cela correspond à un lymphome réfractaire, particulièrement grave. Une documentation histologique est recommandée. Le rattrapage suivi de l'intensification thérapeutique avec autogreffe doit être envisagée pour les patients jeunes.

- Rechute

Alors que le patient avait précédemment une réponse complète, survenue d'une progression de la maladie. Il convient de distinguer les rechutes précoces (on-therapy) survenant au cours de la première année après le diagnostic et qui sont de mauvais pronostic, et les rechutes tardives (off-therapy) survenant au-delà d'un an après le diagnostic de meilleur pronostic. Une documentation histologique est recommandée. Le rattrapage suivi de l'intensification thérapeutique avec autogreffe doit être envisagé pour les patients jeunes. Le risque de rechute est significativement plus élevé chez les malades ayant initialement un mauvais état général, un lymphome de stade III ou IV, une atteinte médullaire ou un taux de LDH élevé. Dans près de 40 % des cas, la rechute survient dans un site qui n'était pas atteint initialement.

Réponse	Définition	Masses ganglionnaires	Rate, foie	Moelle osseuse
RC	Disparition de toute évidence de maladie	-Avides de FDG ou fixant avant traitement : toute masse avec TEP négative (a). -Avidité variable en FDG ou TEP initiale négative : régression avec taille normale en TDM (b).	Non palpable Disparition des nodules	Disparition de l'infiltration sur biopsie répétée ; si morphologie non discriminante, l'immunohistochimie doit être négative
RP	Régression partielle de la maladie sans apparition de nouveau site	- ≥ 50% de diminution de la somme du produit des diamètres (SPD) pour les 6 lésions dominantes. - pas d'augmentation de taille d'une lésion. -(a)une ou plusieurs lésions TEP positive sur un site envahi initialement. -(b) régression sur TDM.	-Diminution ≥ 50% du SPD des nodules - Pas d'augmentation de la taille du foie ou de la rate	Non pertinente si positive avant thérapie ; les types cellulaires doivent être spécifiés
MS	Pas de RC/RP ou de MP	-(a)TEP positive sur site envahi initialement sans nouvelle lésion en TEP ou TDM. -(b)stabilité de la taille sur TDM		
Rechute Ou maladie progressive	Toute nouvelle lésion Ou augmentation d'une lésion précédente.	Apparition d'une nouvelle lésion > 1,5 cm d'axe Ou ≥ 50 % d'augmentation du plus grand diamètre d'un ganglion initialement atteint de petit axe > 1cm	> 50 % d'augmentation du SPD de toute lésion initiale	Nouvelle infiltration ou récurrence

Tableau 12: Critères révisés International Workshop Criteria (IWC) incluant les données de la tomographie par émission de positons (TEP) dans les essais cliniques

Conclusion

A la lumière du présent travail, nous concluons que les lymphomes médiastinaux sont dominés par le LHC-SN, le LBPM, et le LLT, touchant principalement le sujet jeune avec une prédominance féminine.

L'analyse cytologique et immunohistochimique constituent la pierre angulaire de la confirmation du diagnostic, notant que dans notre série les aspects anatomopathologiques sont comparables à ceux retrouvés dans la littérature. bien que le profil cytogénétique est actuellement essentiel pour la classification de certaines entités, mais il n'est pas encore réalisable dans notre service pour les lymphomes.

L'imagerie joue un rôle principal dans la démarche diagnostique et le bilan d'extension, et surtout dans la prise en charge thérapeutique, notamment la TEP dont le résultat permet d'évaluer la réponse au traitement.

Parmi les difficultés qu'on a retrouvé dans notre étude est le manque d'informations sur les régimes thérapeutiques et l'évolution de la maladie chez les patients de notre série, du fait de transfert des patients vers une autre unité hospitalière une fois le diagnostic confirmé pour la prise en charge.



Résumé

Titre: Les lymphomes médiastinaux.

Auteur : Ibtihal BAHAJ

Mots clés : Lymphomes médiastinaux ; Etude Anatomopathologique ; diagnostics différentiels ; Traitement.

Objectif : Etablir le profil épidémiologique de cette pathologie, décrire ses aspects anatomopathologiques et préciser ses caractéristiques évolutives.

Matériels et méthodes : Etude rétrospective, s'étendant du 08/2014 jusqu'au 10/2019, menée au sein du laboratoire d'anatomie pathologique Ibn Sina de Rabat.

Résultats : Il s'agit de 16 femmes et 14 hommes dont l'âge moyen est de 37 ans, avec les extrémités d'âges variant entre 17 et 74 ans.

La symptomatologie clinique est faite de la dyspnée qui était présente chez 12 cas, la toux sèche ou productive chez 9 cas, le syndrome cave supérieur chez 4 cas, la douleur thoracique chez 5 cas, l'hémoptysie chez 2 cas, la dysphagie chez un seul cas et les signes généraux chez 11 cas. Aucune découverte n'a été fortuite.

La radiographie thoracique et la TDM thoracique sont les principaux examens d'imagerie réalisés pour tous les patients.

Les prélèvements biopsiques sont obtenus par médiastinoscopie pour 1 cas, par thoracotomie pour 1 cas, et pour le reste des cas ils étaient guidés radiologiquement par scanner dans 7 cas et par échographie dans 5 cas.

Les diagnostics histologiques retenus selon la classification OMS 2016 sont :

9 LHc dont 4 sont des LHc-SN, 10 Lymphomes B primitifs du médiastin, 1 Lymphome B diffus à grande cellule non-CG, 5 lymphomes lymphoblastiques T, 1 lymphome de Burkitt, 2 lymphomes de la zone grise, 2 lymphomes à petites cellules.

Conclusion : les lymphomes médiastinaux représentent 50 à 60% de toutes les tumeurs du médiastin, ils sont dominés par les LHc, les LBPM et les LLT. Le diagnostic repose sur l'étude morphologique, immunohistochimique, et actuellement cytogénétique selon la classification OMS 2016 des lymphomes.

Summary

Title: Mediastinal lymphomas.

Author: Ibtiha BAHAJ

Keywords: Mediastinal lymphomas; WHO Classification 2016; Pathological anatomy; PMBL; CHL.

Objective: To establish the epidemiological profile of this pathology, to describe its anatomopathological aspects and to specify its evolutionary characteristics.

Materials and methods: Retrospective study, extending from 08/2014 to 10/2019, carried out in the Ibn Sina pathological anatomy laboratory in Rabat.

Results: These are 16 women and 14 men whose average age is 37 years, with the age ranges varying between 17 and 74 years.

The clinical symptomatology is made of dyspnea which was present in 12 cases, dry or productive cough in 9 cases, superior vena cava syndrome in 4 cases, chest pain in 5 cases, hemoptysis in 2 cases, dysphagia in one. single case and general signs in 11 cases. No discovery was accidental.

Chest x-ray and chest CT are the primary imaging tests done for all patients.

The biopsy samples are obtained by mediastinoscopy for 1 case, by thoracotomy for 1 case, and for the rest of the cases they were guided radiologically by CT in 7 cases and by ultrasound in 5 cases.

The histological diagnoses selected according to the WHO 2016 classification are:

9 classical Hodgkin lymphomas (CHL) of which 4 are nodular sclerosis (CHL-NS), 10 Primary mediastinal B lymphomas (PMBL), 1 Diffuse large B cell lymphoma non-CG, 5 T lymphoblastic lymphomas, 1 Burkitt lymphoma, 2 gray zone lymphomas, 2 small cell lymphomas.

Conclusion: Mediastinal lymphomas represent 50 to 60% of all tumors of the mediastinum, they are dominated by CHL, PMBL and TLL. The diagnosis is based on morphological, immunohistochemical, and currently cytogenetic study according to the 2016 WHO classification of lymphomas.

ملخص

العنوان: الأورام اللمفاوية المنصفية.

من طرف: ابتهاج بهاج

الكلمات الأساسية: الأورام اللمفاوية المنصفية. تصنيف م.ص.ع 2016؛ التشريح الدقيق، ورم الغدد اللمفاوية ب الأولية المنصفية، ورم هودجكين اللمفاوي الكلاسيكي.

الهدف: تحديد الملامح الوبائية لهذه الحالة المرضية، ووصف جوانبها التشريحية المرضية وتحديد خصائصها التطورية

المواد والأساليب: دراسة بأثر رجعي، ممتدة من 2014/08 إلى 2019/10، أجريت في مختبر التشريح المرضي ابن سينا بالرباط.

النتائج: يتعلق الأمر ب 16 امرأة و 17 رجلاً يبلغ متوسط أعمارهم 37 عاماً، وتتراوح أعمارهم بين 17 و 74 عاماً.

تتكون الأعراض السريرية من ضيق التنفس عند 12 حالة، سعال جاف أو منتج عند 9 حالات، متلازمة الوريد الأجوف العلوي عند 4 حالات، ألم في الصدر عند 5 حالات، نفث دم عند حالتين، عسر بلع عند حالة واحدة. وأعراض تخص الجسم عامة كارتفاع درجة الحرارة والتعرق ونقصان الوزن عند 11 حالة. لم يكن الاكتشاف تنقيبي عند أية حالة. الفحوصات التصويرية التي أجريت لجميع المرضى هي الأشعة الصدرية والتصوير المقطعي للصدر.

تم الحصول على عينات الخزعة بواسطة تنظير المنصف لحالة واحدة، وعن طريق بضع الصدر لحالة واحدة، وبالنسبة لبقية الحالات تم توجيهها إشعاعياً بواسطة التصوير المقطعي في 7 حالات وعن طريق الموجات فوق الصوتية في 5 حالات..

التشخيصات عبر الدراسة النسيجية حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية 2016 هي: 10 أورام ليمفاوية أولية ب للمنصف، 9 أورام هودجكين ليمفاوية كلاسيكية، 4 منها صنف ذات تصلب عقدي، 1 ورم ليمفاوي للخلايا الكبيرة غير المركزية، 5 أورام لمفاوية تائية، 2 أورام ليمفاوية رمادية، 1 ورم بوكيت لمفاوي و 2 أورام ليمفاوية صغيرة الخلايا.

الخلاصة: الأورام الليمفاوية المنصفية تمثل 50 إلى 60٪ من جميع أورام المنصف، ويهيمن عليها الأورام الليمفاوية الأولية ب للمنصف وأورام هودجكين الليمفاوية الكلاسيكية والأورام اللمفاوية التائية.

يعتمد التشخيص على دراسة مورفولوجية وكيميائية مناعية وحالية وراثية خلوية وفقاً لتصنيف منظمة الصحة العالمية للأورام اللمفاوية لعام 2016.

Références

- [1] I. Badioui. Les lymphomes non hodgkiniens de phénotype B de bas grade ganglionnaires Mémoire. FMPF. Présentée le 06/2013.
- [2] B. Chetaille. Lymphomes médiastinaux : anatomie pathologique. Sciencedirect. 2010.
- [3] Ch. Girardet, A. S. Baur et F. Delacrétaz. Rev Med Suisse 2001 ; volume -3. 21733
- [4] Stansfeld A, Diebold J, Kapanci Y, et al. Updated Kiel classification. Lancet 1988; 1: 292-3.
- [5] Non-Hodgkin's lymphoma pathologic classification project. National cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer 1982; 49: 2112-35.
- [6] Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal from the International Lymphoma Study Group. Blood 1994; 84: 1361-92.
- [7] The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. A Clinical Evaluation of the International Lymphoma Study Group Classification of Non-Hodgkin's Lymphoma. Blood 1997; 89: 3909-18.
- [8] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. Lymphoma classification – from controversy to consensus: The REAL and WHO Classification of lymphoid neoplasms. Ann Oncol 2000 ; 11 (Suppl. 1) : 3-10.

- [9] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee Meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *Histopathology* 2000 ; 36 : 69-87.
- [10] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the haematopoietic and lymphoid tissues: Report of the Clinical Advisory Committee meeting, Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999 ; 17 : 3835-
- [11] G. Russano, C.Laurant, L.Lamant, G. Delsot, P. Brousset, et al. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. EMC 2009(Elsevier Masson SAS) 13-013-A-20
- [12] Stansfeld AG. Diebold J. Kapancy Y. Kezekyi G. Lennert K. Mioduszezwska O. Updated kiel classification for lymphoma. *Lancet* 1988; i; 292-3 and 603
- [13] Georges Delsol Classification OMS 2008 des lymphomes *Annales de pathologie* (2008) 28S, S20—S24
- [14. Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016 ; 127(20):2375-90.

- [15] Julie Bruneaua, Danielle Canionia, Thierry Jo Molinaa. Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures. 2017 ; REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES - JANVIER 2017 - N°488.
- [16] J. BRUNEAU, D. CANIONI, T. MOLINA. Classification OMS 2016 des hémopathies lymphoïdes matures. HÉMATOLOGIE Lymphomes (feuillets de Biologie/N° 335 - MARS 2017).
- [17] Anatomie du thorax par le laboratoire d'anatomie, faculté de médecine & maieutique. <http://anatomie.univ-catholille.fr/wp-content/uploads/2017/01/Thorax-2.0.pdf>
- [18] Rosenow EC, Hurley BT. Disorders of the thymus. In MED.; 1984. p. 144:763-779.
- [19] D.Grunenwald,J.Assouad,V.Gounant. Le curage ganglionnaire vers un standard international. Rev Mal Respir 2010 ;2 :171-175
- [20] J-Pierre Dadoune et all. Histologie.
- [21] Potet F et all. Collection d'histopathologie (Masson) 1987 ; 288-289 ; 295-302
- [22] Laboratoire d'hématologie du CHU d'ANGERS. Cellules lymphoïdes et organes lymphoïdes périphériques : morphologie et histologie. 2011
- [23] Sergio Piña-Oviedo, MD* and Cesar A. Moran, MD. Primary Mediastinal Nodal and Extranodal Non-Hodgkin Lymphomas: Current Concepts, Historical Evolution, and Useful Diagnostic Approach: Part 2. 2019. Adv Anat Pathol Volume 26, Number 6.

- [24] Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, Harris CC. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura thymus and heart. Lyon : IARC press; 2004.
- [25] B. Marcheix , L. Bouchet, C. Renaud et al. Médiastinoscopie EMC-Chirurgie 1 (2004) 426-436.
- [26] D. Gossot. Département thoracique de l'IMM. Médiastinoscopie. 2006. www.imm.fr
- [27] K.Ouadoud. vidéomédiastinoscopie apport diagnostique pronostique et thérapeutique. Thèse. FMPF. Soutenue publiquement le 03/06/2011.
- [28] Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with newer insights into classification. Clin Lymphoma Myeloma. 2009; 9(3):206–216.
- [29] Anagnostopolous I, Hansmann M-L, Fransilla K, et al. European task force on lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. Blood.2000 ;96 :1889–99
- [30] Von Wasielewski R, Werner M, Fischer R, et al. Lymphocyte-predominant Hodgkin's disease: an immunohistochemical analysis of 208 reviewed Hodgkin's disease cases from the German Hodgkin study group. Am J Pathol. 1997 ;150 :793–803
- [31] Swerdlow S.H, Campo E, Harris N.L, Jaffe E.S, Pileri S.A, Stein H, Thiele J, Vardiman J.W (Eds): WHO classification of Tumours of Haematopoietic and lymphoid tissues. IARC : Lyon 2008.

- [32] Lefebvre C, Callet-Bauchu E, Chapiro E, Nadal N, Penther D, Antoine-Poirel H. Place de la cytogénétique dans la prise en charge des lymphomes et des syndromes lymphoprolifératifs (SLP) de l'adulte et de l'enfant : actualisation par le Groupe francophone de cytogénétique hématologique (GFCH). *Ann Biol Clin* 2016; 74(5): 568-87 doi :10.1684/abc.2016.1179
- [33] Green MR, Monti S, Rodig SJ, Juszczynski P, Currie T, O'Donnell E, et al. Integrative analysis reveals selective 9p24.1 amplification, increased PD-1 ligand expression, and further induction via JAK2 in nodular sclerosing Hodgkin lymphoma and primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2010 ; 116 : 3268-77
- [34] Martelli M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma. *Crit Rev Oncol/Hematol* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2012.12.009>
- [35] J.Schoumans, D. Mühlematter. Lymphome de Hodgkin ; Anomalies cytogénétiques. *Info@onkologie_01_2017*
- [36] Sergio Piña-Oviedo, MD* and Cesar A. Moran, MD. Primary Mediastinal Classical Hodgkin Lymphoma. 2016. *Adv Anat Pathol* Volume 23, Number 5.
- [37] Sergio Piña-Oviedo, MD* and Cesar A. Moran, MD. Primary Mediastinal Nodal and Extranodal Non-Hodgkin Lymphomas: Current Concepts, Historical Evolution, and Useful Diagnostic Approach: Part 1. 2019. *Adv Anat Pathol* ;26:346–370

- [38] Olivera JL, Grogg KL, Macon WR; et al. Clinicopathologic features of B-Cell lineage neoplasms with aberrant expression of CD3: a study of 21 cases. *AM.J.Surg. Pathol.* 2012 ;36 ;1364-1370. Doi: 10.1097/PAS.0b013e31825e63a9
- [39] Wu B, Vallangeon B, Galeotti J, et al. Epstein-Barr virus-negative diffuse large B cell lymphoma with aberrant expression of CD30 and other T cell-associated antigens: report of three cases with review of the literature. *Ann. Hamatol.* 2016; 95:1671-1683. Doi:10.1007/s00277-016-2749-0.
- [40] Karube K, Campo E. MYC alterations in diffuse large B cell lymphomas. *Semin. Hematol.* 2015; 42:97-106. Doi: 10.1053/j.seminhematol.2015.01.009.
- [41] Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127:2375-2390. Doi:10.1182/blood-2016-01-643569.
- [42] Morin RD, Johnson NA, Severson TM, et al. Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nat. Genet.* 2010 ; 42 :181-185. Doi: 10.1038/ng.518.
- [43] Pasqualucci L, Trifonov V, Fabbri G, et al. Analysis of the coding genome of diffuse large B-cell lymphoma. *Nat. Genet.* 2011 ; 43 :830-837. Doi: 10.1038/nature09671.

- [44] V. Szablewski. Rôle des modulateurs épigénétiques dans la physiopathologie des lymphomes B diffus à grandes cellules. Thèse. Université de Montpellier. Présenté de 29/11/2019.
- [45] Klapper W, Jaffe E, Gaulard P, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. In: Travis W, Brambilla E, Burke A, Marx A, Nicholson A, eds. WHO Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus and Heart, 4th ed. Lyon: IARC; 2015:267–269.
- [46] Swerdlow.SH, Campo.E, Harris.NL, Jaffe.ES, Pileri.SA, Stein.H, Tiele.J, Vardiman.JW. OMS des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes. 2008 (4ème édition).
- [47] J. Andriamparany, J. Margery, B. Grand, P. Saint-Blancard. Le lymphoma B à grandes cellules primitive du médiastin, une tumeur particulière. Aspects anatomopathologiques. Revue de pneumologie clinique (2010) 66, 191-196.
- [48] Pileri SA, Gaidano G, Zinzani PL, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma: high frequency of BCL-6 mutations and consistent expression of the transcription factors OCT-2, BOB.1, and PU.1 in the absence of immunoglobulins. *Am J Pathol.* 2003; 162:243–253.
- [49] Hoeller S, Zihler D, Zlobec I, et al. BOB.1, CD79a and cyclin E are the most appropriate markers to discriminate classical Hodgkin's lymphoma from primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Histopathology.* 2010; 56:217–228.

- [50] J. Andriamparany, J. Margery, B. Grand, P. Saint-Blancard. Le lymphoma B à grandes cellules primitive du médiastin, une tumeur particulière. Aspects anatomopathologiques. Revue de pneumologie clinique (2010) 66, 191-196.
- [51] GAULARD P. Lymphomes B diffus à grandes cellules : de la morphologie à la biologie. *Ann Pathol* 2006 ; 26 : 1 S 28 - 1 S 32.
- [52] Guiter C, Dusanter-Fourt I, Copie-Bergman C, Boulland M-L, Le Gouvello S, Gaulard P et al. Constitutive STAT6 activation in primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Blood* 2004 ; 104 : 543-9.
- [53] Maurizio Martelli, Andrés Ferreri, Alice Di Rocco, Michela Ansuinelli, Peter W.M. Johnson. Primary mediastinal large B-cell lymphoma. 2017. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 113: 318–327
- [54]. Aliyah R. Sohani, Robert Paul Hasserjian. DIAGNOSIS OF BURKITT LYMPHOMA AND RELATED HIGH-GRADE B-CELL NEOPLASMS. 2010 Elsevier ;
- [55] V. Ribrag, V. Camara-Clayette, J. Bosq, et al. Lymphome de Burkitt. Volume 7, n° 4, novembre 2012.
- [56] K. Issoual. Le profil épidémio-clinique, radiologique, histologique et évolutif du lymphome de Burkitt. Thèse, soutenue le 06/07/2017.
- [57] Kieron Dunleavy, Richard F. Little, Wyndham H. Wilson. Update on Burkitt Lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am* 30 (2016) 1333–1343

- [58] Boerma EG, Siebert R, Kluin PM, Baudis M. Translocations involving 8q24 in Burkitt lymphoma and other malignant lymphomas: a historical review of cytogenetics in the light of today's knowledge. *Leukemia* 2009; 23: 225-34
- [59] Havelange V, Ameye G, Theate I, Callet-Bauchu E, Mugneret F, Michaux L, et al. Patterns of genomic aberrations suggest that Burkitt lymphomas with complex karyotype are distinct from other aggressive Bcell lymphomas with MYC rearrangement. *Genes Chromosomes Cancer* 2013; 52: 81-92
- [60] Salaverria I, Martin-Guerrero I, Wagener R, Kreuz M, Kohler CW, Richter J, et al. A recurrent 11q aberration pattern characterizes a subset of MYC-negative high-grade B-cell lymphomas resembling Burkitt lymphoma. *Blood* 2014; 123: 1187-98
- [61] Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon : IARC press; 2008
- [62] B. Chetaille. Lymphomes médiastinaux : anatomie pathologique. 2010. *Revue de Pneumologie clinique* 66, 28—31 ; doi: 10.1016/j.pneumo.2009.12.003
- [63] Bassan R, Maino E, Cortelazzo S. Lymphoblastic lymphoma: an updated review on biology, diagnosis, and treatment. *Eur J Haematol.* 2016; 96:447–460.
- [64] Cortelazzo S, Ferreri A, Hoelzer D, et al. Lymphoblastic lymphoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017; 113:304–317.

- [65] Strickler JG, Kurtin PJ. Mediastinal lymphoma. *Semin Diagn Pathol.* 1991; 8:2–13.
- [66] Waldron JA Jr, Dohring EJ, Farber LR. Primary large cell lymphomas of the mediastinum: an analysis of 20 cases. *Semin Diagn Pathol.* 1985; 2:281–295.
- [67] Borowitz MJ, Chan JKC, Bene M-C, et al. T-lymphoblastic leukemia/lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri S, Stein H, Thiele J, Arber DA, Hasserjian RP, Le Beau MM, Orazi A, Siebert R, eds. *WHO Classification of Tumors of Hematopoietic and Lymphoid Tissue Revised, 4th edition.* Lyon, France: IARC; 2017:209–212.
- [68] Zheng W, Medeiros LJ, Young KH, et al. CD30 expression in acute lymphoblastic leukemia as assessed by flow cytometry analysis. *Leuk Lymphoma.* 2014; 55:624–627.
- [69] Bhaker P, Das A, Rajwanshi A, et al. Precursor T-lymphoblastic lymphoma: Speedy diagnosis in FNA and effusion cytology by morphology, immunochemistry, and flow cytometry. *Cancer Cytopathol.* 2015; 123:557–565.
- [70] Macon WR, Rynalski TH, Swerdlow SH, et al. T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma presenting in a recurrent thymoma. *Mod Pathol.* 1991; 4:524–528.
- [71] Chisholm KM, Krishnan C, Heerema-McKenney A, et al. Immunohistochemical profile of MYC protein in pediatric small round blue cell tumors. *Pediatr Dev Pathol.* 2017; 20:213–223.

- [72] Bongiovanni D, Saccomani V, Piovani E. Aberrant signaling pathways in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci.* 2017;18: E1904.
- [73] Sekimizu M, Sunami S, Nakazawa A, et al. Chromosome abnormalities in advanced stage T-cell lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) and review of the literature. *Br J Haematol.* 2011; 154:612–617.
- [74] World Health Organization, handbook for reporting result of cancer treatment, Genève, 1979.
- [75] THIBAUT, SCHNEIDER MAURICE, Anémie et lymphome, *Bulletin du cancer* 2005 ; Vol 92, N° 5, page : 429-431
- [76] CASASSUS PH., Manifestations hématologiques révélatrices des cancers *Cancers : évaluation, traitement et surveillance.* JM Andrieu & P Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997.
- [77] WINTROBE M., Hématologie clinique (traduction française sous la direction de A. Herrera et Ph. Solal-Celigny). Piccin, ed. Padoue : 1990 ;2 volumes.
- [78] 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 ; Rabat 2006
- [79] COIFFIER B ET LEPAGE E., Prognosis of aggressive lymphoma: a study of five prognostic models with patients included in the LNH-84 regimen *Blood* 1989; 74: 558-64

- [80] DEVESA SS, FEARS T. Non_Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data; Cancer Res 1992; 54:32-40
- [81] PETER RENTON, PETER RENTON PAUL BUTLER, Lymphomes : Imagerie médicale ; page 143, 2005
- [82] FELIX REYES, Démarche diagnostique initiale : Les lymphomes malins non hodgkiniens 2001 ; page 110.
- [83] Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989 ; 7 : 1630-1636.
- [84] Turpin A, et al. Le lymphome de Hodgkin : stratégies thérapeutiques actuelles et futures. Bull Cancer (2017), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.11.008>
- [85] R. Gressin. Diagnostic et nosologie des lymphomes au sein des hémopathies. Médecine Nucléaire 33 (2009) 482–485
- [86] Sylvain Garciaz 1, Diane Coso 1, Pauline Brice 2, Réda Bouabdallah 1. Lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens des adolescents et des jeunes adultes. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.10.011>
- [87] Solal-Céligny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz-Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Bl 2004 ;104:1258-65.

- [88] Lionne-huyghe P, Leleu X, Berthon C, et al Radioimmunothérapie des lymphomes malins non hodgkiniens : le point en 2005 *Hématologie* 2005 ; 2(11) : 127-38
- [89] Kevin Tay, Kieron Dunleavy, Wyndham H. Wilson; Novel agents for B-cell nonHodgkin lymphoma: Science and the promise; *Blood Reviews* 24 (2010) 69–82.
- [90] Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ. The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy. *Curr Dir Autoimmun* 2005; 8:140–74.
- [91] Jazirehi AR, Bonavida B. Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention. *Oncogene* 2005; 24:2121–43.
- [92] Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al. Frontline therapy with Rituximab added to the combination of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advancedstage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106: 3725–32.
- [93] Coiffier B., Lepage E., Brière J., Herbrecht R., Tilly H., Bouabdallah R et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-Cell lymphoma. *N Engl J M* 2002 ; 346 : 235-242 [crossref]

- [94] C. Bodet-Milin, P.-Y. Salaun, A. Oudoux, F. Kraeber-Bodéré La radioimmunothérapie en clinique. *Médecine Nucléaire* 32 (2008) 254–257
- [95] C fermé. O reman Lmphone de Hodgkin de l’adulte EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hematologie, Elsiver manson, 2011 ; 13 016- A-05
- [96] Fermé C, Eghbali H, Meerwaldt JH, Rieux C, Bosq J, Berger F, et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early-stage Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 2007;357 (19):1916–27
- [97] Herbst C, Rehan FA, Skoetz N, Bohlius J, Brillant C, Schulz H, et al. Chemotherapy alone versus chemotherapy plus radiotherapy for early stage Hodgkin lymphoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(2):CD007110.
- [98] Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dörken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with earlystage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010;363(7):640–52
- [99] Shahidi M, Kamangari N, Ashley S, Cunningham D, Horwich A. Site of relapse after chemotherapy alone for stage I and II Hodgkin's disease. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol* 2006 ;78(1):1–5.
- [100] institut national d’excellence en santé et en services sociaux (ineSSS) et groupe d’étude en oncologie du Québec (GEOQ). Algorithmes d’investigation, de traitement et de suivi lymphome de Hodgkin. Rédigé par Gino Boily, Jim Boulanger et Vanessa Dufour. Québec, Qc: INESSS et GEOQ; 2016, 311 p.

- [101] Turpin A, et al. Le lymphome de Hodgkin : stratégies thérapeutiques actuelles et futures. Bull Cancer (2017), <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2017.11.008>
- [102] Van Den Neste E, Casasnovas O, André M, Touati M, Senecal D, Edeline V, et al. Classical Hodgkin's lymphoma: The Lymphoma Study Association guidelines for relapsed and refractory adult patients eligible for transplant. Haematologica 2013;98(8):1185–95
- [103] Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dörken B, Ludwig W-D, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. J Clin Oncol 2009;27(27):4548–54
- [104] Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, et al. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. Lancet 1993;341(8852):1051–4.
- [105] Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. Lancet 2002;359 (9323):2065-2071.
- [106] Josting A, Rueffer U, Franklin J, Sieber M, Diehl V, Engert A. Prognostic factors and treatment outcome in primary progressive Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Lymphoma Study Group. Blood 2000;96(4):1280–6

- [107] Hertzberg MS, Crombie C, Benson W, Taper J, Gottlieb D, Bradstock KF. Outpatient fractionated ifosfamide, carboplatin and etoposide as salvage therapy in relapsed and refractory non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma. *Ann Oncol* 2006;17(4):25–30.
- [108] Brice P, Divine M, Simon D, Coiffier B, Leblond V, Simon M, et al. Feasibility of tandem autologous stem-cell transplantation (ASCT) in induction failure or very unfavorable (UF) relapse from Hodgkin's disease (HD). SFGM/GELA Study Group. *Ann Oncol* 1999;10(12):1485–8
- [109] Santoro A, Magagnoli M, Spina M, Pinotti G, Siracusano L, Michieli M, et al. Ifosfamide, gemcitabine, and vinorelbine: a new induction regimen for refractory and relapsed Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2007 ;92(1) :35–41
- [110] Santoro A, Mazza R, Pulsoni A, Re A, Bonfichi M, Zilioli VR, et al. Bendamustine in combination with gemcitabine and vinorelbine is an effective regimen as induction chemotherapy before autologous stem-cell transplantation for relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: final results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2016;34 (27):3293–9.
- [111] Bartlett NL, Niedzwiecki D, Johnson JL, Friedberg JW, Johnson KB, van Besien K, et al. Gemcitabine, vinorelbine, and pegylated liposomal doxorubicin (GVD), a salvage regimen in relapsed Hodgkin's lymphoma: CALGB 59804. *Ann Oncol* 2007;18(6):1071–9.

- [112] Sibon D, Morschhauser F, Resche-Rigon M, Ghez D, Dupuis J, Marçais A, et al. Single or tandem autologous stem-cell transplantation for first-relapsed or refractory Hodgkin lymphoma: 10-year follow-up of the prospective H96 trial by the LYSA/SFGM-TC study group. *Haematologica* 2016;101(4):474–81
- [113] Moskowitz CH, Nademanee A, Masszi T, Agura E, Holowiecki J, Abidi MH, et al. Brentuximab vedotin as consolidation therapy after autologous stem-cell transplantation in patients with Hodgkin's lymphoma at risk of relapse or progression (AETHERA): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2015;385 (9980):1853–62
- [114] Chen R, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Five-year survival and durability results of brentuximab vedotin in patients with relapsed or refractory Hodgkin lymphoma. *Blood* 2016;128 (12):1562–6.
- [115] Rossi C, Casasnovas RO. New therapy outlooks in Hodgkin lymphoma. *Bull Cancer* 2017 ;104(2):182–94.
- [116] Bonnet C, Fillet G, Mounier N, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients: A study by the Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25:787-92.

- [117] Pfreundschuh M, Trumper L, Osterborg A, et al. CHOP-like chemotherapy plus rituximab versus CHOP- like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large-B-cell lymphoma: A randomised controlled trial by the MabThera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006; 7:379-91.
- [118] Phan J, Mazloom A, Medeiros LJ, et al. Benefit of consolidative radiation therapy in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP chemotherapy. *J Clin Oncol* 2010; 28:4170-6.
- [119] Yahalom J. Radiation therapy after R-CHOP for diffuse large B-cell lymphoma: The gain remains. *J Clin Oncol* 2010; 28:4105-7.
- [120] Aukema SM, Siebert R, Schuuring E, et al. Double-hit B-cell lymphomas. *Blood* 2011; 117:2319-31.
- [121] Recher C, Coiffier B, Haioun C, et al. Intensified chemotherapy with ACVBP plus rituximab versus standard CHOP plus rituximab for the treatment of diffuse large B-cell lymphoma (LNH03-2B): An open-label randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1858-67.
- [122] Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004 ;350 :1287-95.
- [123] Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, et al. Benefit of autologous bone marrow transplantation over sequential chemotherapy in poor-risk aggressive non-Hodgkin's lymphoma: Updated results of the prospective study LNH87-2. Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* 1997 ;15 :1131-7.

- [124] Casasnovas O, Meignan M, Berriolo A, et al. Interimfluorodeoxyglucose positron emission tomography SUVmax reduction is superior to visual analysis to predict early patient's outcome in diffuse large B-cell lymphoma. Blood (ASH annual meeting abstract) 2010; 116: abstract N° 320.
- [125] Schmitz N, Nickelsen M, Ziepert M, et al. Aggressive chemotherapy (CHOEP-14) and rituximab or high-dose therapy (MegaCHOEP) and rituximab for young, high-risk patients with aggressive B-Cell lymphoma : Results of the MegaCHOEP trial of the German High-grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). Blood (ASH annual meeting abstract) 2009;114: abstract N° 404.
- [126] Coiffier B, Thieblemont C, Van Den Neste E, et al. Long-term outcome of patients in the LNH-98.5 trial, the first randomized study comparing rituximab-CHOP to standard CHOP chemotherapy in DLBCL patients: A study by the Groupe d'études des lymphomes de l'adulte. Blood 2010; 116:2040-5.
- [127] Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, et al. Six versus eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B-cell lymphomas: A randomised controlled trial (RICOVER-60). Lancet Oncol 2008; 9:105-16.
- [128] Cunningham D, Smith P, Mouncey P, et al. R-CHOP14 versus R-CHOP21: Result of a randomized phase III trial for the treatment of patients with newly diagnosed diffuse large B-cell non Hodgkin lymphoma. J Clin Oncol (ASCO annual meeting abstract) 2011;29 (Suppl. 15): abstract N° 8000.

- [129] Delarue R, Tilly H, Salles G, et al. R-CHOP14 compared to R-CHOP21 in elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL): Results of the second interim analysis of the LNH03-6B GELA study. *Ann Oncol* 2011;22(Suppl. 4).
- [130] Peyrade F, Jardin F, Thieblemont C, et al. Attenuated immunochemotherapy regimen (R-miniCHOP) in elderly patients older than 80 years with diffuse large B-cell lymphoma: A multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2011 ;12 :460-8.
- [131] Philip T, Guglielmi C, Hagenbeek A, et al. Autologous bone marrow transplantation as compared with salvage chemotherapy in relapses of chemotherapy-sensitive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1995; 333:1540-5.
- [132] van Kampen RJ, Canals C, Schouten HC, et al. Allogeneic stem-cell transplantation as salvage therapy for patients with diffuse large B-cell non-Hodgkin's lymphoma relapsing after an autologous stem-cell transplantation: An analysis of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Registry. *J Clin Oncol* 2011 ;29 :1342-8.
- [133] El GT, Dupuis J, Belhadj K, et al. Rituximab, gemcitabine and oxaliplatin: An effective salvage regimen for patients with relapsed or refractory B-cell lymphoma not candidates for high-dose therapy. *Ann Oncol* 2007 ; 18 :1363-8.

Serment d' Hippocrate

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

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

قسم أبقرراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 297

سنة : 2020

الأورام اللمفاوية المنصفية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة ابتهاج بهاج

المزودة في 16 مارس 1991

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : الأورام اللمفاوية المنصفية؛ تصنيف م.ص.ع 2016؛ التشريح الدقيق؛
التشخيص التفريقي؛ العلاج

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيدة زكية برونوسي

مشرف

أستاذة في علم التشريح الدقيق

عضو

السيدة كوثر زياتي

عضو

أستاذة في علم التشريح الدقيق

السيد أحمد جهيد

أستاذ في علم التشريح الدقيق

السيدة بسمة الخنوسي

أستاذة في علم التشريح الدقيق