



Royaume du Maroc المملكة المغربية

كلية الطب والصيدلة
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Année 2019

Thèse N°: 183/19

Les lymphomes malins non Hodgkiniens extraganglionnaires de la sphère ORL (A propos de 28 cas)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 31/10/2019

PAR

Mme. ADOUA Youssra

Née le 02 novembre 1993 à Fès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLÉS :

LMNH extraganglionnaires – Histologie – Chimiothérapie – RCHOP

JURY

M. EL ALAMI EL AMINE MOHAMED NOUR-DINE	PRÉSIDENT	
Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie		
M. OUDIDI ABDELLATIF	RAPPORTEUR	
Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie		
M. RIDAL MOHAMMED	} JUGES	
Professeur agrégé d'Oto-Rhino-Laryngologie		
Mme. HAMMAS NAWAL		
Professeur agrégé d'Anatomie pathologique		



INTRODUCTION.....	6
Généralités :	8
1 ère partie : rappels anatomiques et histologiques	9
2 ème partie : mise au point sur les LMNH	21
MATERIELS ET METHODE	34
RÉSULTATS	40
I. EPIDEMIOLOGIE	41
II. DIAGOSTIC POSITIF	45
III. BILAN D’EXTENSION	58
IV. CLASSIFICATION ANN ARBOR	61
V. TRAITEMENT	62
VI. Résultats thérapeutiques	63
DISCUSSION	66
I. EPIDEMIOLOGIE	67
1. Epidémiologie descriptive :	67
2. Epidémiologie analytique	73
II. DIAGNOSTIC POSITIF	77
A) Etude clinique	77
B) imagerie	91
C) histologie	100
III. BILAN D’EXTENSION	111
IV. Classifications ANN ARBOR.....	118
V. stratégie thérapeutique	119
VI. PRONOSTIC	141
RECOMMANDATIONS.....	146

CONCLUSION	148
RESUME	151
BIBLIOGRAPHIE	156

Liste des abréviations :

AA	: Ann Arbor
Ac	: Anticorps
AcMo	: Anticorps monoclonaux
ADP	: Adénopathies
BCL	: B-cell Lymphoma
CD	: Cluster of différenciation
CHOP	: Cyclophosphamide–Doxorubicin–Oncovin ou Vincristine–Prednisolone
COP	: Cyclophosphamide– Vincristine– Prednisone
CRP	: C–reactive protéine
CTAP	: Cevico–thoraco–abdomino–pelvien
DAB	: Diaminobenzidine
EBV	: Epstein Barr virus
ECOG	: échelle de l’Eastern Cooperative Oncology group
EPP	: Electrophorèse des Protéines
FDG	: Fluoro–D–glucose
FLIPI	: Follicular Lymphoma International Pronostic Index
FOGD	: Fibroscopie oeso–gastro–duodénale
Gy	: Gray
HHV	: Human herpes virus
HP	: Helicobacter pilory
HTLV	: Human T–lymphotropic virus
IDR	: intradermoréaction
Ig	: Immunoglobuline
IHC	: Immunohistochimie
IPI	: Index pronostic international
IRM	: Imagerie par résonnance magnétique
LDGB	: Lymphome diffus à grandes cellules B
LDH	: Lactico–déshydrogénase
LF	: Lymphome folliculaire
LLC	: Leucémie lymphoïde chronique
LNH	: Lymphome non hodgkinien
MALT	: Mucosal Associated Lymphoïd Tissue
NFS	: Numération de la formule sanguine
NK	: Natural killer
OMS	: Organisation mondiale de la santé

ORL	: Oto-rhino-laryngologue
PAX5	: PAired box 5
PDV	: Perdu de vu
RC	: Réponse complète
RC	: Réponse complète
RCHOP	: Rituximab-CHOP
R-ESHAP :	:Rituximab - étoposide -solumedrol-HA :high dose cytarabin-cisplatine
RIT	: Radio-immuno-thérapie
RP	: Réponse partielle
SIDA	: Syndrome d'immunodéficience acquis
TCR	: T cell récepteur
TDM	: Tomodensitométrie
TEP	: Tomographie à émission de positrons
UCNT	: Undifferentiated carcinoma of the nasopharynx
VADS	: Voies aérodigestives supérieures
VHB	: Virus de l'hépatite B
VHC	: Virus de l'hépatite C
VIH	: Virus de l'immunodéficience humaine
VS	: Vitesse de sédimentation
WHO	: World Health organisation



Introduction

Les Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH) sont des hémopathies malignes, développées à partir des cellules lymphocytaires B ou T rarement NK, entraînant une hypertrophie des organes lymphoïdes, notamment les ganglions mais aussi les organes extra ganglionnaires. Ils se traduisent par une diversité clinique, morphologique et biologique reflétant la complexité des classifications histopathologiques modernes.

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) de la région tête et cou sont des affections rares : ils représentent 5% de l'ensemble des tumeurs malignes de la tête et du cou [1,2]. Leurs localisations sont essentiellement ganglionnaires mais tous les organes peuvent être touchés. 25% des LMNH ont un développement extra-ganglionnaire et on les retrouve dans 60% des cas au niveau de la tête et du cou [1,2]. L'histologie est nécessaire pour établir un diagnostic précis dont dépendra en partie la prise en charge thérapeutique. Cette prise en charge ne peut se concevoir que dans la pluridisciplinarité impliquant l'oto-rhino-laryngologiste, l'anatomo-pathologiste, l'oncohématologue et le radiothérapeute.

L'objectif de notre étude est de souligner les particularités sémiologiques des LMNH extra ganglionnaires de la sphère ORL, d'étudier leurs caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques, de classer ces lymphomes selon la nouvelle classification de l'OMS 2016 et de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.



1 ère partie : rappels anatomiques et histologiques

A. RAPPELS ANATOMIQUES :

1. Anneau de Waldeyer

Il se compose de formations lymphoïdes disposées autour du pharynx, essentiellement :

- L'amygdale pharyngée de Luschka : située en haut dans le Cavum. C'est une accumulation de tissu lymphoïde dans la paroi médiane postérieure du nasopharynx. L'hypertrophie de l'amygdale pharyngée, avec pour conséquence l'obstruction des choanes est très fréquente et est connue cliniquement sous le nom de végétations adénoïdes. [3]
- Les amygdales palatines : ce sont des masses ovales, paires, de tissu lymphoïde, situées entre les piliers du voile du palais. [3]
- Les amas lymphoïdes de la base de la langue (amygdales linguales) en bas, situés dans la base de la langue en arrière des papilles caliciformes.
- Les amygdales tubaires formant un groupe séparé. Chaque amygdale tubaire s'étend autour de l'orifice pharyngé de la trompe d'Eustache et constitue une extension latérale de l'amygdale pharyngée.[3]

L'anneau de Waldeyer représente la première ligne de défense contre les germes inhalés ou ingérés. Ce tissu atteint son volume maximal chez l'enfant avec une involution à partir de 7-8 ans. Le processus bénin le plus fréquent au niveau de ce site est l'hyperplasie lymphoïde. Les lymphomes les plus souvent rencontrés sont des lymphomes B diffus à grandes cellules.

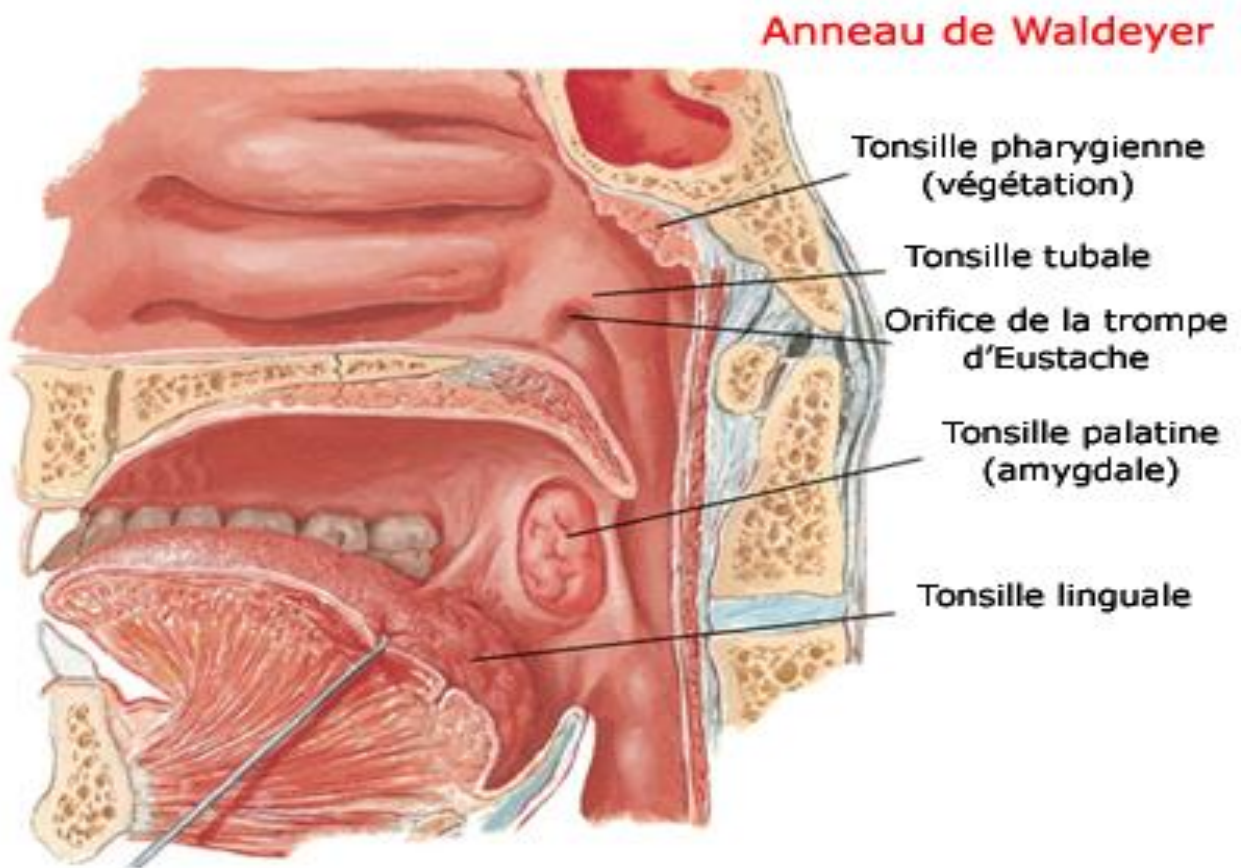


FIGURE 1 : ANNEAU DE WALDEYER (3)

2. La cavité buccale :

La cavité buccale proprement dite représente une boîte ovale limitée en haut par le massif maxillaire supérieur, en bas par le maxillaire inférieur, l'os hyoïde et le diaphragme musculaire qui les réunit. [4]

Ses parois sont formées : en avant et latéralement, par la face interne, concave, des arcades alvéolo-dentaires, en haut, par la voûte palatine; en bas, par le plancher musculaire et membraneux, tendu entre la concavité du maxillaire inférieur et la convexité de l'os hyoïde; en arrière, par la face antérieure du voile du palais et ses piliers antérieurs. Ces derniers circonscrivent, avec le plancher buccal et le voile, un orifice, l'isthme du gosier par lequel la cavité buccale communique largement avec la cavité pharyngienne. La paroi postérieure, incomplète, n'existe que lorsque le voile du palais est au repos. [4]

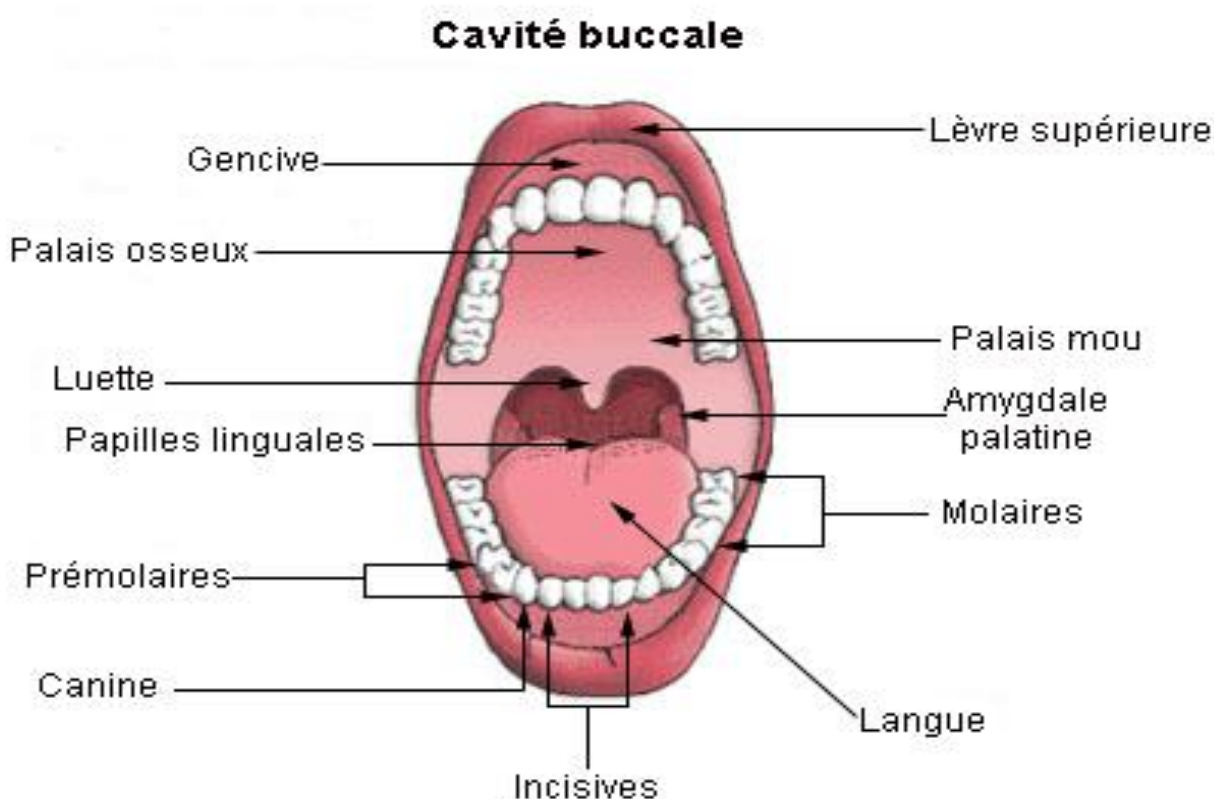


FIGURE 2 : MONTRANT L'ANATOMIE DE LA CAVITE BUCCALE (4)

3. Fosses nasales et sinus

Les sinus de la face sont des cavités aériennes annexées aux fosses nasales avec lesquelles elles communiquent par l'intermédiaire d'un orifice appelé ostium. L'équilibre et le fonctionnement des sinus sont réglés par les propriétés des orifices et de la muqueuse sinusienne. L'ensemble assure les fonctions de ventilation et de drainage.

Au plan anatomique, il existe 4 groupes de sinus : [5]

- **L'ethmoïde** est constitué de cavités cellulaires, situées en dedans des orbites et organisées en labyrinthe. On le subdivise en deux complexes, une partie antérieure et une partie postérieure. Il est le seul sinus entièrement pneumatisé dès la naissance, il continuera de grandir en taille jusqu'à l'âge de 12 ans environ.
- **Les sinus maxillaires**, situés au-dessus des arcades dentaires, sont, à la naissance, une cavité peu profonde largement drainée dans la fosse nasale. Son développement se poursuit progressivement jusqu'à former vers 6-8 ans une cavité bien individualisée avec un orifice de drainage. On peut parler à partir de cet âge de sinusite maxillaire.
- **Les sinus frontaux**, situés au-dessus des orbites, se développent à partir de l'ethmoïde antérieur dès la première année jusqu'à l'adolescence. Ce n'est que vers 6 ans qu'ils s'individualisent de l'ethmoïde et que l'on peut parler généralement de sinusite frontale. Il existe toutefois de très grandes variations de taille des sinus frontaux d'un individu à l'autre, et chez le même individu d'un côté à l'autre.
- **Le sinus sphénoïdal** est situé en arrière et au-dessus des fosses nasales, il apparaît annexé à l'ethmoïde postérieur. Il débute son développement vers un an et se poursuit jusqu'à l'adolescence, et tout comme le sinus frontal, il est sujet à de grandes variations de taille.

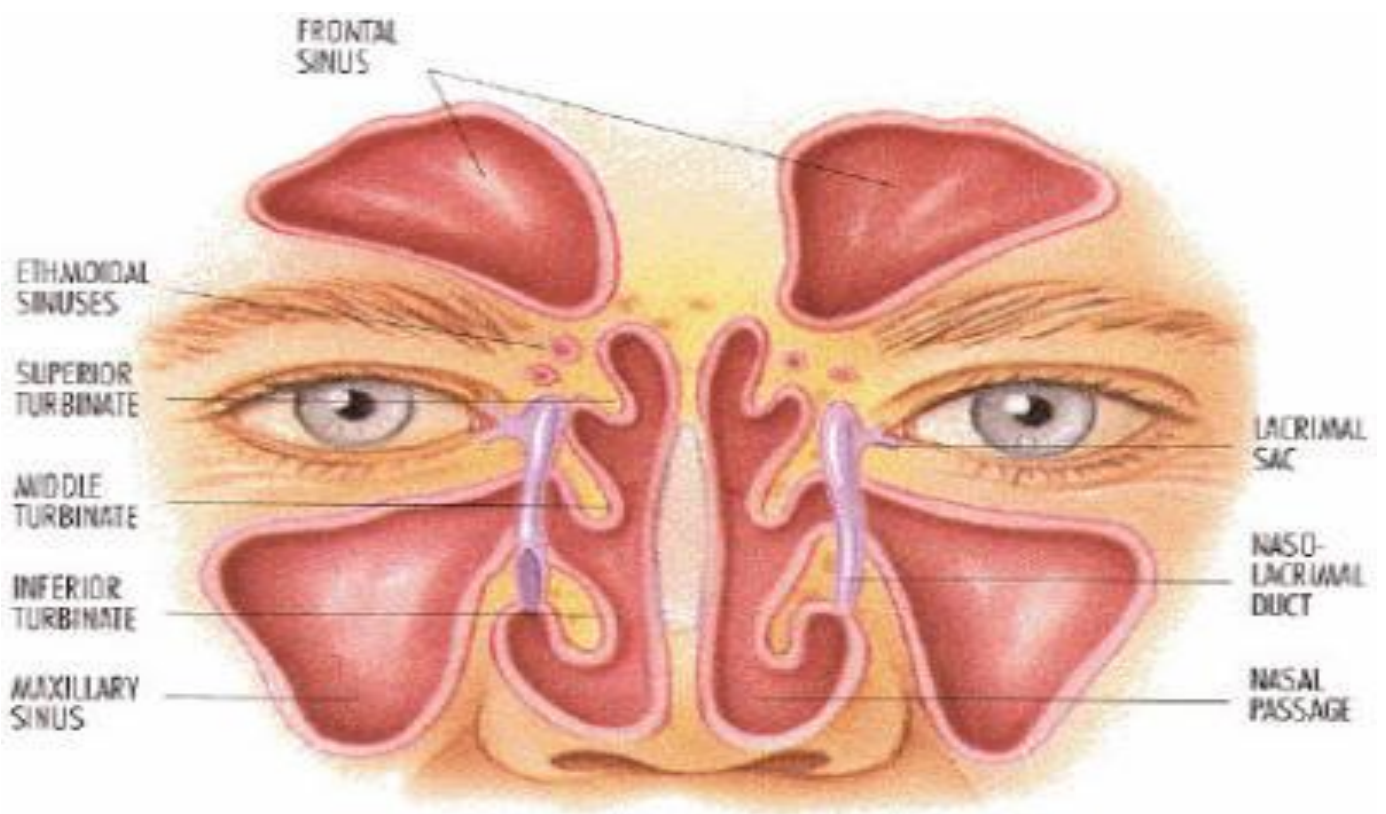


FIGURE 3: MONTRANT LES DIFFERENTS SINUS DE LA FACE (5)

4. Les glandes salivaires

Elles sont au nombre de six, trois de chaque côté : [6]

La plus importante en volume est la glande parotide (c'est elle qui est la plus touchée dans les oreillons), ses sécrétions de salive se déversent dans la bouche par le canal de Sténon en regard de la 2ème molaire du haut.

- La glande sous mandibulaire ou sous maxillaire, située sous l'angle de la mandibule, se déverse dans la bouche par le canal de Wharton en avant sous la langue.
- La glande sublinguale est dans le plancher buccal en avant. Elle a de multiples canaux excréteurs s'abouchant à la surface.

Il existe aussi de nombreuses glandes accessoires qui tapissent l'ensemble de la cavité buccale.

Ces glandes peuvent être le siège de tumeurs, d'infection bactérienne ou virale, de plaies traumatiques. Elles peuvent être concernées dans certaines maladies générales (sarcoïdose, syndrome sec, lymphome, etc...).

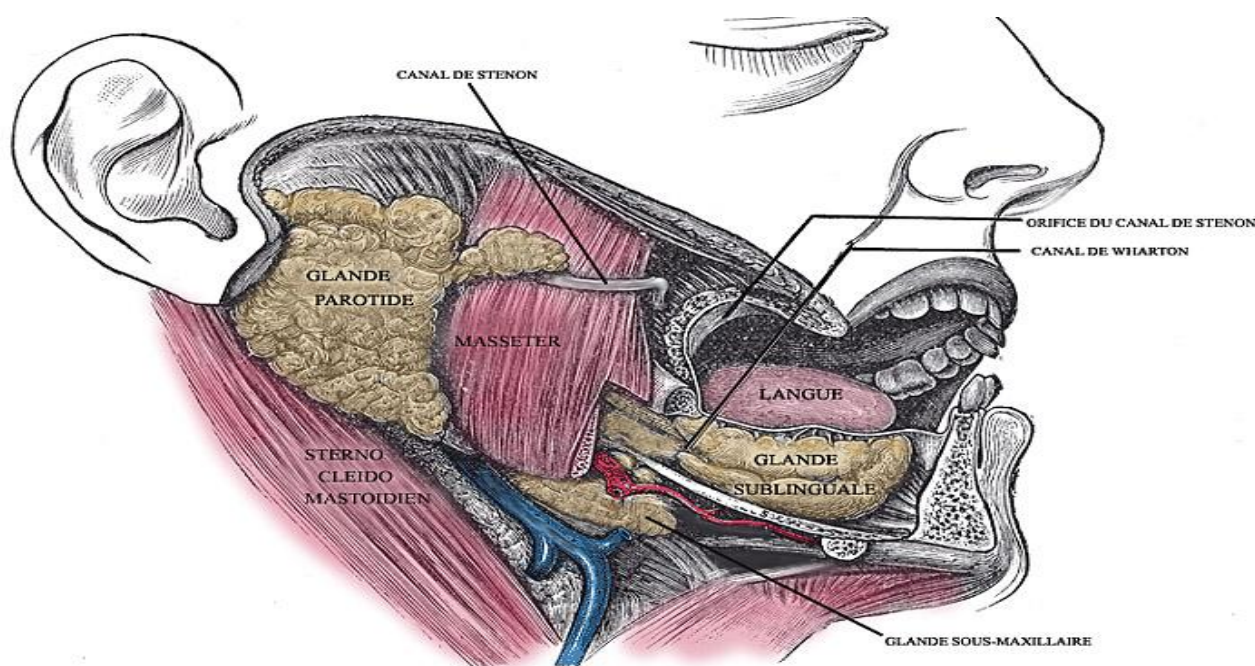


FIGURE 4 : LES DIFFERENTES GLANDES SALIVAIRES [6]

5. La glande thyroïde

La glande thyroïde (du grec "thyreooides", qui signifie "en forme de bouclier") est située dans la partie avant du cou. Elle a, schématiquement, une forme de papillon, comportant un mince corps central et deux ailes latérales appelées lobes. Les ailes, épaisses, encerclent partiellement la trachée. Elle est en contact avec des éléments essentiels : la trachée, l'œsophage en arrière, les quatre glandes parathyroïdes, de la taille d'un grain de blé, placées sur sa face postérieure, et les deux nerfs récurrents. La thyroïde est normalement de petite taille mesurant environ 4 cm en largeur et 3cm en hauteur, elle n'est normalement pas, ou à peine, palpable. [7]

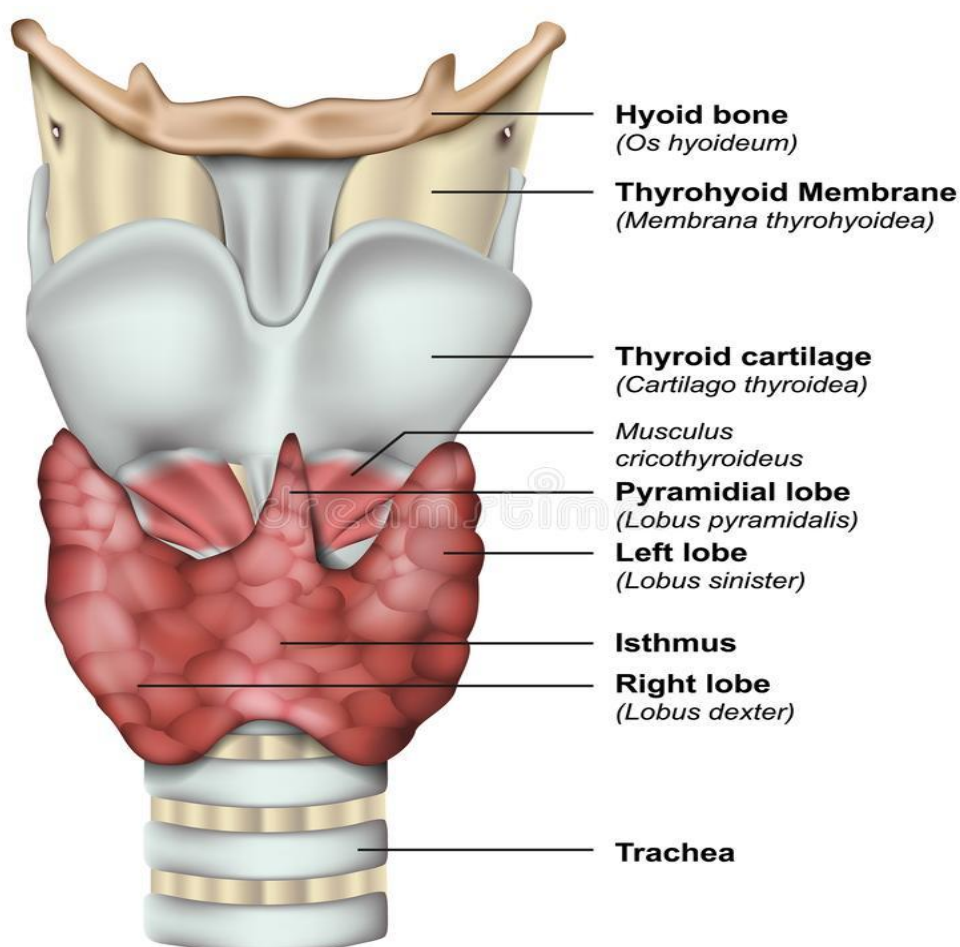


Figure 5: la localisation de la thyroïde avec ses différents rapports [7]

6. le larynx :

Le larynx est un tube hautement différencié de l'appareil respiratoire situé entre le pharynx en haut et la trachée en bas. Il est constitué de cartilages (thyroïde, cricoïde, aryténoïde, épiglotte) reliés par des ligaments, recouverts de muscles et tapissés d'une muqueuse qui fait suite à celle de la bouche et se continue en bas avec celle de la trachée. [8]

Le larynx se divise en trois étages : supérieur ou sus-glottique (vestibule), moyen ou glottique, inférieur ou sous-glottique.[8]

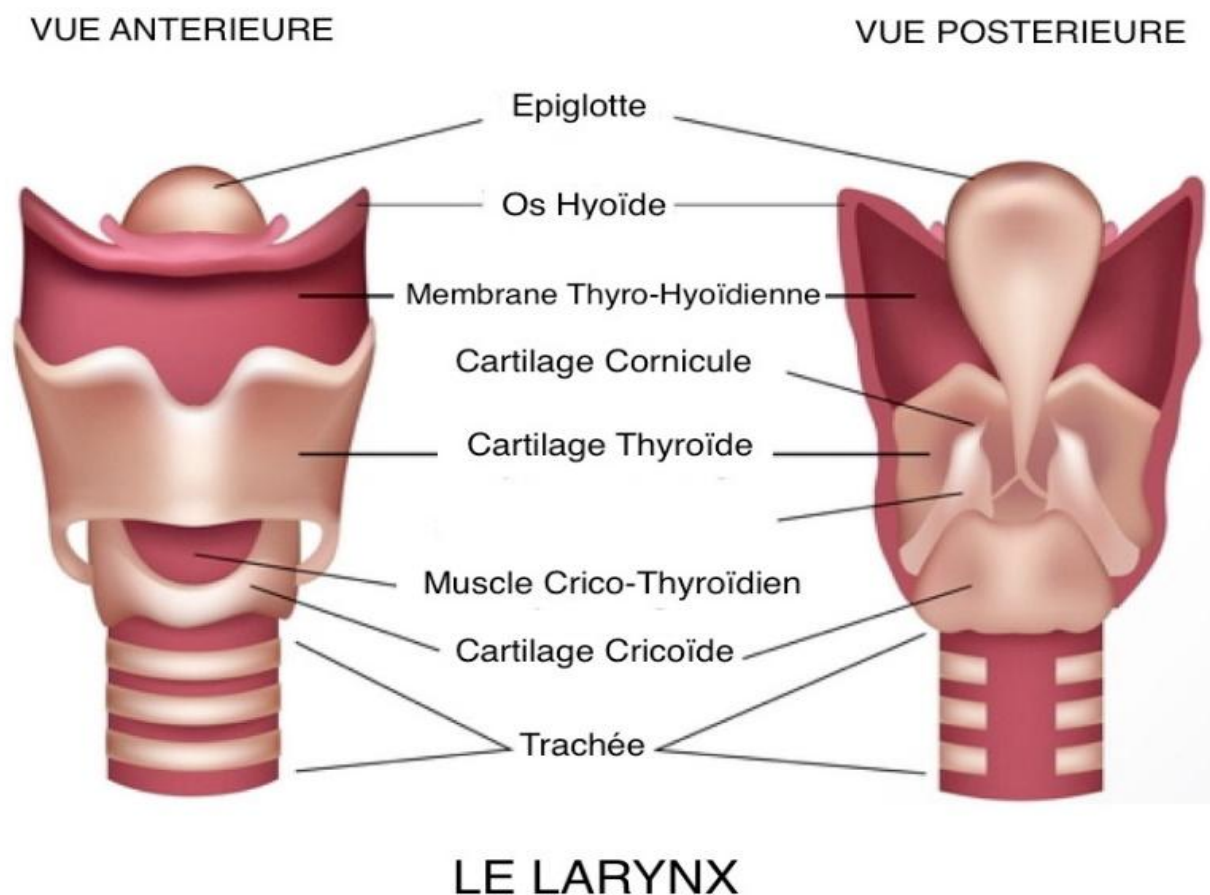


FIGURE6 : SCHEMA MONTRANT LA CONFIGURATION DU LARYNX (8)

B. RAPPEL FONCTIONNEL :

1. tissus et organes lymphoïdes :

- ✚ Les tissus lymphoïdes primaires sont le thymus et la moelle osseuse. Tous deux associés à la production et à la maturation des cellules Immunitaires. [9,10]
- ✚ C'est dans les tissus lymphoïdes secondaires : nœuds lymphatiques, rate, amygdales et formations lymphatiques associées aux muqueuses (MALT) que s'amorce la réaction immunitaire adaptative.
- ✚ Les nœuds lymphatiques sont intégrés au système lymphatique et immunitaire, tandis que la rate joue le rôle d'un nœud lymphatique dans le sang. Les amygdales et les MALT ont un rôle clé dans les réactions immunitaires à la surface des muqueuses. [9,10]

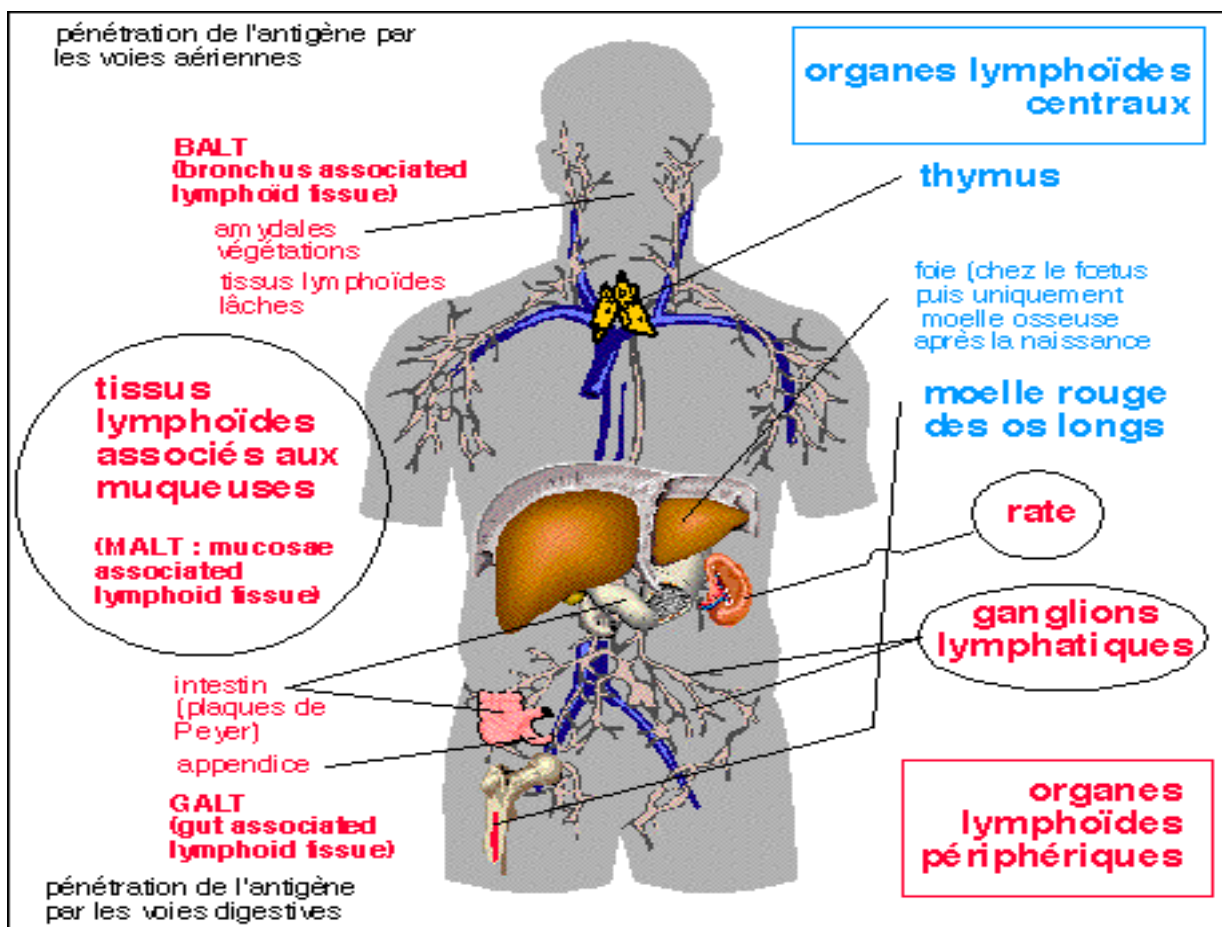


FIGURE 7: MONTRANT L'ORGANISATION DU TISSU LYMPHOÏDE [9]

2. La différenciation des cellules lymphoïdes :

2.1. La différenciation des cellules B normales

Les cellules B proviennent de la moelle osseuse d'où elles dérivent de progéniteurs des cellules B. La différenciation des lymphocytes B dans la moelle peut être suivie grâce à des **marqueurs de différenciation**. [9,10]

Ces marqueurs peuvent être des marqueurs de surface, des protéines cytoplasmiques, des transcrits, des modifications génétiques.

Les cellules pro-B évoluent sous l'action de transcriptase PAX5 en cellules Pré-B avec l'apparition des premiers marqueurs B : CD19 et CD79a/mb-1, puis l'expression de CD22 et CD20 et l'antigène CALLA (CD10).

L'apparition de chaînes μ cytoplasmiques sans chaîne légère associée marque la dernière étape de la différenciation des cellules pré-B dans la moelle hématopoïétique, Les cellules pro-B et pré-B possèdent une enzyme impliquée lors des réarrangements des gènes : la terminal-desoxynucleotidyl-transférase (TDT).

Pour devenir mature les cellules vont assembler un pré-BCR (récepteur de la cellule B pour l'antigène) puis un BCR. [9,10]

Chez l'homme une sous population de lymphocytes B « naïfs » exprime des antigènes normalement associés aux lymphocytes T : CD5. La différenciation vers la lignée plasmocytaire est marquée par l'apparition d'Ig cytoplasmique, l'acquisition de nouveaux antigènes (CD38) et la perte de la plupart des antigènes B (CD19, CD20, CD22). [9,10]

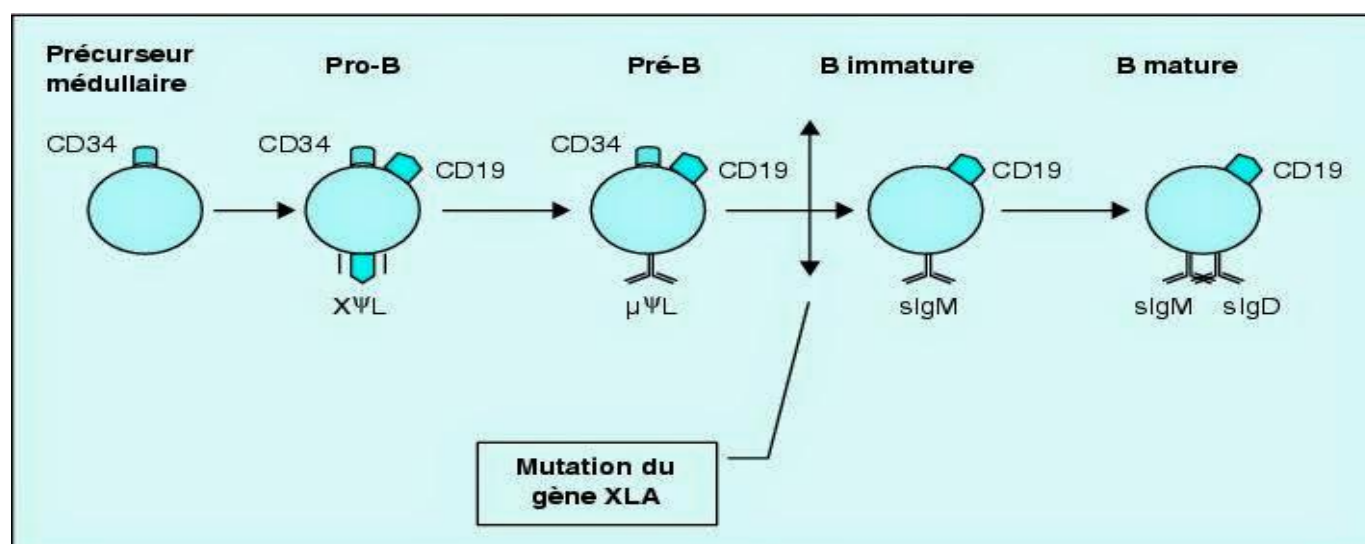


FIGURE 8: MONTRANT LA DIFFERENCIATION DES LYMPHOCYTES B NORMALES [10]

2.2. La différenciation des cellules T normales

Les futurs lymphocytes T, issus des cellules souches de la moelle osseuse, trouvent dans le thymus un microenvironnement favorable à leur différenciation. [11,12]

On y distingue trois populations différentes : le prothymocyte (stade I) et les Thymocytes intermédiaires (stade II) dans la zone corticale, les thymocytes matures (stade III) dans la zone médullaire qui représentent trois stades de la différenciation des lymphocytes T. Les prothymocytes et les thymocytes intermédiaires possèdent une activité TDT et recombinaise (Rag-1, Rag-2). Les prothymocytes expriment : les antigènes CD2, CD7, CD38 et l'antigène HLA-DR (stade I). A ce stade l'antigène pan T CD3 serait uniquement présent dans le cytoplasme.

Les thymocytes intermédiaires (stade II) : marqués par la migration de la molécule CD3 à la surface des cellules où elle formerait avec le récepteur de la cellule T pour l'antigène (TCR) le complexe CD3/TCR α/β , associée à l'expression des antigènes CD1a, CD5, CD4 et CD8. [11,12]

La maturation des thymocytes dans la zone médullaire conduirait à la perte de la molécule CD1 et à l'individualisation (stade III) des lymphocytes auxiliaires (CD4+) et suppresseurs /cytotoxiques (CD8+). Ces cellules passeraient alors dans le sang pour aller coloniser le tissu lymphoïde périphérique.

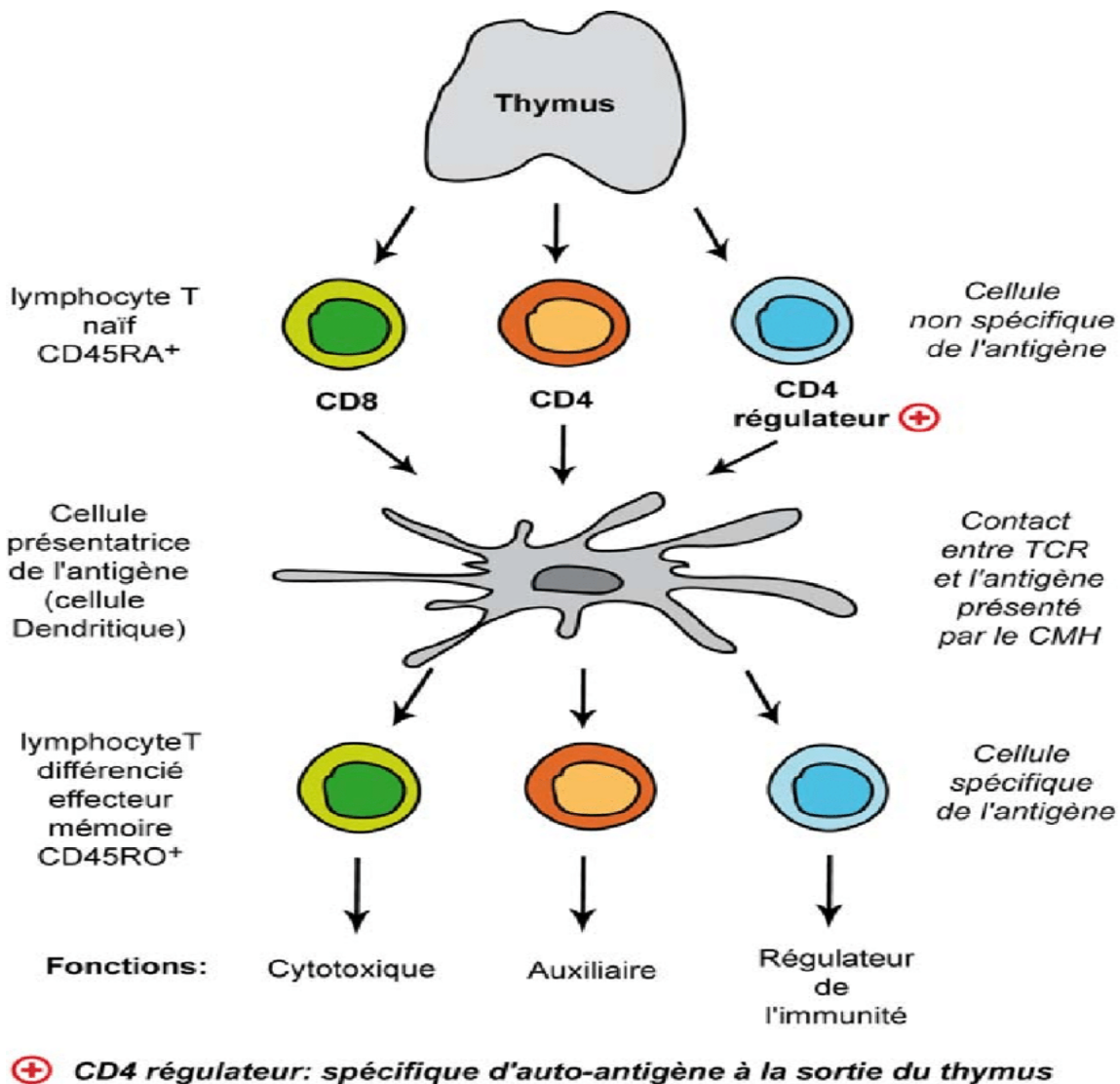


FIGURE 9: LA DIFFERENCIATION DES LYMPHOCYTES T NORMALES (12)

2^{ème} partie : mise au point sur les LMNH

1. Définitions :

- ✚ Les lymphomes non Hodgkiniens représentent un groupe hétérogène d'hémopathies caractérisées par une prolifération monoclonale maligne du système lymphoïde (les cellules B ou T) qui tendent à envahir tout l'organisme. Cette hétérogénéité se traduit par des présentations cliniques, anatomopathologiques, immunologiques et cytogénétiques variées et de ce fait, par un pronostic très différent d'une forme à l'autre. [1,13 ; 14]
- ✚ Le diagnostic est établi à partir de l'analyse morphologique, immunologique et cytogénétique effectuée sur le tissu tumoral, ganglionnaire ou extra-ganglionnaire après biopsie.
- ✚ L'essor des techniques immunohistochimiques, le développement des anticorps monoclonaux, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire ont abouti à de profonds remaniements dans la conception histogénétique et la classification de ces tumeurs. La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) est largement fondée sur l'analyse phénotypique et moléculaire des lymphomes [15]

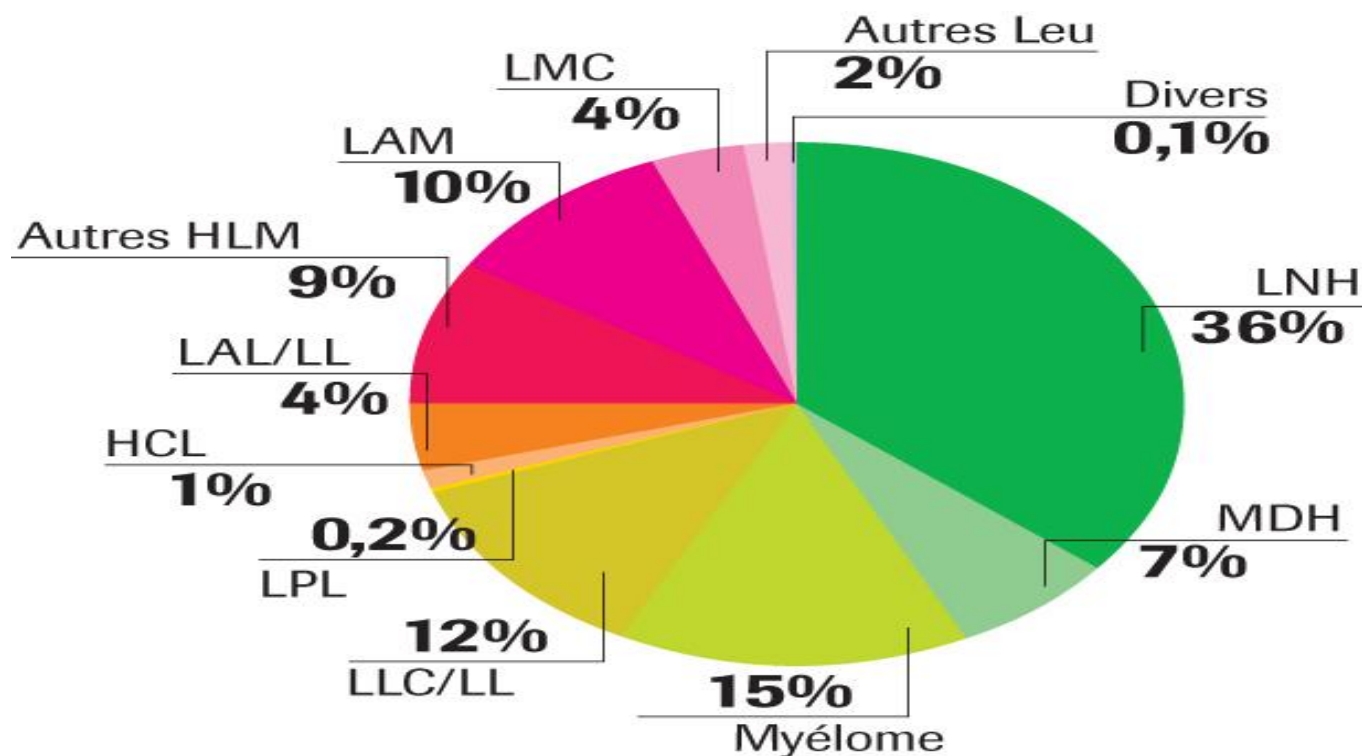


FIGURE 10: GRAPHIQUE MONTRANT LA REPARTITION DES HEMOPATHIES MALIGNES SELON LA CLASSIFICATION OMS [15]

- LNH = Lymphomes Non Hodgkiniens
- MDH = Maladie de Hodgkin
- Myélome
- LLC/LL = Leucémie Lymphoïde Chronique/LNH Lymphocytaire
- LPL = Leucémie Pro-Lymphocytaire
- HCL = Leucémie à Tricholeucocytes (Hairy Cell Leukemia)
- LAL/LL = Leucémie Aiguë Lymphoblastique/ LNH Lymphoblastique
- Autres HLM = Autres Hémopathies Lymphoïdes Malignes
- LAM = Leucémies Aiguës Myéloblastiques
- LMC = Leucémie Myéloïde Chronique
- Autres Leu = Autres Leucémies
- Divers

2.LYMPHOMATOGENESE

La complexité de l’histogénèse des lymphomes est liée aux nombreuses étapes caractérisant la différenciation des populations lymphoïdes qui ne se résument pas en la simple division en lymphocytes B et T.

Elle se traduit dans la diversité morphologique, biologique, clinique et évolutive des LNH, que reflète l’apparente complexité des classifications histopathologies modernes. [15 ; 16]

Les LMNH sont des maladies clonales (prolifération incontrôlée de cellules malignes issues d’une même cellule-mère). A chaque étape de la différenciation lymphocytaire peuvent survenir les évènements oncogéniques responsables de la malignité : chaque lymphome correspond ainsi à une contrepartie cellulaire normale : ceci est à la base de la classification anatomo-pathologique. [14 ; 16 ; 17]

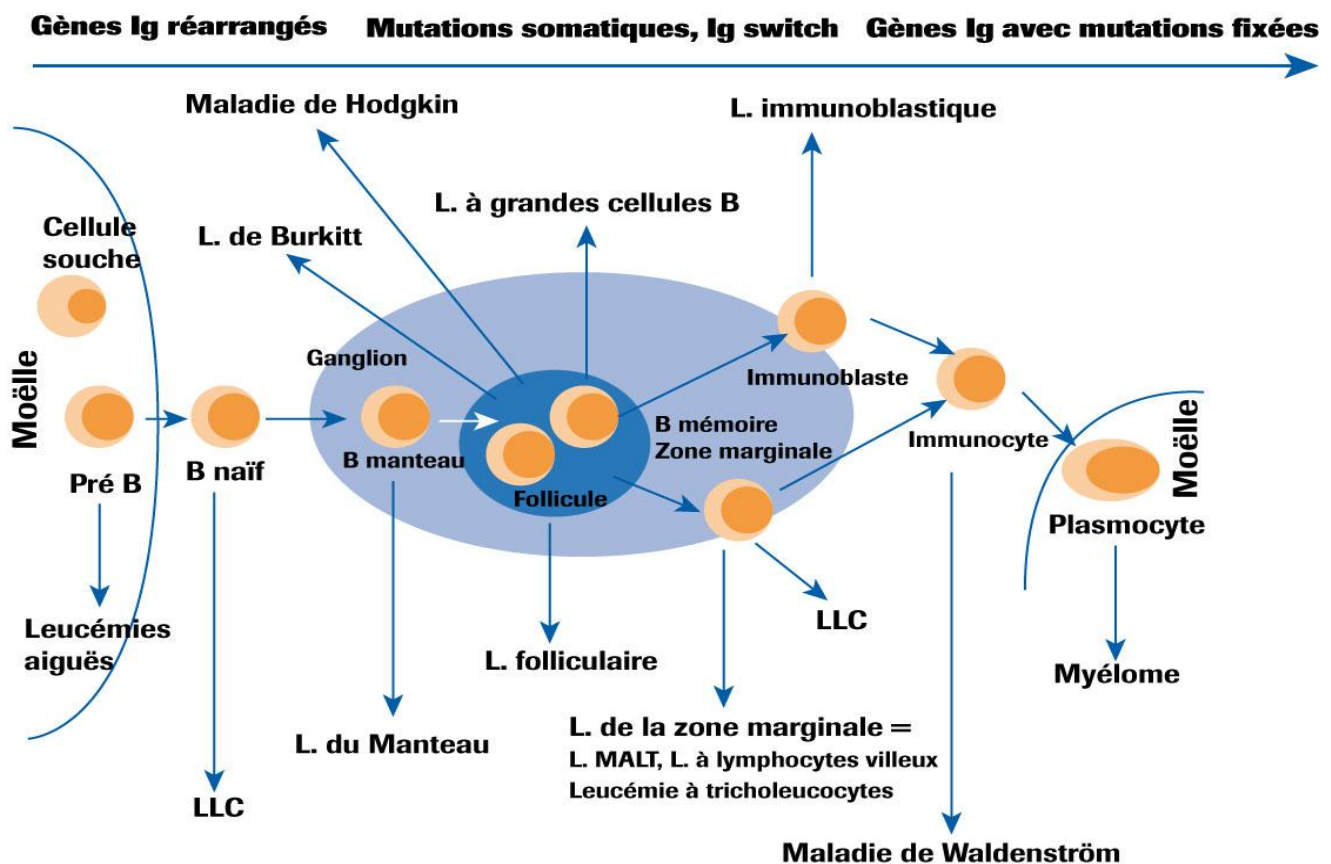


FIGURE 11 : LA CORRESPONDANCE ENTRE CERTAINES ETAPES DE LA DIFFERENCIATION B ET LES LYMPHOMES [17]

Toutes les cellules hématopoïétiques possèdent un ensemble de molécules (antigènes) membranaires ou cytoplasmiques susceptibles d'être identifiées par des anticorps monoclonaux. Ces molécules sont en fait des marqueurs, ou antigènes de différenciation, permettant de définir des stades dans la différenciation et la maturation des cellules lymphoïdes. Schématiquement, les anticorps reconnaissant les mêmes antigènes de différenciation ont été regroupés en *cluster of differentiation (CD)*. [15 ; 17]

Ainsi, les antigènes ou molécules CD19, CD20, CD22, CD79a, les chaînes lourdes et légères d'immunoglobulines, PAX5, MUM1/IRF4 sont associés aux lymphocytes B, alors que les antigènes CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, TCR $\alpha\beta/\gamma\delta$ sont l'apanage des lymphocytes T. [14 ; 16 ; 17]

Parallèlement à l'apparition de ces antigènes, les lymphocytes B et T subissent des modifications génotypiques correspondant aux réarrangements des gènes qui codent les immunoglobulines et les récepteurs α/β ou γ/δ . Quel que soit le phénotype B ou T, les cellules lymphoïdes engagées dans un cycle mitotique (cellules en cycle) expriment l'antigène Ki-67. Cet antigène, actuellement détectable sur des tissus fixés et inclus en paraffine, est très utile pour apprécier le grade des lymphomes malins en fonction du pourcentage de cellules en cycle (fraction en prolifération). [16 ; 18]

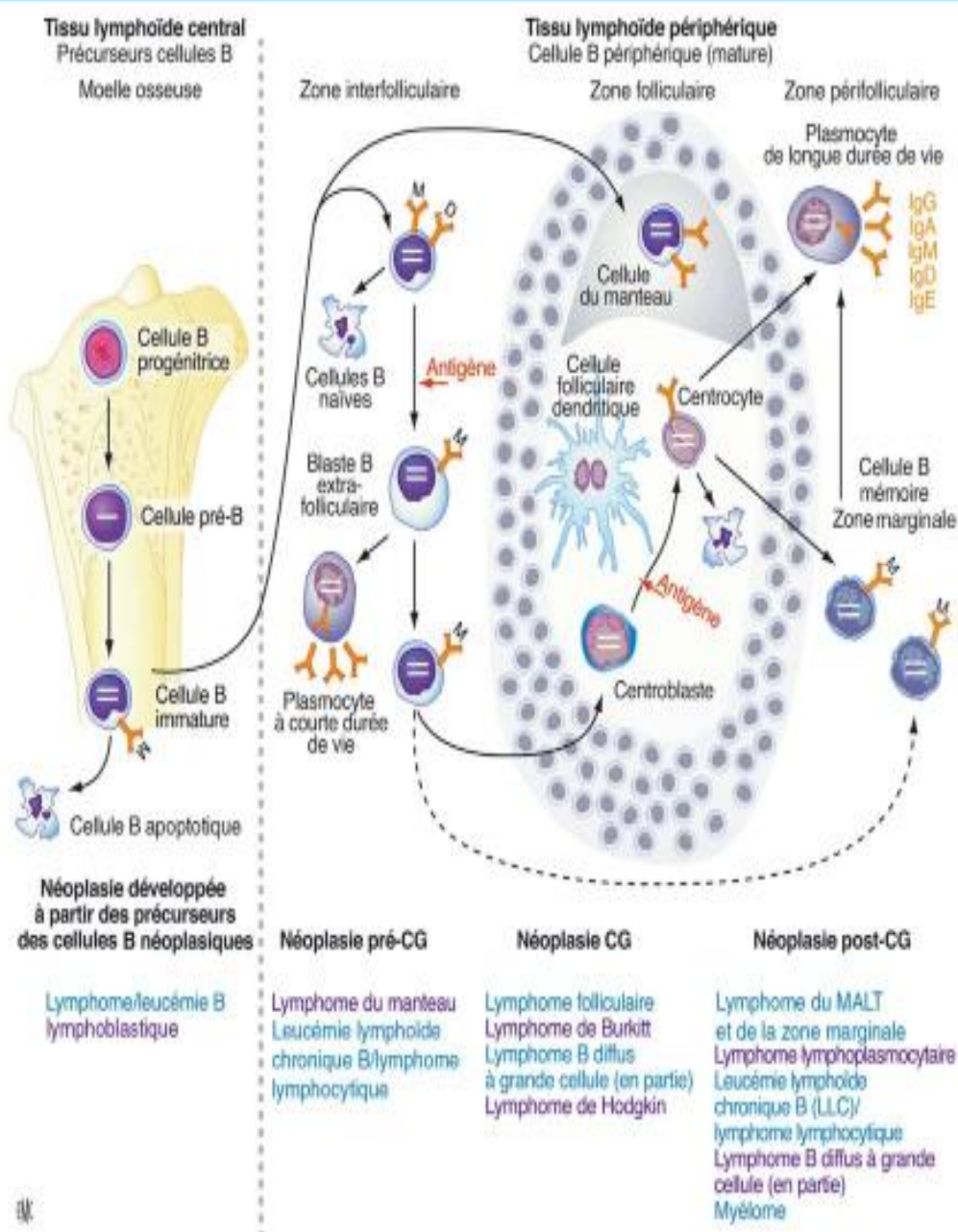


Figure 12 : la représentation schématique montre les précurseurs des cellules B néoplasiques. La transformation maligne peut survenir à tous les stades de maturation des cellules B. [18]

Le diagnostic de lymphome est établi dans environ 90% des cas sur l'examen anatomopathologique standard associé à une étude immunohistochimie. Dans approximativement 10% des cas, les caractéristiques immuno-morphologiques de la prolifération (aspect inhabituel, absence de marqueur de clonalité, exigüité du prélèvement) rendent le diagnostic différentiel entre lymphome malin et prolifération lymphoïde réactionnelle bénigne difficile. [1, 16, 17,19]

Compte tenu des enjeux pronostiques et thérapeutiques majeurs, il est indispensable d'avoir recours aux techniques de biologie moléculaire. Les lymphocytes qu'ils soient normaux ou néoplasiques expriment à leur surface des récepteurs pour les antigènes. Ce sont les immunoglobulines de surface pour les lymphocytes B et les récepteurs α/β ou $\gamma\delta$ pour les lymphocytes T. [2,17 ; 18]

Ces récepteurs sont codés par des gènes présents dans toutes les cellules, mais c'est seulement dans les lymphocytes que ces gènes subissent des modifications appelées « réarrangements », dont la finalité est la synthèse d'un récepteur spécifique. [1,14 ; 16 ; 19]

En dehors des réarrangements des gènes des Ig ou du TCR, les cellules lymphoïdes peuvent être le siège de réarrangements pathologiques dus à des translocations. On connaît de plus en plus des translocations chromosomiques récurrentes, propres à certaines proliférations lymphomateuses malignes, qui impliquent les gènes des récepteurs des cellules lymphoïdes. Du fait de ces translocations, un gène jouant un rôle important dans le contrôle de la prolifération cellulaire normale (proto-oncogène) est dérégulé (oncogène) avec pour conséquence une perturbation de la synthèse de la protéine produite (oncoprotéine).

Les anomalies chromosomiques les plus étudiées en pathologie hémato lymphatique sont les suivantes : [1, 2,17 ,19]

- ✚ t (14;18) (q32 ; q21) : Elle implique le proto-oncogène BCL-2 (pour *B-cell lymphomes/leucémie 2*). Cette translocation est fréquente dans le lymphome B folliculaire.
- ✚ t (11 ; 14) (q13 ; q32) : Elle implique le proto-oncogène BCL-1/cycline D1. Cette translocation est fréquente dans le lymphome B du manteau.
- ✚ t (8 ; 14) (q24 ; q21) : Elle implique le proto-oncogène c-myc, homologue de l'oncogène v-myc du virus MC29. Cette translocation est spécifique du lymphome de Burkitt.
- ✚ t (3 ; 14) (q27 ; q32). Elle implique le BCL-6 et a été mise en évidence dans des lymphomes B diffus à grandes cellules.

Toutes ces translocations, qui impliquent en premier lieu les gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines sur le chromosome 14, génèrent des zones jonctionnelles (entre les deux chromosomes transloqués) qui peuvent être utilisées comme marqueur de clonalité. De plus, la mise en évidence de ces translocations peut permettre l'identification du type de lymphome. [17 ; 19 ; 20]

Figure 14 : tableau récapitulatif des différents réarrangements chromosomiques dans les LNH [15]

	Phénotype	Génétique
<u>LNH B</u> LNH lymphoblastique B/LAL B	CD19+, CD20+	t(9; 22)(q34; q11) - t(4; 11)(q21; q23) t(1; 19)(q23; p13) - t(12; 21)(p12; q22)
<u>LNH de la zone marginale</u> LNH splénique à lymphocytes villeux LNH de la zone marginale extraganglionnaire du MALT Maladie des chaînes lourdes α LNH de la zone marginale ganglionnaire LNH de la zone marginale ganglionnaire à cellules monocytoïdes	CD43+, Bcl2- généralement idem MALT, parfois Ig D+ CD43- (comme MZL splénique)	-7(q21; q32) t(11; 18)(q21; q21) - t(1; 14)(p22; q32) + (3)
<u>LNH folliculaire</u> Selon le nombre de centroblastes : Grade 1/2 : ≤ 15 centroblastes/champ à fort grossissement Grade 3 : > 15 centroblastes/champ	CD10+, Bcl2+, CD43- (sauf grade 3 parfois CD43+)	t(14; 18)(q32; q21) < 20% cas + 7, + 18 3q 27-2 - 6q 23-26 - 17 p
<u>LNH B diffus à grandes cellules</u> Centroblastique Immunoblastique Riche en T/histiocytes De type granulomateuse lymphomatoïde Anaplasique à grandes cellules B LNH B à grandes cellules médiastinal LNH des séreuses LNH intravasculaire à grandes cellules B	CD30+, Bcl6+ (60%) Souvent Ig-, CD5-, CD10-, CD30+, CD19-, CD20-	t(3; 14)(q27; q32) t(8; 14)(q24; q32) t(8; 22)(q24; q11)
<u>LNH de Burkitt/leucémie de Burkitt</u> Burkitt like Avec différenciation plasmocytoïde	CD10+, Bcl2-, Ki67 > 99 % Bcl6+, IgM membrane	T(8,14)(q27, q32)
<u>LNH T ou NK</u> LNH lymphoblastique T/	CD3+, CD2 CD3+/- Ig surface -, Ig cytoplasme +,	del(6)p10 del(6)(q21-25) inconstante

Morton LM et al. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001 Blood 2006 Jan 1; 107(1): 265–76 – Harris NL et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting – Arlie House, Virginia, november 1997. J Clin Oncol 1999; 17: 3835–49 – Evans LS et al. Non-Hodgkin lymphoma. Lancet

3.classification OMS des lymphomes :

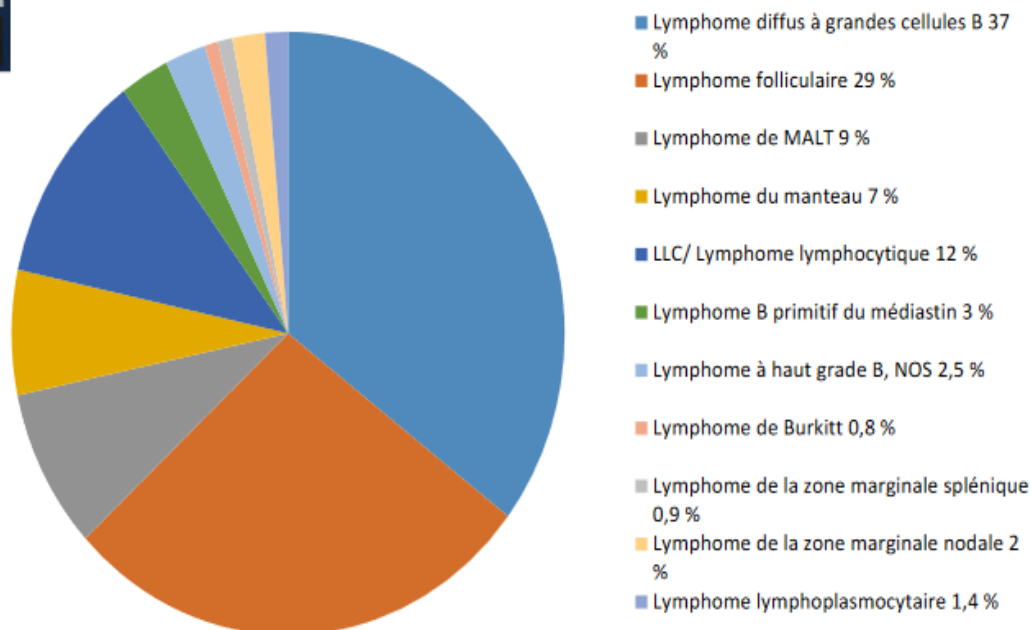
La classification OMS des lymphomes et des maladies néoplasiques hématopoïétiques définit des entités cliniques correspondant à des maladies distinctes. Celles-ci sont définies par des caractéristiques morphologiques, Immunophénotypiques et génotypiques, en intégrant la clinique. Cette classification est le fruit d'un travail consensuel d'experts pathologistes internationaux, en collaboration avec les hématologues et des oncologues. (15,20)

La classification OMS permet une approche diagnostique et un langage commun international dont vont bénéficier directement les cliniciens et leurs patients.



WHO, 2016

Classification WHO



Epidemiologie LMNH 10 février 2018

Classification OMS Classification OMS des hémopathies lymphoïdes – Révision 2016

[20]

La révision 2016 de la classification OMS des tumeurs du tissu lymphoïde traduit un consensus entre hémato pathologistes, généticiens et cliniciens concernant les entités actuelles et l'addition d'un nombre limité de nouvelles entités provisoires. La classification et la monographie associée ont pour objectifs d'apporter une mise à jour des catégories et critères pour le diagnostic des différentes entités, avec les corrélations biologiques et cliniques. [15 ; 20]

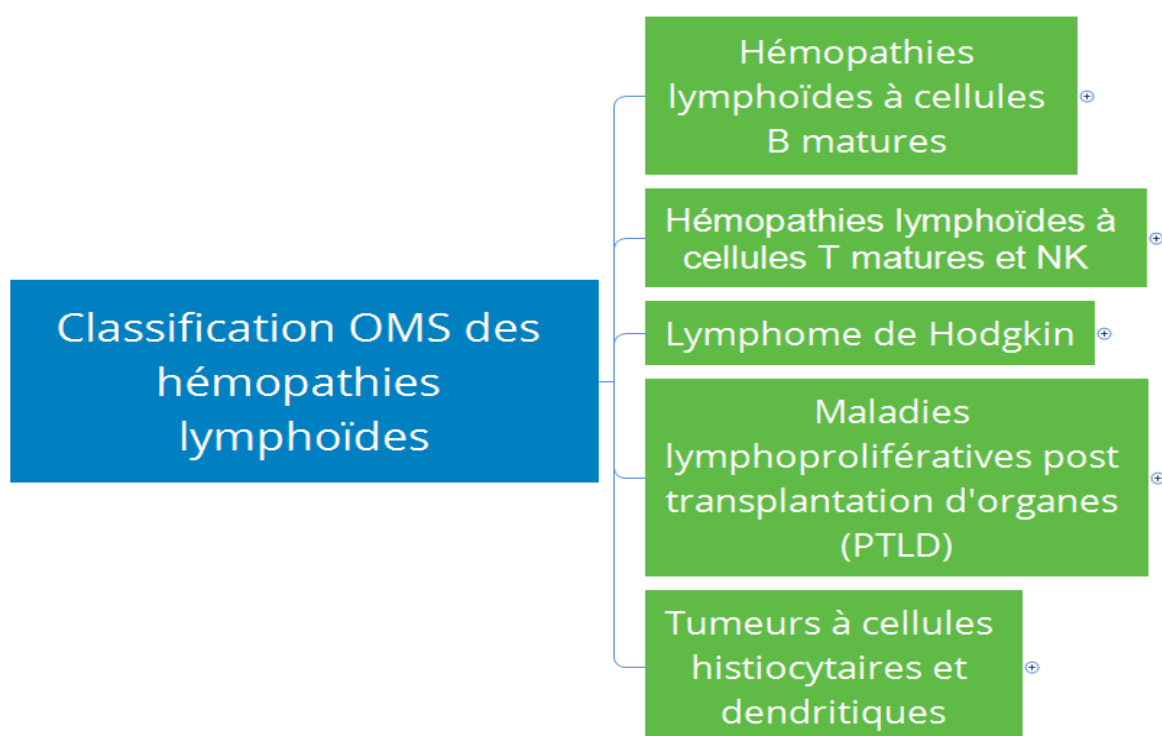
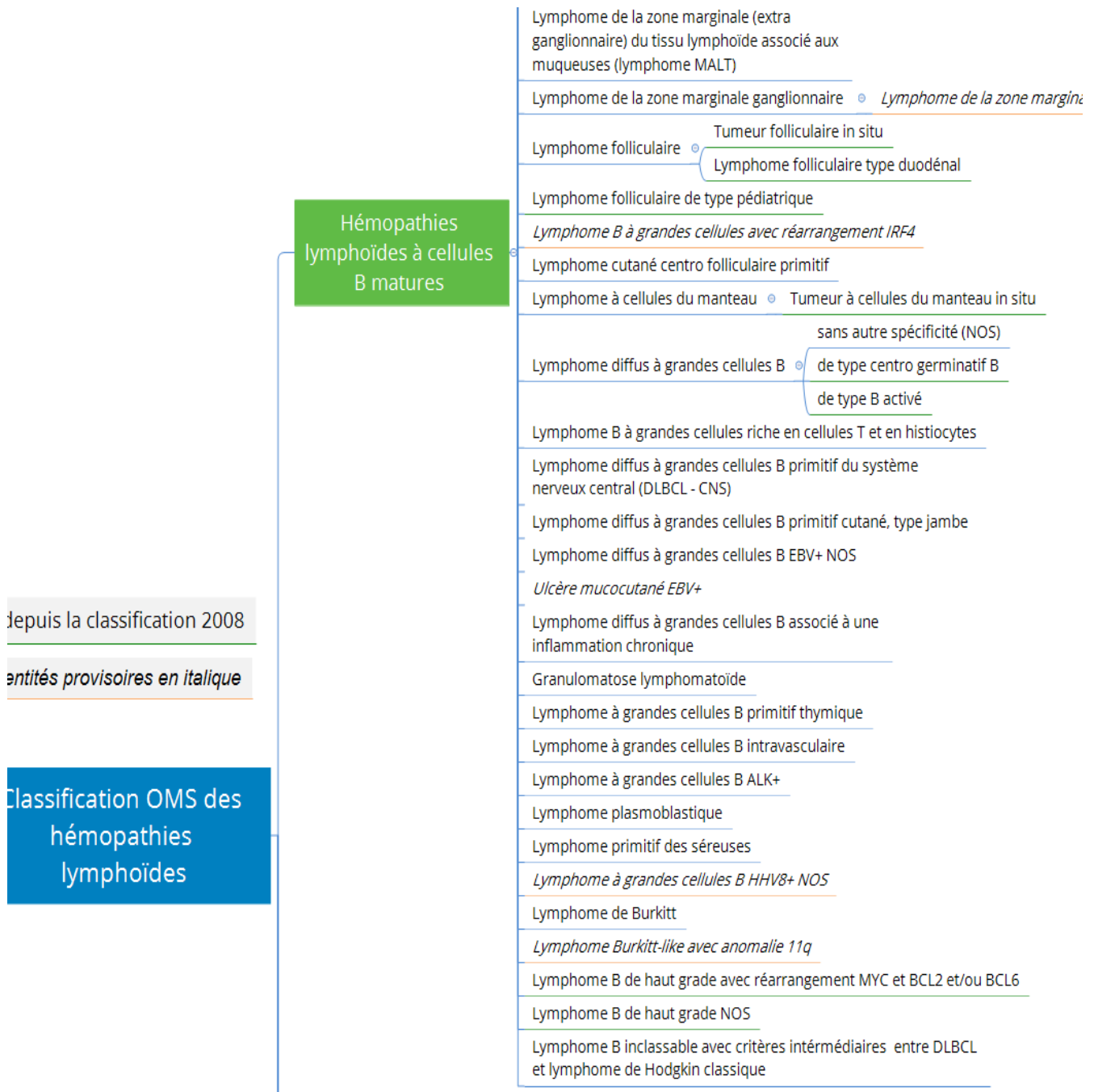


Figure 15 : classification OMS révisée des hémopathies lymphoïdes (20)



depuis la classification 2008

entités provisoires en italique

Classification OMS des hémopathies lymphoïdes

Figure 16 : Classification OMS 2016 révisée des hémopathies lymphoïdes à cellules B (20)

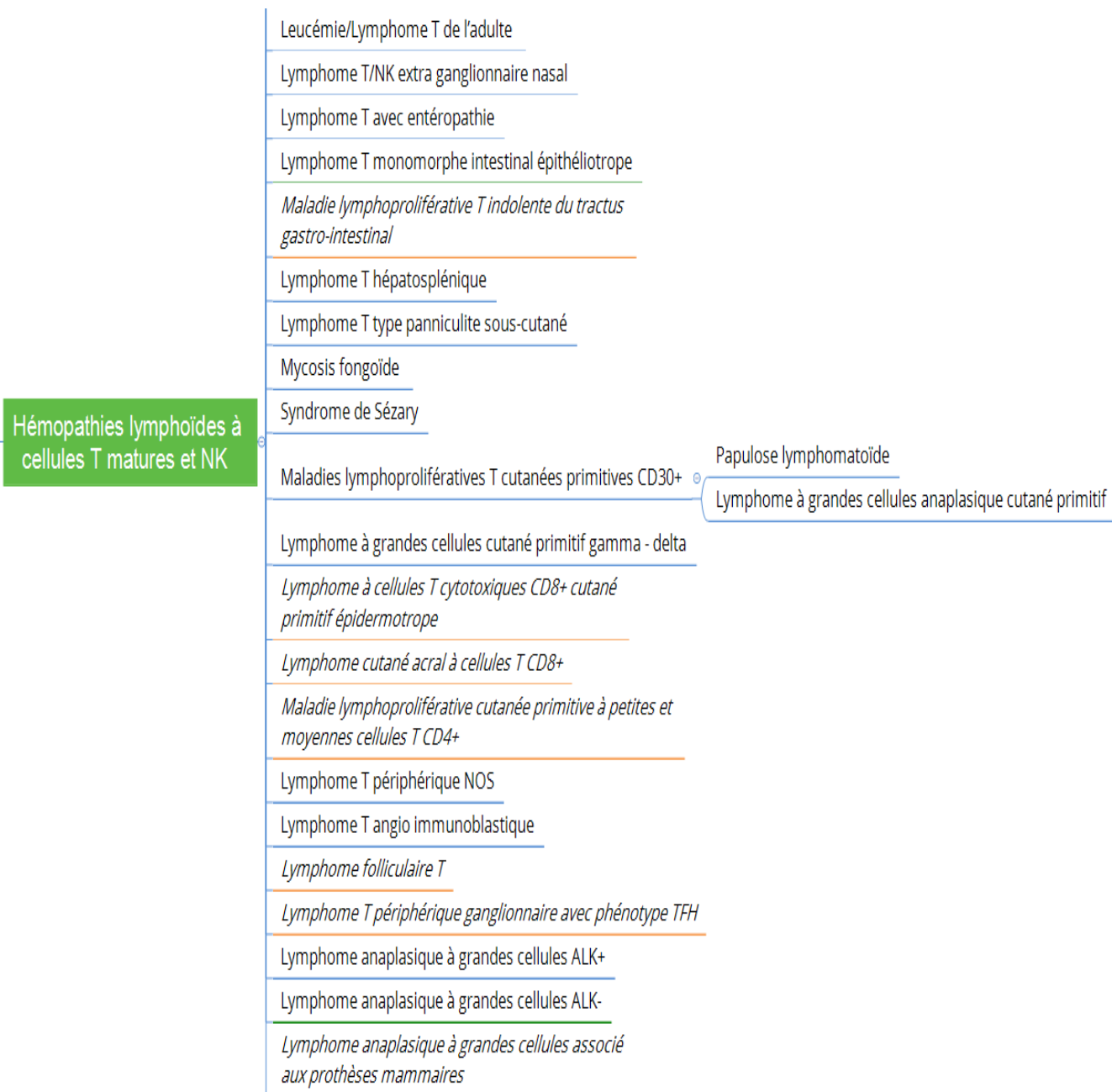


Figure 17 : Classification OMS 2016 révisée des hémopathies lymphoïdes à cellules T(20)



*Matériels et
méthodes*

I. Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, étalée sur une période de 3 ans, entre Janvier 2016 et décembre 2018, réalisée au service d'ORL de l'hôpital universitaire HASSAN II de Fès.

La première étape de l'étude a consisté en l'analyse des registres du service d'Oto-Rhino-Laryngologie de l'hôpital des spécialités (CHU HASSAN II DE Fès) sur une période de trois ans de 2016 à 2018.

La deuxième étape du travail a consisté en l'étude des dossiers de suivi de ces patients au service de médecine interne où les patients sont adressés pour prise en charge thérapeutique.

II. Les critères d'inclusion:

- dossier bien entretenu au service ORL du CHU Hassan II.
- Un diagnostic histologique de certitude de LMNH.
- La localisation extra ganglionnaire ORL du lymphome.

III. Les Critères d'exclusion :

Les dossiers médicaux incomplets et les lymphomes cutanés de la tête et du cou sont exclus de notre étude.

IV. Fiche d'exploitation :

Nous avons établi une fiche d'exploitation en se basant sur les données de la littérature pour recueillir le maximum de données épidémio-cliniques, paracliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutives à partir des données des malades du service .Les résultats ont été exprimés en pourcentages ou en moyennes en fonction des variables étudiées.

V. Considérations éthiques :

Nous avons veillé au respect de la stricte confidentialité des dossiers et informations recueillis pour la réalisation de cette étude.

Fiche d'exploitation

Fiche N°:

I- CLINIQUE :

A- IDENTITE:

Nom :

Prénom :

Age :

Sexe : F M

Profession :

Téléphone

B- ANTECEDANTS:

- PERSONNELS : HTA Diabète manifestation CV tabagisme
Exposition au toxique
- FAMILIAUX : Lymphome familial Cancer Maladies auto-immunes
- Autres (à préciser) :

C- MANIFESTATIONS CLINIQUES :

- ✓ DELAI DE CONSULTATION :

SYMPTOMATOLOGIE	OUI	NON
• DYSPHONIE		
• DYSPNEE		
• DYSPHAGIE		
• ODYNOPHAGIE		
• OBSTRUCTION NASALE		
• HYPOSMIE		
• EPISTAXIS		
• HYPOACOUSIE		
• OTALGIE		
• PARALYSIE FACIALE		
• EXOPHTALMIE		
• AUTRES (à préciser)		

- ✓ SIGNES GENERAUX : perte de poids Fièvre Sueurs nocturnes

D .SITE DE L'ATTEINTE :

Anneau de Waldeyer : Nasopharynx Amygdale palatine Base
de langue

Glandes salivaires : Parotide Glande sous-maxillaire

Cavité buccale : Palais Gencive Lèvre Muqueuse jugale Mandibule

Fosses nasales et sinus

Pharynx Larynx

Thyroïde

II- EXAMENS PARACLINIQUES**A- BIOLOGIE :**

✚ NFS : Anémie leuco neutropénie thrombopénie

✚ VS : normale élevée

✚ Ionogramme : kaliémie calcémie phosphorémie uricémie

✚ Bilan hépatique: Normal cytolyse cholestase

✚ LDH : normal élevé

✚ Bilan rénal : normal IR

✚ **Betta2 microglobuline** : normale élevée

✚ EPP : normale sd inflammatoire prémonooclonal

✚ Sérologies : VHB VHC VIH TPHA/ VDRL

✚ Autre : PL Myélogramme BOM IDR à la tuberculose

B- RADIOLOGIE

✚ Scanner : CCTAP massif facial Cérébral

✚ IRM : glandes parotides

✚ Echographie : glandes sub mandibulaires abdominale

✚ Radio thorax

✚ TEP

✚ Autre : Echocœur FOGD

III- EXAMENS ANATOMOPATHOLOGIQUES

- Matériel d'étude: Cytologie Biopsie exérèse (préciser)
- Type histologique : LMNH phénotype B : LMNH phénotype T :
- Immunohistochimie :
- Biologie moléculaire :

IV- STADE ANN ARBOR

- STADE I STADE II STADE III STADE IV
 A B

V- TRAITEMENT

- ☒ Chimiothérapie : CHOP RCHOP Mini CHOP DHAP OU AUTRES (à préciser) :
- ☒ Nombre de cures :
- ☒ Radiothérapie externe

VI- EVOLUTION

- ✚ Recul : <1 an 1-2 ans 2-3 ans
- ✚ Décès : maladie toxicité du traitement autre
- ✚ Perdu de vu : avant début de TTT au cours du TTT (nombre de cures
 fin du TTT



I .EPIDEMIOLOGIE :

1.Epidémiologie descriptive :

Nous avons répertorié 28 cas de LMNH extra ganglionnaires de la sphère ORL au cours des trois dernières années (2016–2018).

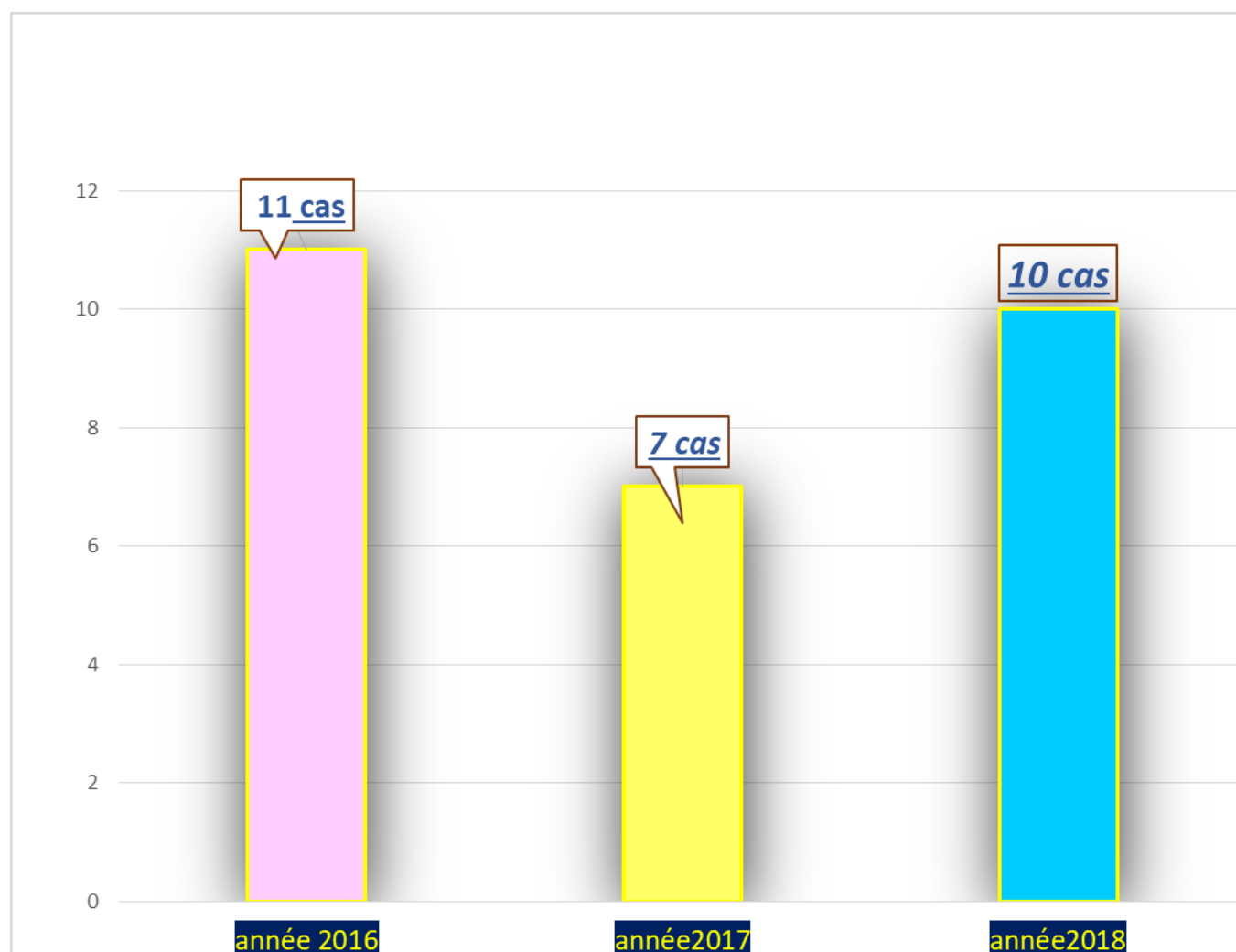


Figure 18 : la répartition des sujets atteints de LMNH selon les années

1.1. Répartition selon l'âge :

L'âge des malades variait entre 34 ans et 92 ans avec une moyenne de 60 ans.

Les décades les plus représentées étaient la 5 ème, 6 ème et 7 ème décade

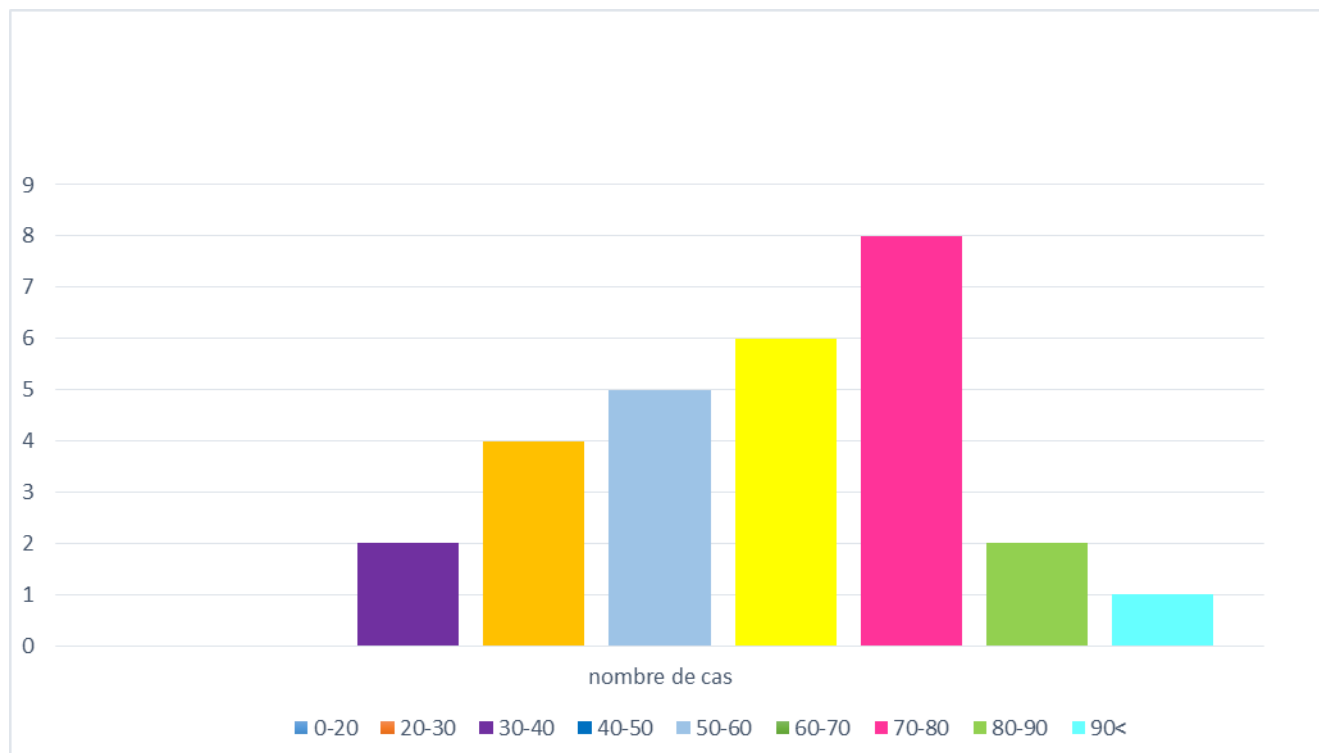


Figure 19 : la répartition des cas selon l'âge des patients.

1.2 Répartition selon le sexe :

La répartition des malades selon le sexe montrait une prédominance masculine :

20 hommes (71.42%) contre 8 femmes (28.57 %).

Le sex ratio homme/femme était de 2.49

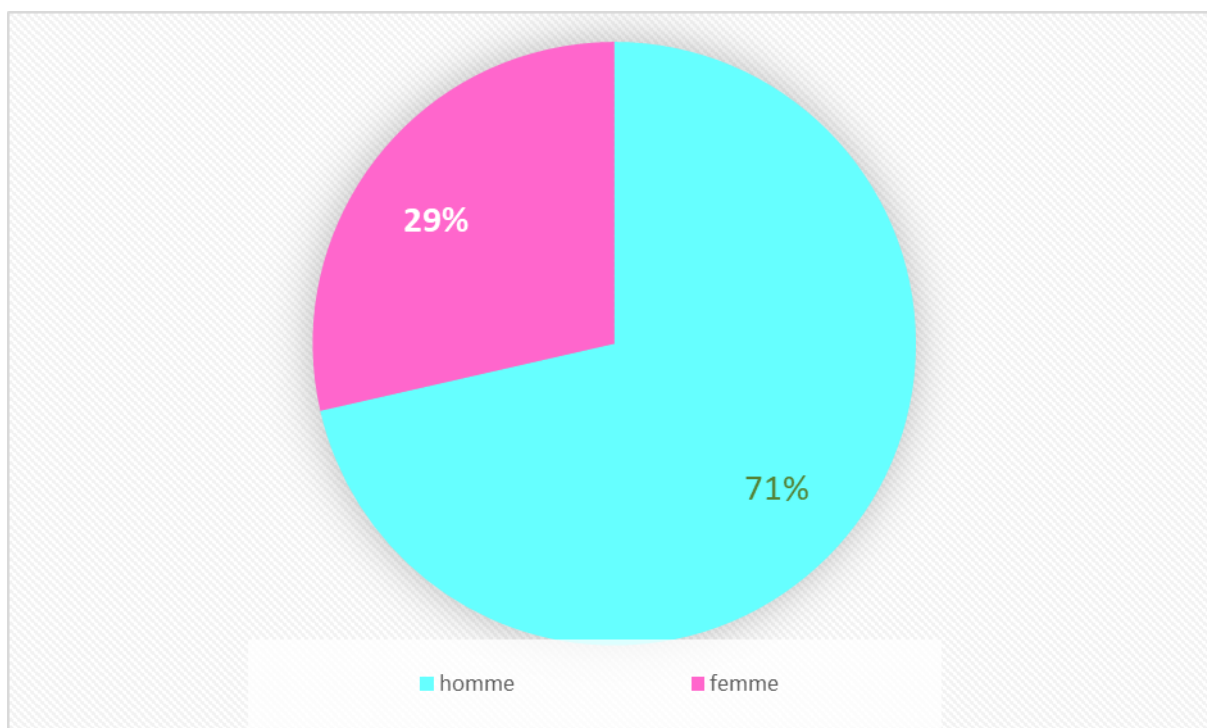


Figure 20 : la répartition des cas selon le sexe

2. Epidémiologie analytique :

2.1. Facteurs de risque :

L'étiologie des lymphomes est loin d'être cernée. En effet, quelques facteurs étaient étudiés dans notre série :

- + 10 cas de tabagisme chronique dont 3 alcoolo-tabagiques.
- + 1 cas avec notion d'exposition solaire importante (Fellah de Profession).
- + 1 cas avec une hépatite virale C.
- + 2 cas avec des antécédents de tuberculose pulmonaire.
- + 1 cas d'antécédent familial tumoral : un père suivi pour lymphome gastrique.
- + un cas avec un antécédent de gastrite à Helicobacter Pylori (HP) ;
- + un cas avec notion d'exposition au toxique : agriculteur exposé au fongicides et pesticides.
- + un cas avec une sérologie EBV positive.
- + un cas avec immunodépression suite à une infection chronique

II. DIAGNOSTIC POSITIF

1. Etude clinique :

1.1. Délai de consultation

L'ancienneté des symptômes ou Le délai entre le début des symptômes et la consultation Spécialisée variait dans notre étude entre 1 mois et 2 années. Le délai moyen étant d'environ 6 mois.

Dans notre série, Environ 49 % des malades consultaient entre 3 et 6 mois d'évolution

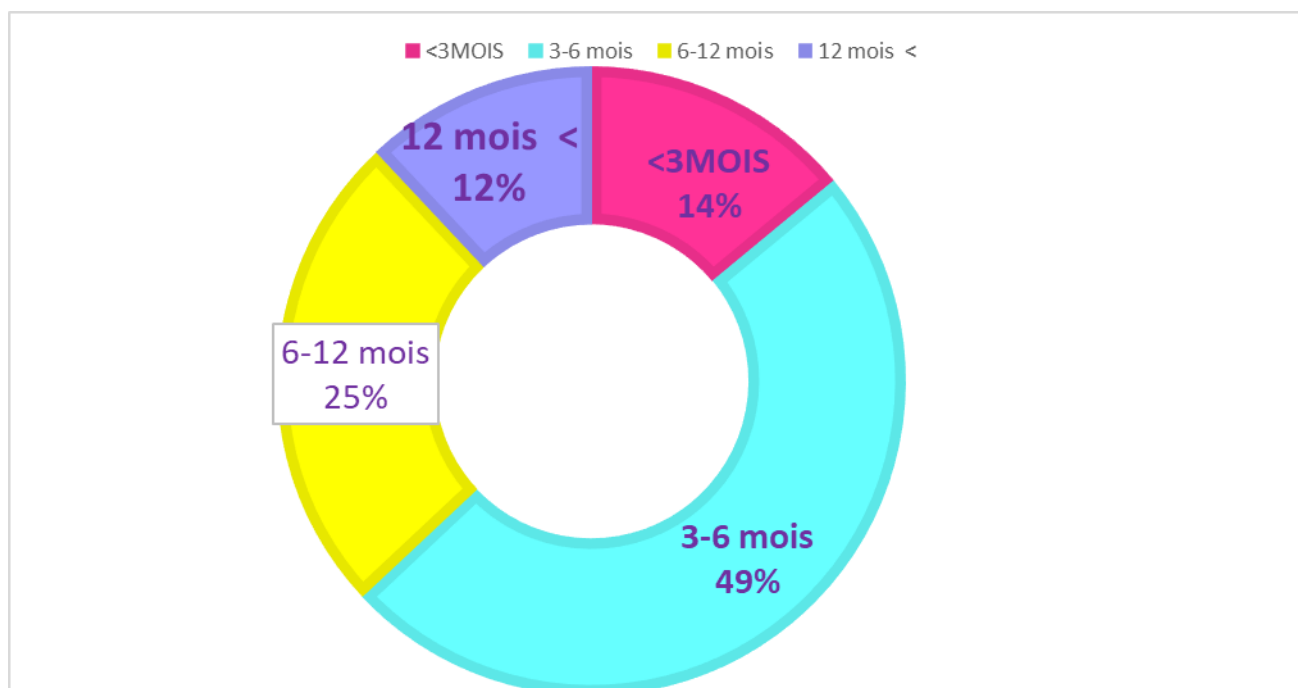


Figure 21 : la répartition des cas selon les délais de consultation

1.2. Circonstances de découverte :

a) localisation ganglionnaire :

Des adénopathies cervicales ont été le maître symptôme chez 10 patients. Dans 08 cas, elles étaient cliniquement palpables. Dans les 2 cas restants elles étaient de diagnostic radiologique.

b) localisation extra ganglionnaire :

Des LMNH ont été découverts à l'occasion des signes extra ganglionnaires de l'atteinte de la sphère ORL. L'atteinte extra-ganglionnaire concernait, dans plus de la moitié des cas l'anneau de Waldeyer (57 %), mais la maladie intéressait aussi les cavités naso-sinusiennes, les glandes salivaires, la cavité buccale et la thyroïde. La symptomatologie clinique variait en fonction du site d'atteinte. Voici un tableau démonstratif montrant les circonstances de découverte selon la localisation du LMNH :

FIGURE 22 : tableau résumant les différentes circonstances de découverte des LMNH extra -ganglionnaires de la sphère ORL dans notre série

Localisation	Nombre de cas	Circonstances de découverte
Amygdale palatine	9 cas	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Dysphagie ❖ dysphonie ❖ odynophagie
Cavum	7 cas	<ul style="list-style-type: none"> ❖ obstruction nasale ❖ épistaxis ❖ rhinolalie ❖ hypoacousie
Fosses nasales et sinus	6 cas	<ul style="list-style-type: none"> ❖ masse tumorale ❖ obstruction nasale ❖ hyposmie ❖ diplopie exophtalmie ❖ céphalées
Gencive	1 cas	<ul style="list-style-type: none"> ❖ masse tumorale ulcérée ❖ Gingivorragie
Palais	1 cas	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Ulcération du palais dur ❖ gingivorragie
parotide	1 cas	<ul style="list-style-type: none"> ❖ masse tumorale de la région parotidienne. ❖ otalgie ❖ paralysie faciale périphérique.
glande sous maxillaire	1 cas	<ul style="list-style-type: none"> ❖ tuméfaction sous maxillaire étendue à la joue. ❖ trismus
Thyroïde	2 cas	<ul style="list-style-type: none"> ❖ goitre ❖ dysphonie ❖ dysphagie et dyspnée

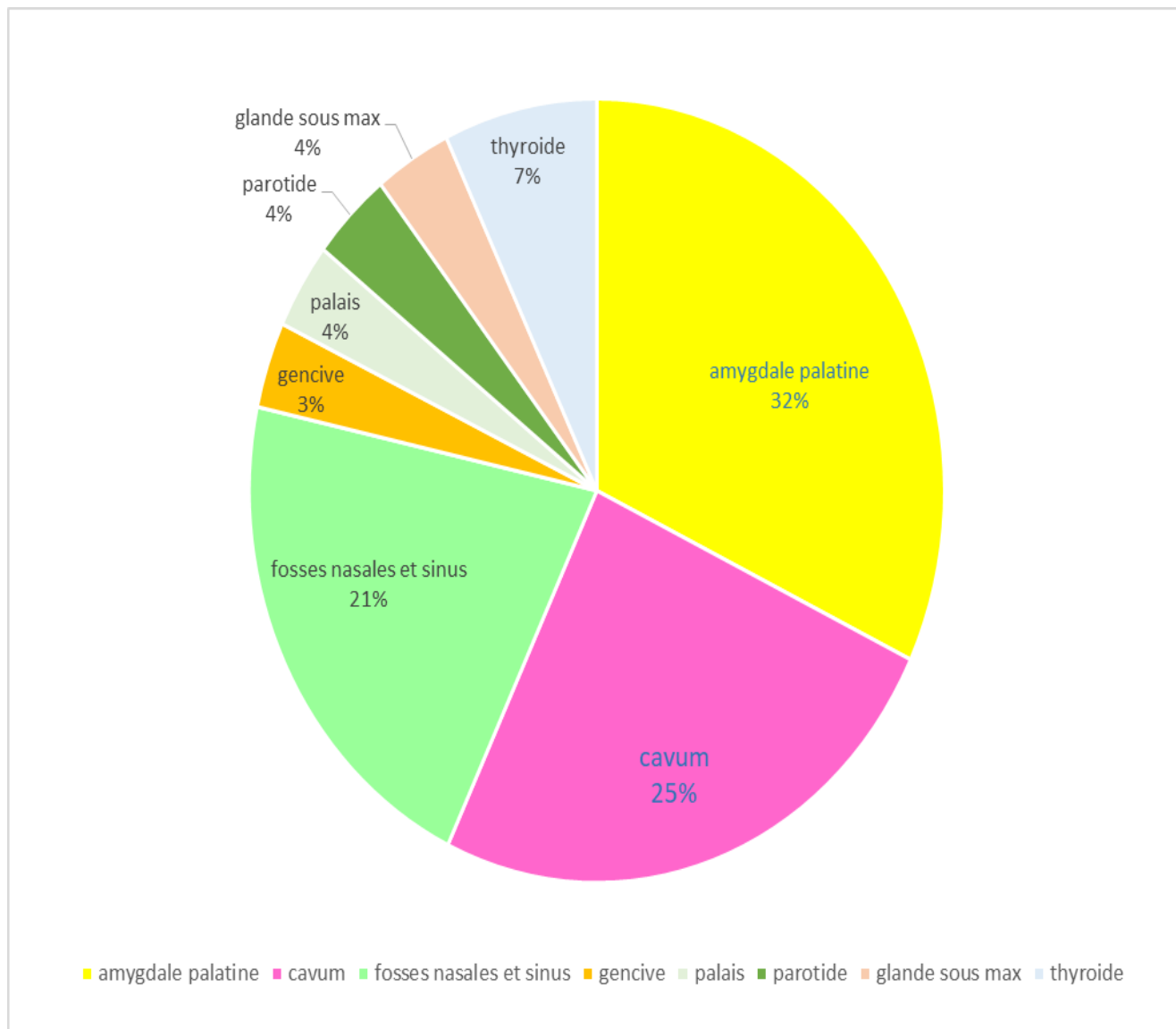


Figure 23 : la répartition des cas selon la localisation extra ganglionnaire des LMNH

1.3 Les signes généraux :

La présence de signes généraux, tels que la Fièvre inexplicquée (supérieur à 38.5 °c), sueurs nocturnes, fatigue généralisée et L'amaigrissement (10% du poids initial en six mois) témoignant de l'évolutivité de la maladie, ont été retrouvés chez 11 patients, soit 39.28% des cas.

1.4 .L'examen clinique :

L'examen clinique chez un sujet atteint de LMNH de l'amygdale, retrouvait une masse bourgeonnante au niveau de la loge amygdalienne gauche, avec une infiltration profonde, saignant au contact et indurée au toucher. Cette masse comblait presque la totalité de l'oropharynx.



Photo 1 : patient de notre série, présentant un LMNH amygdalien

- ❖ chez un autre malade atteint d'un LMNH du cavum, l'examen clinique à l'aide d'une nasofibroskopie a objectivé un processus bourgeonnant avec un bombement de la paroi postérieure du cavum.
- ❖ l'examen clinique chez une malade atteinte d'un LMNH nasosinusal retrouvait une tuméfaction de l'hémiface droite dure, inflammatoire et indolore avec un œdème palpébral diffus. la rhinoscopie antérieure montrait une masse bourgeonnante hémorragique, cachant une lésion située plus haut.



Photo 2 : patiente de notre série présentant un LMNH nasosinusal (NK nasal)

- ❖ chez un sujet atteint d'un LMNH du palais, l'examen clinique objectivait un mauvais état buccodentaire, un processus du palais dur, faisant à peu près 5 cm de grand axe, à fond ulcéré, et des contours irréguliers, entouré d'une muqueuse palatine rouge d'allure framboisée, saignant au contact.



Photo 3 : patient de notre série présentant un LMNH du palais dur

❖ Chez un autre patient atteint de LMNH de la région parotidienne, l'examen clinique a retrouvé une masse du côté gauche, immobile par rapport au plan profond, dure, indolore, sans signes inflammatoires, mesurant 5/7cm, avec une limitation de l'ouverture buccale à 2 doigt, avec une paralysie faciale homolatérale. L'examen endobuccal a montré une voussure latéropharyngée gauche.



Photo 4 : patient de notre série ayant un LMNH parotidien

- ❖ Chez une malade atteinte de LMNH de la thyroïde, l'examen clinique retrouvait une patiente dysphonique avec un volumineux goitre multinodulaire hétérogène, faisant 9cm de grand axe, avec une peau, en regard, inflammée. Des adénopathies jugulocarotidiennes bilatérales ont été palpées.



Photo 5 : patiente de notre série ayant un LMNH de la thyroïde

2. Etude paraclinique :

2.1. Bilan biologique :

Le bilan biologique, effectué systématiquement chez tous les patients, comportait une numération formule sanguine (NFS), une vitesse de sédimentation (VS), un ionogramme sanguin, un bilan hépatique et rénal, un dosage de la lactico-déshydrogénase (LDH), une Bêta2 microglobulinémie, une électrophorèse des protéines du sang, ainsi qu'une sérologie VIH, Syphilis, des hépatites B et C et 3 BK crachats.

Voici un tableau montrant les différentes anomalies biologiques rencontrées dans notre série :

Anomalies biologiques	Nombre de cas	Fréquence (%)
*Hémogramme :		
– Anémie	6	21.42%
– Pancytopenie	4	14.28%
*Vitesse de sédimentation accélérée	5	17.85%
*Ionogramme perturbé	3	13.8 %
*Bilan hépatique perturbé	3	10%
*Bilan rénal perturbé	4	14.28%
*LDH élevée	12	42.85%
*Bêta2 microglobuline élevée	14	50%
*EPP : hypergammaglobulinemie	4	14.28%
*Hépatite C	1	3.75%

2.2. HISTOLOGIE :

a) Matériel d'étude :

- L'histologie a été précisée chez tous les patients de notre série, et les différents types de biopsies réalisées étaient :
 - ❖ Biopsie amygdalienne chez 8 cas
 - ❖ Biopsie du cavum chez 7 cas
 - ❖ Biopsie des fosses nasales et sinus chez 6 cas
 - ❖ Biopsie de la cavité buccale chez 2 cas.
- L'étude anatomo-pathologique a été faite sur une pièce opératoire d'exérèse Chirurgicale, cela concernait :
 - ✓ Une amygdalectomie chez un seul cas.
 - ✓ Une parotidectomie exofaciale gauche chez un cas.
 - ✓ Une thyroïdectomie totale chez 2 cas.
 - ✓ Une sous-maxillectomie droite chez un cas.

b) Profil anatomopathologique :

Dans tous les cas documentés, l'étude immunohistochimique était réalisée, et ce à l'aide d'un panel d'anticorps incluant :

- ❖ CD20, CD5, CD10, BCL-2 et BCL-6 pour les LNH type B ;
- ❖ CD3, CD5, CD30, CD56, Granzyme B pour les LNH de type T ;
- ❖ Ki-67+ marqueur de prolifération tumorale.

Selon la classification de l'OMS, nos patients étaient répartis selon les phénotypes histologiques suivants :

- ✚ Les **LNH de type B** étaient les plus fréquents et concernaient 25 malades, soit 89.28% des cas.
- ✚ Les **LNH de type T** concernaient 3 malades, soit 10.71 % des cas.

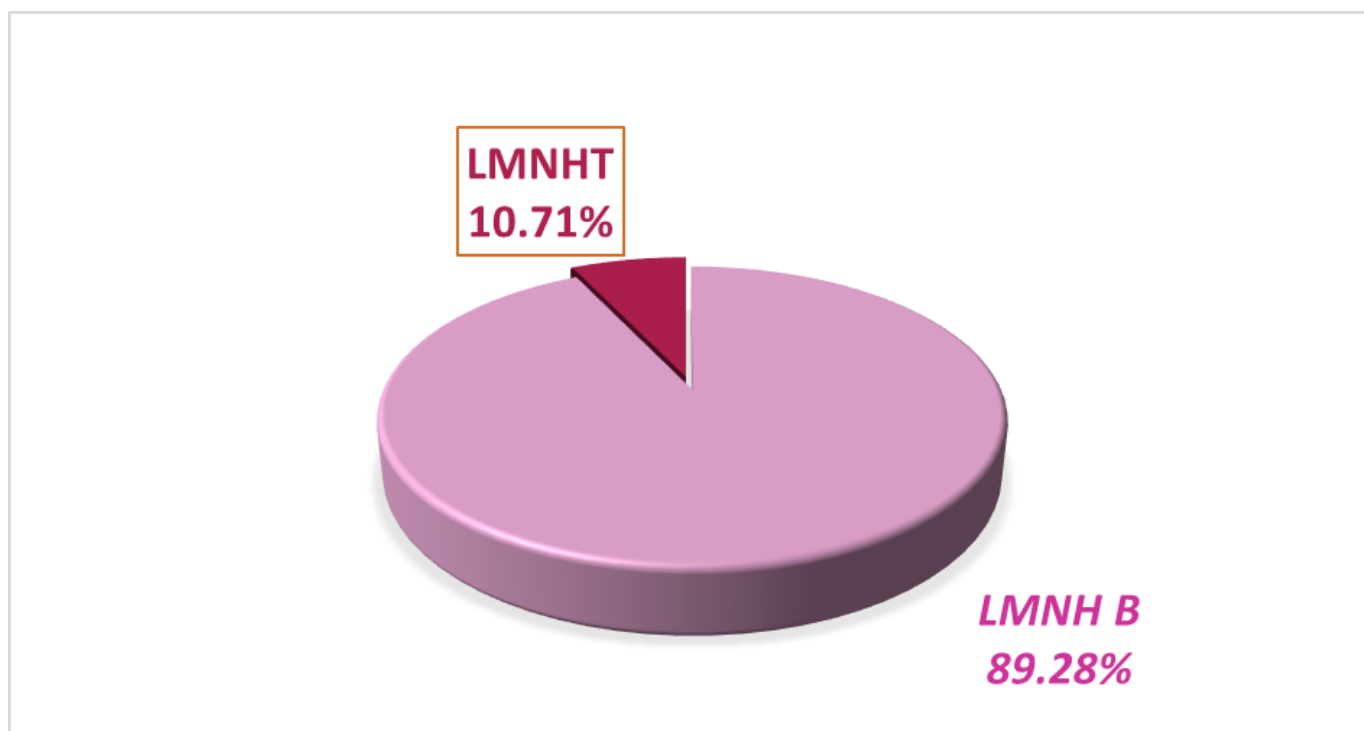


Figure 24 : la répartition des cas selon le phénotype histologique

✚ Le type histologique fréquemment retrouvé était le LNH diffus à grandes cellules Phénotype B (LDGB) chez 19 malades (67.85%).

Les autres lymphomes de type B rencontrés étaient :

✚ Le lymphome lymphocytaire de bas grade indolent chez 1 cas (3.57%) ;

✚ Le lymphome du manteau dans sa forme blastoïde chez 4 cas (14.28%)

✚ Le lymphome de Burkitt chez un cas (3.57%).

✚ Les lymphomes de type T rencontrés étaient :

✚ Le lymphome T/NK nasal : 3 cas (10.71 %).

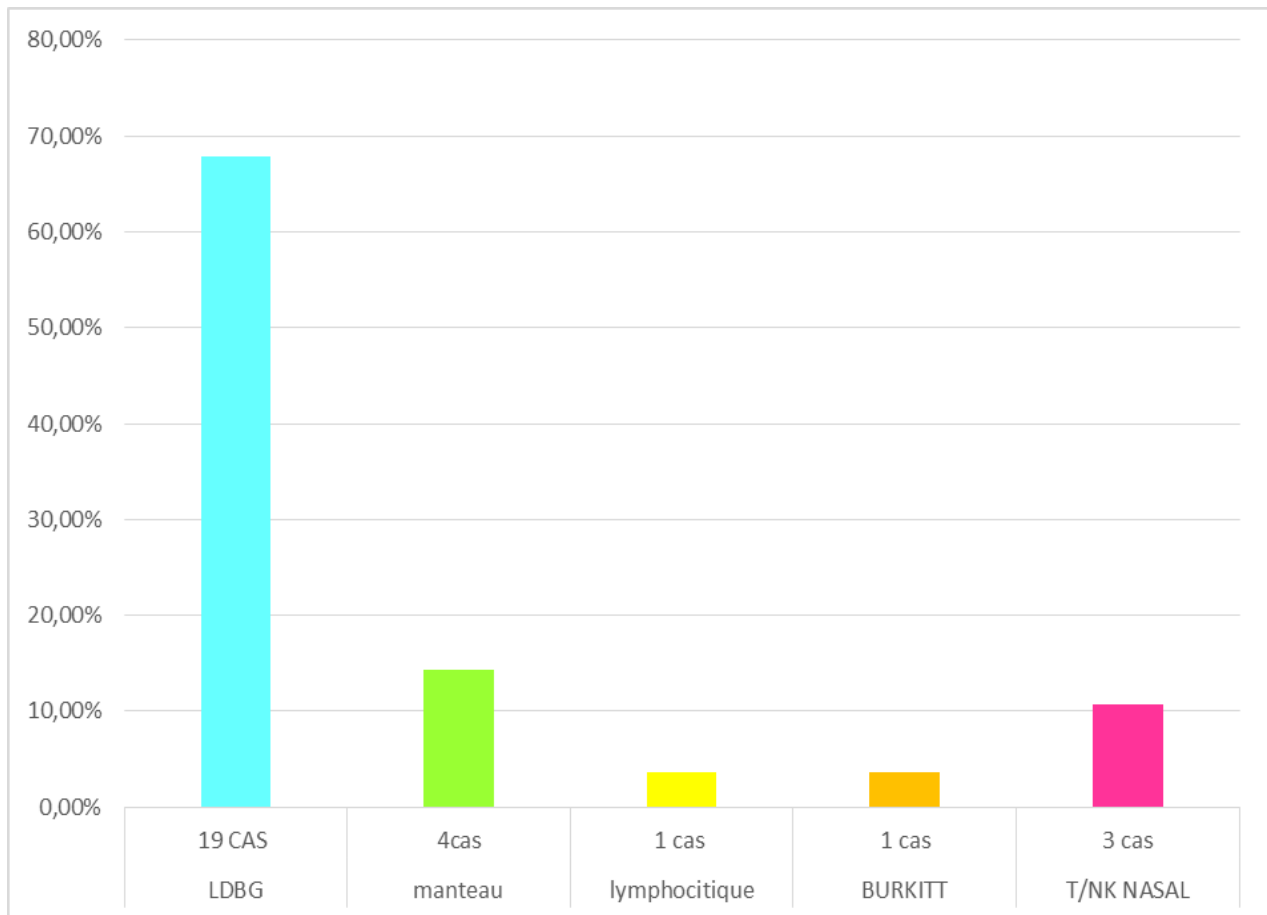


Figure 25 : la répartition des cas de notre série selon le type histologique

III. BILAN D'EXTENSION :

Le bilan d'extension de la maladie comportait un examen clinique complet et des examens paracliniques : d'imagerie et de biologie.

1. Bilan biologique :

Voici un tableau montrant les différentes anomalies biologiques rencontrées dans notre série :

Anomalies biologiques	Nombre de cas	Fréquence (%)
*Hémogramme :		
– Anémie	6	21.42%
– Pancytopénie	4	14.28%
*Vitesse de sédimentation accélérée	5	17.85%
*Ionogramme perturbé	3	13.8 %
*Bilan hépatique perturbé	3	10%
*Bilan rénal perturbé	4	14.28%
*LDH élevée	12	42.85%
*Bêta2 microglobuline élevée	14	50%
*EPP : hypergammaglobulinémie	4	14.28%
*Hépatite C	1	3.75%

✚ 4 patients ont subi une biopsie ostéomédullaire (BOM) et aucun d'entre eux ne présentait d'envahissement médullaire.

✚ Une PL (ponction lombaire) thérapeutique a été pratiquée chez 18 patients, et revenue positive dans un cas.

2. Bilan radiologique et investigations exploratrices :

Les examens radiologiques réalisés chez nos patients étaient les suivants :

- + Scanner cranio- cervico-thoraco-abdomino-pelvien (CCTAP) chez tous patients
- + Scanner du massif facial chez 10 patients ;
- + Echographie abdominale chez 2 patients,
- + IRM de la glande parotide chez 1 patient.
- + Scanner cérébral chez 6 patients.
- + Echographie de la glande sous-maxillaire chez 1 patient.
- + Radiographie du poumon chez 26 patients.
- + Une fibroscopie oeso-gastroduodénale a été réalisée chez 2 patients.
- + la tomographie à émission de positrons(TEP) a été réalisée chez 5 patients dans le Cadre de bilan d'extension et d'évolutivité de la maladie.

3. Résultats :

a) Extension locorégionale :

Une lyse osseuse a été retrouvée sur le scanner chez quatre patients, parmi eux :

- + Dans un premier cas, il s'agissait d'un LDGB localisé au sinus Maxillaire gauche et réalisant une lyse du palais osseux et de l'arcade dentaire supérieure gauche, ainsi qu'une destruction de l'os Vomer.
- + Dans un deuxième cas, il s'agissait d'un LMNH de type NK/T sino - nasal localisé au niveau du sinus maxillaire droit et réalisant une Ostéolyse au niveau de la cavité orbitaire droite, de l'os malaire et de lame Criblée.

b) Extension à distance :

- ✚ Une extension endocrânienne était notée chez une patiente atteinte d'un LMNH amygdalien gauche, où la localisation concomitante était cérébrale.
- ✚ Chez deux malades atteints d'un LMNH du cavum, le bilan d'extension Radiologique a révélé une seconde localisation:
 - Gastrique chez le premier malade
 - pulmonaire chez le deuxième.
- ✚ Chez un autre cas ayant un LMNH du sinus maxillaire gauche, le Scanner CCTAP a révélé une image pulmonaire suspecte, vu le contexte.

IV. Classification : Stades d'ANN ARBOR

Au terme de ce bilan ; le stade Ann Arbor a été déterminé chez tous les Patients .Il s'agissait soit de stades localisés de la maladie (I ; II), soit des stades Disséminés (III ; IV). Stade I E : 7 cas (25%), stade II E : 7 cas (25%), stade III E : 1 cas (3.57%), stade IV : 13 cas (46.42%).

Le score Index Pronostic International (IPI) a été calculé pour chaque patient. Celui-ci était calculé à partir de 5 facteurs : l'âge (supérieur à 60 ans), le stade clinique (III/IV), l'index de performance (supérieur ou égal à 2), l'élévation du taux de LDH et l'atteinte d'au moins 2 sites extra nodaux.

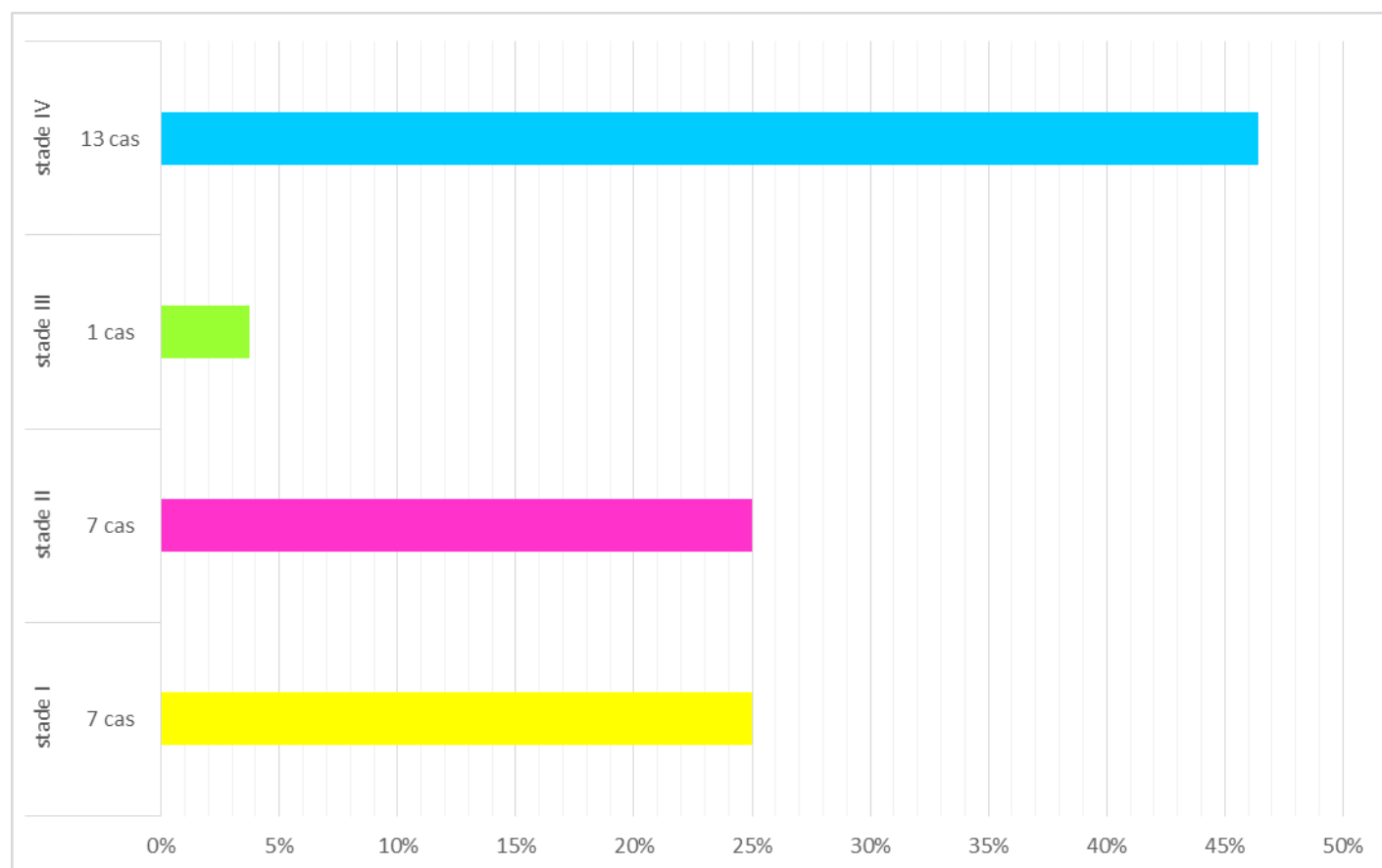


FIGURE 26 : la répartition des LMNH selon la classification d'Ann Arbor.

V. TRAITEMENT :

- ✚ Tous les patients de notre série ont bénéficié d'un traitement, Sauf un seul cas qui a refusé le traitement dès le début.

A) Moyens thérapeutiques :

1. Chirurgie :

Le traitement chirurgical a intéressé 5 patients de notre série ; il s'agissait de:

- ✚ amygdalectomie bilatérale chez 1 cas
- ✚ Une sous maxillectomie dans 1 cas
- ✚ Une thyroïdectomie totale dans 2 cas
- ✚ Une parotidectomie avec préservation du facial dans 1 cas.

2. Chimiothérapie :

La chimiothérapie était le protocole de référence dans notre série. Le nombre de Cures variait selon les stades localisés entre 4 et 6 cures, et les Stades avancés entre 6 et 8 cures.

3. Immunothérapie :

L'immunothérapie a été utilisée chez 17 cas. Le produit utilisé était le Rituximab, souvent associé au protocole CHOP ou mini -CHOP.

4. Radiothérapie :

La radiothérapie a été utilisée chez un seul malade ayant un LMNH T type NK nasal. La radiothérapie externe a été précédée par 6 cures de CHOEP.

VI. Résultats thérapeutiques :

Le suivi était clinique, biologique et radiologique. La durée de suivi variait de 2 à 26 mois avec une moyenne de 13.6 mois .Parmi les 28 patients atteints de LNH colligés au service, seuls 17 malades ; soit 60,71 % sont évaluables sur le plan thérapeutique. Pour l'évaluation thérapeutique, nous n'avons retenu que les malades ayant bénéficié d'au moins de deux cures de chimiothérapie. Les 11 cas restants ; soit 39,28 % ; n'ont pas été retenus sur le plan thérapeutique pour plusieurs raisons : 4 sont PDV, 2 sont décédés au cours du traitement, une était désireuse du suivi à Rabat, un patient a refusé le traitement et 3 cas sont en cours d'évaluation.

1. Rémission complète (RC) :

Parmi les cas évaluables sur le plan thérapeutique, la rémission complète a été obtenue chez **8 patients**.

2. Rémission partielle (RP) :

La rémission partielle a été obtenue chez **4 patients**.

3. Echec thérapeutique :

L'échec thérapeutique a été observé chez **5 malades**.

Le tableau suivant illustre les différents résultats thérapeutiques, obtenus pendant notre période d'étude.

Récapitulatif des cas de notre série

Cas	Age	Site	Type histologique	Délai de DC	Stade Ann Arbor	Traitement	Evolution
1.	40 ans	Amygdale	LDBG	4 mois	II A	4 RCHOP	RC
2.	83 ans	Amygdale	LDBG	5 mois	II A	5 cures de COP, puis R mini CHOP	Réfractaire , 2ème cure de de RminiCHOP
3.	45 ans	Amygdale	LDBG	6 mois	II, IPI à 0	CHOP	PDV après 2 cures
4.	73 ans	amygdale	LDBG	4 mois	II A	8 cures de RCHOP	RC
5.	74 ANS	Amygdale +, cérébral	LDBG	2 mois	IV, IPI à 3	2 cures de RminiCHOP	Neutropénie fébrile post chimio, DCD suite à un choc septique
6.	42 ans	Amygdale	LDBG	2 mois	IV	8 cures de RCHOP	RC
7.	50ans	Amygdale	Lymphome du manteau	5 mois	IV	6 cures de RDHAP puis 2 cures RCHOP	Réfractaire RGEMOX
8.	65 ans	Amygdale	Lymphome du manteau dans sa variété blastoïde	1 an	III	5 cures de RCHOP puis 3 cures de RDHAP	RC
9.	67 ans	Amygdale	Lymphome du manteau	2 ans	IV	6 R-CHOP	Réponse Partielle
10.	63 ans	Cavum	LDBG	6 mois	II A	8 cures de RCHOP, puis RDHAOX, puis RESHAP	Réfractaire (3ème cure de RESHAP)
11.	77 ans	Cavum	LDBG	7 mois	I	8 cures de RminiCHOP	Réponse partielle (RP) (.
12.	61 ans	Cavum	LDBG	1 mois	IV	4 RCHOP	PDV
13.	63 ANS	Cavum	LDBG	2 MOIS	IV B	1 cure RCHOP	DCD en réa (dyspnée laryngée)
14.	55 ans	cavum	LDBG	3 mois	I	4 cures de RCHOP (rép à 48 %), puis 4 cures de RESHAP	RC
15.	75 ans	Cavum et gastrique	Lymphome du manteau	9 mois	IV B	8 cures de RCHOP	RP estimée à 54 %
16.	76 ans	Cavum, et pulmonaire	LDBG	6 mois	IV B	8 cures de RminiCHOP	RC
17.	73 ans	Sinus maxillaire gauche	LDBG	6 mois	IV B	8 cures de RCHOP puis 4 cures de RDHAOX	RÉFRACTAIRE à 36% (malade non coopérant)
18.	80 ans	Sinus maxillaire	LDBG	6 mois	IV	Refus du TRT	Refus du traitement
19.	56 ANS	Sinus maxillaire et FN	LDBG	5 mois	IB	7 cures de RCHOP	Réponse estimée à 74 %
20.	48 ans	Fosses nasales	NK angiocentrique	3 mois	II	6 cures de CHOEP	Adressé en radiothérapie
21.	40 ans	FN et sinus max	NK nasal	3 mois	I, IPI à 0	Protocole CHVP	Malade désireuse de suivie à rabat
22.	34 Ans	FN gauche	NK nasal	2 mois	I	4 cures de CHOEP	En cours de réévaluation
23.	41 ans	Gencive supérieure	LDBG	4 mois	I	4 cures de CHOP	RC , sous surveillance
24.	39 ans	Glande sous max	Lymphome de Burkitt	5 mois	I	COP, puis RCOPADEM2 puis CYM2	En cours de réévaluation
25.	70 ans	Parotide	LDBG	6 mois	IV	4 cures de RminiCHOP, puis 2 cures de RDHAP	PDV
26.	92 ans	Thyroïde	Lymphome lymphocytaire	5 mois	IV	8 cures de mini COP	RC
27.	70 ans	Thyroïde	LDBG	1 an	IV	3 cures de RminiCHOP	PDV
28.	65 ans	Palais	LDBG	8 mois	II	2 cures de R-CHOP	En cours d'évaluation

Au terme de notre étude, nous récapitulons :

- La prédominance masculine des cas.
- Le site d'atteinte extra ganglionnaire concernait majoritairement l'anneau de Waldeyer.
- Le LDBG est le type histologique le plus fréquent
- La chimiothérapie est la pierre angulaire du traitement, et le protocole le plus utilisé était le CHOP.
- Plusieurs facteurs étaient associés à une tendance à une meilleure survie : âge, sexe masculin, score IPI inférieur à 2, type histologique B diffus à grandes cellules .Le taux de survie chez les patients présentant une tumeur localisée (stades IE ou IV avec localisation unique au massif facial) était de 82 % à 12 mois et 70 % à 28 mois. Il existait une différence significative en termes de survie globale entre les stades localisés (IE) et avancés, IIIE et IV).



Discussion

I. Epidémiologie

1. Epidémiologie descriptive

1.1. Incidence et Fréquence :

- ✚ L'incidence des LMNH est en constante augmentation dans le monde entier depuis les trois dernières décennies. Elle est de l'ordre de 3 à 4 % par an. Le LMNH est un des cancers pour lequel le taux d'accroissement est le plus important, après les mélanomes et les cancers prostatiques. [1,21 ; 26 ; 28]
- ✚ La fréquence relative est, selon les registres de cancer mis en place dans les pays développés, de 12 à 15 cas pour 100.000 habitants avec une augmentation de 5 à 10 %/ an. Le lymphome est le 5ème cancer par ordre de fréquence chez les hommes aux Etats-Unis et Le 6ème en France. L'incidence de chaque type de lymphome peut varier mais de façon minime d'un pays à l'autre. [21 ; 26 ; 31]
- ✚ En France, selon les statistiques, le lymphome est le 6^e cancer le plus fréquent. Il représente 3,6 % de la totalité des cancers avec près de 11 000 nouveaux cas chaque année (avec 4 500 décès par an). (Drouet. F) (22).
- ✚ Au Maroc, nous ne disposons pas de registres nationaux du cancer pour établir des études statistiques précises, mais selon le registre des cancers de la région du Grand Casablanca en 2004, les LNH ont représenté le troisième cancer de l'homme avec une incidence de 6,1 pour 100 000 habitants [23].
- ✚ Les LNH représentent 85 % des lymphomes, les 15 % restant étant représentés par la maladie de Hodgkin [2,21 ; 25 ; 29].
- ✚ Tandis que les localisations extra-ganglionnaires sont exceptionnelles dans la maladie de Hodgkin (1%), leur prévalence dans les LNH est estimée à près de 25 % des cas [21 ; 25 ; 29]
- ✚ Les localisations ORL des lymphomes non hodgkiniens constituent le deuxième site d'atteinte extra-ganglionnaire après le tube digestif. Ils représentent plus

du tiers des lymphomes extra-ganglionnaires avec une prévalence de 20 % à 50 % des cas selon les études [1,2, 26 ; 27 ; 29].

- ✚ Par ailleurs, parmi l'ensemble des cancers de la tête et du cou, les LNH viennent en seconde position après les carcinomes épidermoïdes [26, 29,33].
- ✚ Dans notre étude, nous avons rapporté 28 cas de LMNH extra ganglionnaires de la sphère ORL sur les 3 dernières années (2016-2018), au service d'ORL à l'hôpital universitaire CHU Hassan 2 de Fès.

1.2. Âge

- ✚ Les LMNH peuvent s'observer à tout âge mais l'âge médian de survenue se situe vers 55ans [29 , 21, 34].
- ✚ Les LMNH extra ganglionnaires de la tête et du cou surviennent typiquement entre 50 et 60 ans [29 ; 34 ; 22]

Dans notre étude, les décades les plus atteintes étaient la cinquième, sixième et septième décade. L'âge médian est de 60 ans, avec des âges variant entre 34 et 92 ans.

- ✚ L'incidence des LMNH augmente régulièrement avec l'âge et chez les patients âgés, ils apparaissent relativement plus fréquents que les carcinomes [31,34].

Chez l'enfant, les lymphomes sont le troisième cancer le plus fréquent, représentant environ 10% de toutes les tumeurs solides. L'incidence des lymphomes dans la population pédiatrique varie géographiquement. Ils représentent 50% des cancers de l'enfant en Afrique équatoriale à cause de la très forte incidence des lymphomes de Burkitt dans cette région du monde. Dans les zones non endémiques du monde, les lymphomes de la tête et du cou sont relativement rares chez les enfants, correspondant à environ 10% des lymphomes chez l'enfant [32 ; 35].

1.3 Sexe

Auteurs	Pays	Homme	Femme
Hung-Sheng Chi [34]	Taiïwan	57%	43%
Picard [35]	France	58.2%	41.8%
Horsman JM [36]	Iran	70.3%	29.7%
Notre série	Maroc	71.42%	28.57%

Figure 28: Comparaison de la répartition des LNH selon le sexe dans la littérature et notre série

Plusieurs auteurs ont objectivé que l'homme est plus touché par les LNH que la femme [34, 35,36].

Dans les LMNH extra ganglionnaires de la tête et du cou, il existe là aussi une prédominance masculine excepté pour les localisations thyroïdiennes et au niveau des glandes salivaires où la femme est plus touchée que l'homme [25 ; 28 ; 35]

Dans notre série, le sexe masculin était plus touché avec une fréquence de 71.42% contre 28.57 % chez le sexe féminin avec soit un sexe ratio H/F de 2.49.

1.4 .Site de l'atteinte primitive :

Les lymphomes de l'anneau de Waldeyer sont pratiquement toujours des LNH. Les LNH primitifs de l'anneau de Waldeyer représentent environ 10% de tous les LNH [1, 2, 30, 34,36].

Plus de la moitié des LMNH extra ganglionnaires ORL siègent au niveau de l'anneau de Waldeyer. Ils sont localisés, par ordre de fréquence décroissante [1, 2,30,34,35,36] :

✚ À l'amygdale palatine (de 30 à 65%).

✚ Au nasopharynx (de 25 à 35%).

✚ À l'amygdale linguale (de 3 à10%).

Dans **notre étude**, seize patients sur 28 cas présentent une atteinte au niveau de l'anneau De Waldeyer (57% des cas) :

✚ L'amygdale palatine est impliquée dans neuf cas (32%).

✚ Le Cavum est atteint dans sept cas (25%).

Les lymphomes représentent 14% des cancers nasosinusiens [31 ; 34,36]. Dans notre étude nous rapportons 6 cas de LMNH des fosses nasales et des sinus (21%).

Les lymphomes représentent 2 à 5% des tumeurs des glandes salivaires. La parotide est intéressée dans 70% des cas, la glande sous maxillaire dans 25% des cas et les glandes salivaires accessoires dans 5% des cas [31, 34,36]. Dans notre étude, deux patients sont atteints de LMNH des glandes salivaires. Dans 1 cas, l'atteinte concerne la glande parotide gauche, dans le cas restant il s'agit d'une atteinte de la glande sous Maxillaire droite.

Les LMNH de la cavité buccale sont rares et comptent pour 3,5% des cancers à ce niveau [1,2 ;37,38]. Dans notre étude, nous avons retrouvé 2 cas de LMNH

localisés à la cavité buccale. Dans le premier cas il s'agissait d'une atteinte de la gencive, le cas restant intéressait le plai dur.

L'atteinte laryngée est peu rapportée dans la littérature, elle représente moins de 1% des cancers laryngés [39 ; 40 ; 44]. Dans notre étude, nous n'avons rapporté aucune localisation laryngée.

Au niveau de la glande Thyroïde, le LMNH primitif constitue une entité anatomo-clinique rare. Il ne représente que 1 à 8 % des tumeurs malignes de cette glande et moins de 5% des lymphomes extra ganglionnaires [41 ; 42 ; 33]. Dans notre étude, nous avons rapporté deux cas de LMNH thyroïdien.

1.5. Types histologiques :

Le diagnostic histologique repose sur différents critères morphologiques Immunohistochimique, génétiques et clinico-biologiques.

Selon Koichi Ohshima [43], parmi les 1403 cas de LNH qui ont été reclassés dans 9 études en Western countries, 88% des cas étaient des lymphomes de type B et 12% de type T.

Dans une autre étude de F. Drouet et al. [22], les lymphomes B ont représenté 85 % et les lymphomes T ont présenté 15 %.

Dans **notre série**, les LNH de type B étaient les plus fréquents, avec un pourcentage de 89.28 %, suivis des lymphomes T avec un pourcentage de 10.71%. Le LMNH à grandes cellules B est le plus fréquent des LMNH, représentant environ 35% des cas [43, 44, 31,45]

Dans **notre étude**, le LDGB était le type histologique le plus fréquemment retrouvé. Nous avons reporté 19 cas de LDGB soit 67.85% des cas étudiés.

Les lymphomes folliculaires sont le deuxième lymphome par ordre de fréquence (20 à 25%) [43, 44, 31,45] .Dans notre étude nous n'avons rapporté aucun cas de lymphome folliculaire.

Les lymphomes lymphocytiques représentent 8% des LMNH [43, 44, 31,45] .Nous avons rapporté 1 cas dans notre étude (3.57%).

Les lymphomes du manteau représentent 6% des LMNH [43, 44, 31,45] .Nous avons rapporté 4 cas dans notre étude (14,28%).

Le lymphome de Burkitt est fréquent chez l'enfant, représentant la moitié des cas de LMNH, alors que sa survenue chez l'adulte est rare moins de 1% des cas [43, 44, 31,45] .1 cas dans notre étude a été rapporté.

Les lymphomes T/NK de type sino nasal surviennent dans toutes les régions du monde. Cependant ils sont beaucoup plus fréquents chez les personnes originaires d'Asie du sud-est (Japon, Taiwan, Chine, Corée, Thaïlande, Hong Kong), d'Amérique centrale (Guatemala et Mexique) et d'Amérique du Sud (Pérou et Brésil) où il peut représenter jusqu'à 6 à 7% de tous les LMNH [1, 2,43, 44,45].Ce type de lymphome est rare en Europe et aux Etats-Unis [1, 22, 43,44 ,46]. Dans notre étude, nous avons retrouvé 3 cas de lymphome T/NK de type sino nasal (10,71%) .

2. épidémiologie analytique

+ Facteurs de risque :

L'étiologie des lymphomes non hodgkiniens est loin d'être cernée. Cependant quelques facteurs de risque peuvent être notés :

a) LMNH & virus :

Le virus Epstein-Barr est largement démontré dans la survenue du lymphome de Burkitt et des lymphomes NK [46,47,48] .Dans notre série, nous avons trouvé un seul patient avec une sérologie EBV positive.

Les lymphomes non hodgkiniens sont devenus un des plus fréquents modes d'entrée dans le SIDA maladie chez les patients ayant une sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) positive [31, 33, 48,49]. Actuellement le risque de développer un lymphome chez les individus infectés par le VIH est 165 à 191 fois plus élevé, suivant les équipes, que chez une population de référence du même âge [33, 49,48] .Si bien qu'une sérologie VIH est effectuée dès qu'un lymphome est diagnostiqué.

Le VIH-1 est incriminé dans le lymphome folliculaire et les lymphomes B diffus à grandes cellules [1, 33, 49,48] .Dans notre série, la sérologie HIV a été demandée chez tous les malades. Elle était négative dans tous les cas.

De nombreuses études épidémiologiques ont étudié l'association entre la survenue de lymphomes non hodgkiniens et l'infection par le virus de l'hépatite C. Plusieurs auteurs dont Martyak et al. [49] et Ramos et al. [50] ont objectivé une prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C comprise entre 10 % et 40 % parmi les patients atteints de LNH contre 1 % à 7 % chez la population témoin. Dans notre série, la sérologie VHC était positive chez un seul cas.

b) LMNH & bactérie :

Il est démontré que l'infection par *Helicobacter Pylori (HP)* est un facteur prédisposant important au lymphome gastrique du MALT [51,52]. En effet, l'infection à HP est présente dans 80 % des cas et son éradication aboutit dans 75 % des cas à la régression des lésions tumorales et de la prolifération clonale dans les stades les plus localisés, même si en général, il persiste des cellules monoclonales après traitement anti-Helicobacter [51,52]. Dans notre série, nous avons retrouvé un cas avec un antécédent de gastrite à Helicobacter Pylori (HP).

c) LMNH & maladies associées :

Les états de déficits immunitaires congénitaux (syndrome de Wiskott-Aldrich, ataxie-télangiectasie, syndrome de Chediak-Higashi, déficit immunitaire combiné sévère et syndrome de lymphoprolifération lié au chromosome X) ou acquis, favorisent la survenue de syndromes lymphoprolifératifs, en majorité de phénotype B et surtout associé à l'EBV. [33, 46,47, 48,].

La survenue d'une tuberculose, quel que soit son site, lors du traitement d'une hémopathie, n'est pas rare, souvent par réactivation. Cependant, la survenue d'un lymphome semble pouvoir aussi être attribuée à une inflammation chronique, comme lors d'une tuberculose non traitée. Quelques cas de lymphome de type MALT (Mucosal Associated Lymphoid Tissue) et de maladie de Hodgkin associés à une tuberculose ou à une infection à mycobactérie atypique ont également été rapportés [53, 33,46].

Deux cas avec des antécédents de tuberculose pulmonaire ont été rapportés dans notre Série.

Cho JH et al. [54] ont constaté que la thyroïdite de Hashimoto semble prédisposer aux lymphomes lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) plutôt qu'aux autres types histologiques de lymphomes : 92 % des lymphomes de MALT avaient un antécédent de thyroïdite d'Hashimoto contre seulement 40 % pour les autres types histologiques [54,61] .Dans notre étude, les cas de LNH thyroïdien n'avaient pas d'antécédent de thyroïdite de Hashimoto.

L'incidence des lymphomes des glandes salivaires est plus élevée chez les patients atteints de la maladie de Gougerot-Sjögren .Ce risque est majoré par l'utilisation de thérapeutiques immunosuppressives [55, 59,60].

d) LMNH & environnement :

d1) Expositions professionnelles :

De nombreuses études liées à des expositions professionnelles ont été publiées [33,56, 58,59]. Elles ont essentiellement porté sur le risque lié aux activités agricoles, tout particulièrement à l'exposition aux pesticides et aux produits dérivés de l'activité pétrochimique.

De même, l'exposition aux fongicides et aux pesticides fumigènes est associée à un risque plus élevé de développer un lymphome. [56, 58,59].

Dans notre série, nous rapportons un cas avec une notion d'exposition au toxique : agriculteur exposé au fongicides et pesticides.

d2) Exposition solaire

Plusieurs publications récentes suggèrent que l'exposition aux rayonnements solaires peut, par des altérations du système immunitaire qu'elle induit, représenter un facteur de risque pour la survenue d'un LNH. Elle a été évoquée du fait de la correspondance géographique des zones où l'on observe une augmentation des LNH

et du mélanome malin. Plusieurs études ont ainsi démontré un lien, mais relativement faible entre l'exposition solaire et la survenue des LNH [56,57, 60].

Dans notre série, une exposition solaire importante a été présente chez un malade.

d3) tabac

Si le tabac est associé à de nombreux cancers, son rôle ici semble pouvoir être écarté [58,60]. Dans notre étude dix patients étaient tabagiques chroniques.

d4) Radiations ionisantes

En revanche, le risque de lymphome ne semble pas augmenter après exposition aux radiations ionisantes (radiodiagnostic, radiothérapie ou explosion atomique). [58,60]

a) LMNH & génétique :

Le risque de développer un LMNH serait multiplié par 3 en cas d'antécédent de LMNH dans la famille [59 ; 61] .Dans notre série, nous rapportons un cas d'antécédent familial : un père suivi pour lymphome gastrique (décédé).

D'après les données de nombreuses études épidémiologiques [1, 2, 48, 51, 54, 55,60], l'exposition à un ou à plusieurs facteur de risque pourrait rendre compte de l'augmentation des lymphomes.

II. DIAGNOSTIC POSITIF :

A.ETUDE CLINIQUE :

a)Circonstances de découverte :

En raison de l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules lymphoïdes et de leur répartition anatomique ubiquitaire, ces affections peuvent se développer au sein de n'importe quel organe, voire tissu de l'organisme. Il n'existe donc pas de présentation typique ou spécifique. Néanmoins, les circonstances de découverte les plus fréquentes de la localisation de la sphère ORL peuvent être classées en manifestations ganglionnaire et extraganglionnaire.

a.1.Localisation ganglionnaire :

Le motif de consultation le plus fréquent est surtout la localisation ganglionnaire, ceci a été constaté par plusieurs auteurs [1, 33,34, 35,60], entre autres DUBEY SP. [60].

a.2 .Localisation extra-ganglionnaire :

Plus de la moitié des LNH extra-ganglionnaires ORL siègent au niveau de l'anneau de Waldeyer et particulièrement au niveau des amygdales palatines vu sa richesse en éléments lymphoïdes. [34, 35, 36, 22, 60,62].

Figure 29 : Répartition des patients selon la localisation extra-ganglionnaire selon l'étude de Shima et al [61] : l'anneau de Waldeyer et surtout l'amygdale palatine est la localisation la plus fréquente.

<u>l'anneau de Waldeyer</u>	72 (63 %)
amygdale palatine	45
nasopharynx	24
base de langue	3
<u>la cavité buccale</u>	14 (12%)
palais	6
gencive	4
muqueuse buccale	3
autres	1
<u>Glande thyroïde</u>	10 (9%)
<u>sinus</u>	7 (6%)
ethmoïdal	4
maxillaire	3
<u>fosses nasales</u>	7 (6%)
<u>larynx</u>	4 (4%)
Total	114 (100%)

Les LNH de l'anneau de Waldeyer sont localisés, par ordre de fréquence décroissante [34, 35, 36, 61,22]:

- ✚ A l'amygdale palatine (de 30 à 65 %) ;
- ✚ Au nasopharynx (de 25 à 35 %) ;
- ✚ A l'amygdale linguale (de 3 à 10 %).

Ceci concorde avec les résultats de notre étude, seize patients présentaient une atteinte au niveau de l'anneau de Waldeyer (57 % des cas) : l'amygdale palatine était impliquée dans neuf cas (32%) suivie par le nasopharynx dans sept cas (25 %).

Les résultats de notre série rejoignent ceux de la littérature (tableau ci-dessous)

Figure 30 : Comparaison des pourcentages des localisations extra-ganglionnaires entre la littérature et notre série

	Picard (35)	Hart (36)	Hung-sheng chi (34)	Etemad- moghadam (62)	Notre série
	France	Royaume- Uni	Taiwan	Iran	Maroc
localisation					
Anneau de Waldeyer :	41%	47.3 %	49.6 %	36 %	57 %
Amygdale palatine	24%	34.2 %	31 %	22 %	32 %
Nasopharynx	14%	8.4 %	7 %	13 %	25 %
Amygdale linguale	2.9%	4.7 %	11.6 %	1 %	-
Fosses nasales et sinus	19 %	-	16.6 %	3 %	21 %
Glandes salivaires	13 %	15.8 %	7 %	26 %	8 %
Thyroïde	2.9 %	14.7 %	0.1 %	4 %	7 %
Cavité buccale	2.9 %	-	-	1 %	7 %
Larynx	1 %	-	-	1 %	-

b) signes fonctionnels et l'examen clinique :

Les circonstances amenant à diagnostiquer un lymphome à localisation ORL sont très variables. Les signes d'appel et les signes cliniques sont en général aspécifiques et dépendent essentiellement de la localisation.

Ainsi, le tableau clinique peut débuter par une obstruction nasale, une dysphonie, une dysphagie, une odynophagie, une dyspnée ou encore une hypoacousie. Ces symptômes peuvent être isolés ou associés, auxquels peuvent être additionnés d'autres symptômes extra-ORL.

L'examen spécialisé de la sphère ORL est indispensable, permettant en outre d'objectiver la tumeur et ses rapports, de procéder également à des prélèvements à visée diagnostique.

L'examen clinique du patient doit être complet et rigoureux, consistant à la recherche d'autres ganglions périphériques et de la rate, afin de s'assurer que le lymphome ne s'inscrit pas dans le cadre d'une maladie disséminée.

b.1 Au niveau de l'anneau de Waldeyer :

Les patients atteints d'un LMNH de l'anneau de Waldeyer, se présentent le plus souvent pour une dysphagie, obstruction des voies aériennes supérieures, épistaxis ou baisse de leur audition.[25,30 ;35]

Les LMNH amygdaliens ont une symptomatologie assez bruyante, à type de dysphagie, odynophagie et de dysphonie. Ces signes peuvent prêter confusion à une angine simple.

Dans notre étude, les patients atteints de LMNH des amygdales palatines se plaignaient de dysphagie et d'odynophagie et quelques épisodes de dyspnée intermittente.



Photo 6 : LMNH de l'amygdale palatine droite comblant l'oropharynx (38)

Au niveau du cavum , les signes d'appel sont rhinologiques d'une part , faits d'une obstruction nasale , épistaxis , rhinolalie et otologiques d'autre part , faits d'une baisse de l'audition , ou d'une otite séromuqueuse à répétition , en rapport avec un dysfonctionnement de la trompe d'eustache [25 ,30,36,63].L'examen clinique à l'aide d'une nasofibroskopie montre soit une tumeur bourgeonnante limitée au cavum ou étendue aux orifices tubaires ou aux choanes, soit un bombement de l'une des parois du cavum.

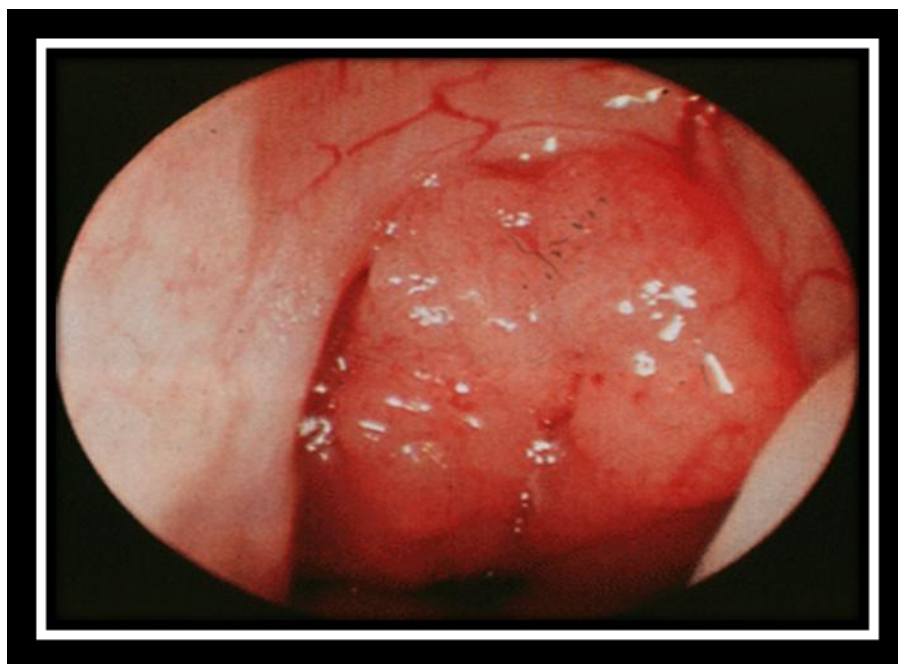


Photo 7: image prise lors d'une nasofibroskopie montrant une tumeur bourgeonnante limitée au cavum.(31)

Dans notre étude les patients atteints de LMNH du Cavum se plaignaient d'hypoacousie, d'obstruction nasale, d'épistaxis, de céphalées et d'otalgies.

Les patients atteints de lymphomes de la base de langue se présentent typiquement avec une sensation de corps étranger à ce niveau, parfois même avec une dyspnée inspiratoire nécessitant une trachéotomie en urgence. [30,65,68]

b.2) Au niveau des fosses nasales et sinus :

Au niveau des fosses nasales et des sinus, les patients présentent le plus souvent une tuméfaction de la face, une obstruction nasale, une masse tumorale au niveau des fosses nasales, des dysesthésies au niveau du visage, des épistaxis, une altération de l'acuité visuelle, voire une exophtalmie et des céphalées.[35,66,1,2]

Les tumeurs de bas grade ont tendance à former des masses au niveau des cavités nasales et para nasales, tandis que les lymphomes de haut grade causent d'avantage de symptômes agressifs tel que de l'œdème facial, des épistaxis ou encore des douleurs faciales, des exophtalmies, des masses ulcérobougeonnantes

extensives au niveau de la face avec une perte de substance et des lyses osseuses [1, 2, 36, 33,34]

Les LMNH (LBDG) de haut grade ont tendance à provoquer des destructions osseuses et au niveau des tissus mous particulièrement au niveau de la cavité orbitaire provoquant ainsi des exophtalmies.



Photo 8 : malade de notre série présentant un LMNH B des fosses nasales avec extension à la cavité orbitaire, entraînant une exophtalmie.

Les lymphomes de phénotype T (NK nasal) sont d'avantage associés à des destructions osseuses massives et perforations septales ou parfois palatines [45,46,33 ;]



Photo 9: énorme processus ulcérobourgeonnant et ostéolytique prenant la totalité du nez , avec des contours irréguliers et un fond ulcéré et nécrotique , saignant au contact , faisant évoquer l' aspect agressif d'un lymphome de phénotype T (NK nasal) (64)

Dans notre série, les patients atteints d'un LMNH sino-nasal se sont présentés pour une tuméfaction de l'hémiface, avec perte de substance, une

obstruction nasale, hyposmie, baisse de l'acuité visuelle avec diplopie, exophtalmie et céphalées.

Chez un autre malade de notre série atteint d'un LMNH à phénotype T, l'examen clinique trouvait un processus ulcérobourgeonnant étendu aux deux fosses nasales et en bas responsable d'une perforation du palais dur.



Photo 10: LMNH des fosses nasales à phénotype T (NK nasal), avec extension au palais dur (46)

b.3 Au niveau des glandes salivaires :

Au niveau des glandes salivaires, les patients se présentent le plus souvent avec une masse non douloureuse et une petite partie d'entre eux présente une paralysie du nerf facial , un trismus ,ou des douleurs associées (1,22,55). Dans notre étude, l'examen clinique a retrouvé dans un premier cas une masse de la région parotidienne gauche infiltrant les tissus sous cutanés et la peau en dehors, dure à la palpation et fixe par rapport aux deux plans : superficiel et profond, avec une paralysie faciale périphérique.

Chez un autre patient atteint cette fois de LMNH de la glande sous-maxillaire l'examen clinique a retrouvé une tuméfaction sous maxillaire droite non douloureuse avec un magma d'adénopathies sous mentonnières.



Photo 11: masse de la région parotidienne gauche, dont l'anatomopathologie a conclu à un LMNH (55).

b .4) Au niveau de la glande thyroïde :

Au niveau de la thyroïde, la symptomatologie clinique est représentée le plus souvent par un volumineux goitre, d'évolution rapide avec des signes de compression tel qu'une dysphonie, une dysphagie ou une dyspnée. Le goitre peut, dans certains cas, rester asymptomatique. [1 ; 2 ; 41 ; 42]

Dans notre série, un patient atteint de LNH de la glande thyroïde se plaignait de, dysphonie et dyspnée intermittente. L'examen retrouvait un volumineux goitre multinodulaire dur avec une paralysie récurrentielle gauche.

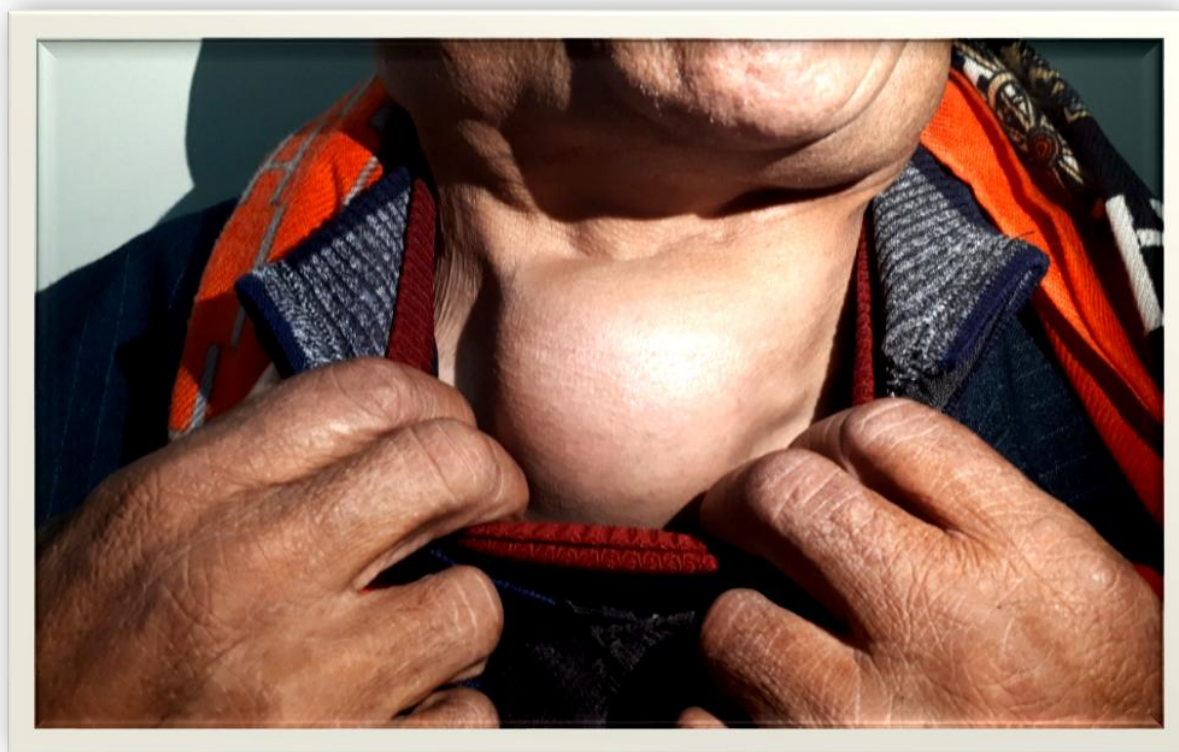


Photo 12: LMNH B de la thyroïde (42).

b.5) Au niveau de la cavité buccale :

Au niveau de la cavité buccale, les patients se plaignent de processus localisées ou diffus des tissus mous, de gingivorragies, de douleurs, d'ulcérations de la muqueuse ou de décoloration de la muqueuse, de paresthésies ou d'anesthésie de la muqueuse ou encore de déchaussement des dents. [37 ; 38]

Chez un patient de notre série, ayant un LMNH de la gencive, l'examen trouvait une masse bourgeonnante au dépend de la gencive saignant au contact , avec des douleurs au moment des repas .



Photo 13: montrant un LMNH B gingival, photo prise au service d'ORL à (l'hôpital

Omar Drissi)

b.5) Au niveau du larynx :

Au niveau du Larynx, les symptômes sont similaires à toute néoplasie située à ce niveau et sont donc peu spécifiques. La lésion à ce niveau peut évoluer à bas bruit. Cependant la symptomatologie respiratoire peut être au premier plan et être à l'origine de la découverte de la maladie [65,39, 40,1,2]. Dans le cas de l'atteinte laryngée, les symptômes sont le reflet d'une obstruction laryngée: dyspnée progressive, dysphagie modérée, un enrouement progressif de la voix, très rarement une dysphonie, une toux ou encore une sensation de « boule dans la gorge ». Les formes avec détresse respiratoire sont rares. Ces manifestations respiratoires aspécifiques, peuvent faire errer le diagnostic, d'autant plus qu'une corticothérapie précoce instaurée à l'aveugle peut contribuer à la difficulté diagnostique [39 ; 40].

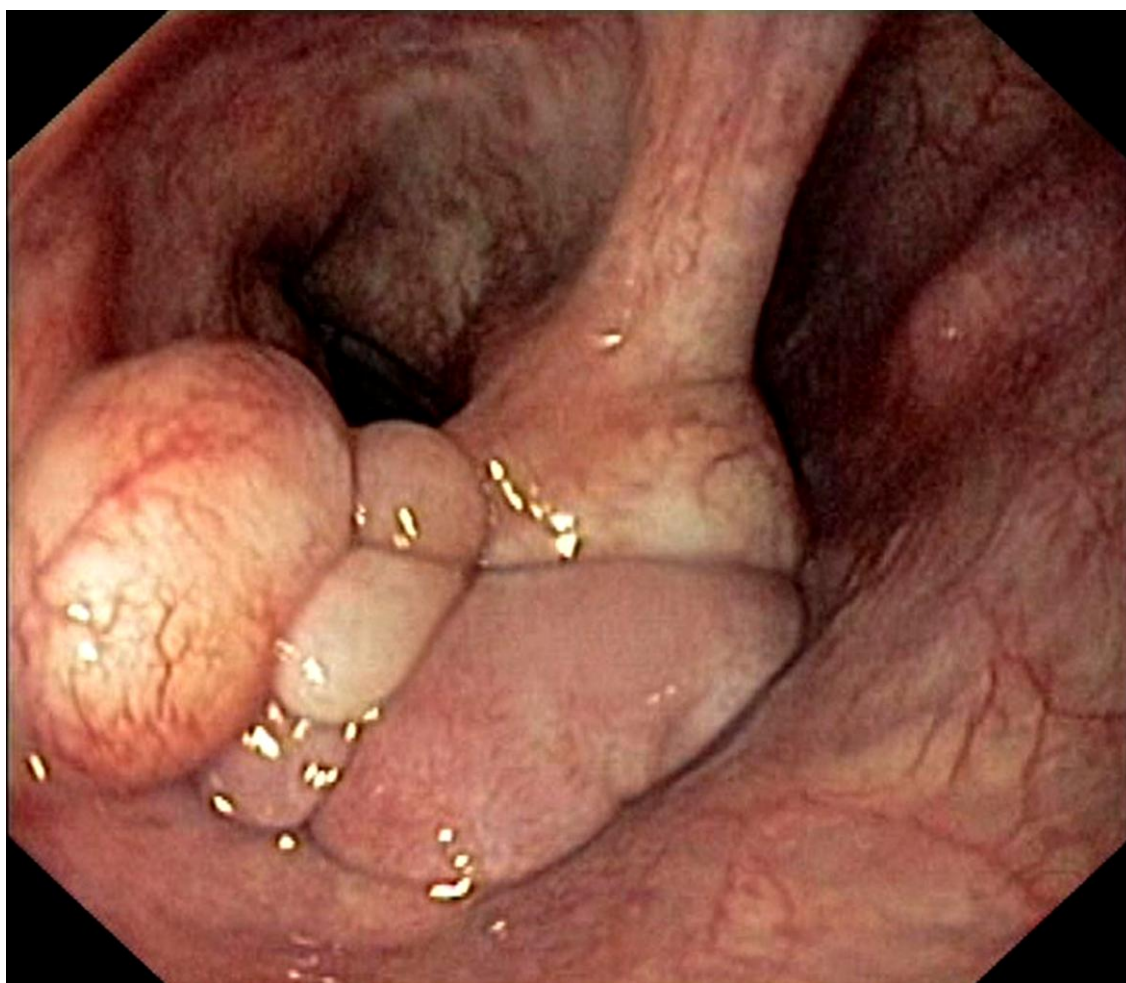


Photo14 : LMNH B du larynx (65)

c) les signes généraux :

Il s'agit de signes non spécifiques qui comprennent :

- ✚ L'amaigrissement est souvent modéré et inconstant
- ✚ La fièvre inexplicquée supérieure à 38,5.
- ✚ L'asthénie et l'anorexie sont plus ou moins fréquentes.

Dans notre série, nous avons observé que ces signes généraux ne sont pas constants, ils sont notés chez 39.28% des cas.

B) IMAGERIE :

Les LNH qui siègent au niveau de la sphère ORL ont des présentations radiologiques très variables. Le diagnostic définitif repose sur l'étude histologique de ces tumeurs. Cependant, certains éléments de l'imagerie peuvent aider à les distinguer des autres entités pathologiques habituelles de la sphère ORL [34, 66,68]

L'imagerie permet d'apprécier le volume tumoral et de guider le geste biopsique, d'établir le stade d'extension de la maladie et d'évaluer les résultats du traitement.

La TDM (tomodensitométrie), l'IRM (imagerie par résonance magnétique) et plus récemment la TEP (Tomographie à émission de positrons) sont les techniques d'imagerie les plus couramment utilisées à cet effet [1,34, ,77,66,68].

1) TDM :

La TDM ne sert pas seulement à retrouver des masses ganglionnaires et extra ganglionnaires, elle est également utilisée pour détecter d'éventuelles destructions osseuses [66,67, 77].

Au niveau de la tête et du cou, ces lyses osseuses peuvent intéresser la base du crâne, les sinus para nasaux, la mandibule ou l'os maxillaire. [27,71 ,73] .Dans notre série, une lyse osseuse a été retrouvée sur le scanner chez six patients, entre autres :

- ✚ Dans un cas, il s'agissait d'un LDGB localisé au sinus maxillaire gauche et réalisant une lyse du palais osseux et de l'arcade dentaire supérieure gauche, ainsi qu'une destruction de l'os Vomer.
- ✚ Dans un autre cas, il s'agit d'un LMNH de type NK/T localisé au niveau du sinus maxillaire gauche et réalisant une ostéolyse au niveau de l'orbite gauche, de l'os malaire et de la lame criblée.

Ce sont les lymphomes agressifs tel que les lymphomes de Burkitt, le LDGB et le lymphome NK/T qui provoquent le plus souvent des destructions osseuses, au niveau du massif facial ou des sinus para nasaux .Ces lyses osseuses sont difficilement différenciables de celles des autres tumeurs malignes qui siègent à ce niveau en particulier, les carcinomes épidermoïdes [66, 45,31].

Les lymphomes de bas grade tel que les lymphomes de type MALT se présentent généralement sous la forme de tumeurs bien circonscrites avec une croissance exophytique plutôt qu'infiltrante et ostéolytique comme c'est le cas avec les lymphomes agressifs. [63,66]

2) IRM :

L'IRM est utilisée pour étudier avec plus de détails les multiples tissus mous de la face dans les atteintes extra ganglionnaires, particulièrement lorsque l'atteinte est infiltrante. [34, 71,35]

Dans notre étude l'IRM a été réalisée dans un cas de LMNH de la glande parotide pour mieux apprécier l'extension locorégionale de la tumeur.

À l'IRM, les lymphomes extra ganglionnaires présentent typiquement un signal hypo intense en T1, légèrement hyper intense en T2 et se rehaussement légèrement de manière homogène après injection de gadolinium. [31, 66,35].

3) Aspects radiologiques des différentes localisations des LMNH

✓ Au niveau de l'anneau de Waldeyer :

Au niveau des amygdales, l'imagerie de l'atteinte primitive par le LMNH montre le plus souvent une tumeur volumineuse homogène de densité similaire à celle du tissu amygdalien normal sans invasion en profondeur [36, 61,66].Les ADP homolatérales associées sont typiquement non nécrotiques.

Dans notre étude, une patiente présentait un LMNH de l'amygdale. Un Scanner cervico-facial a été réalisé chez cette patiente et a montré un processus amygdalo-pharyngien bilatéral spontanément hyperdense, polyloïde à limites bosselées, effaçant les fascias graisseux. Le rhinopharynx et l'hypo pharynx étaient libres. Il n'y avait pas de lyse osseuse. Des ADP carotidiennes gauches et sous maxillaires gauches ont été retrouvés

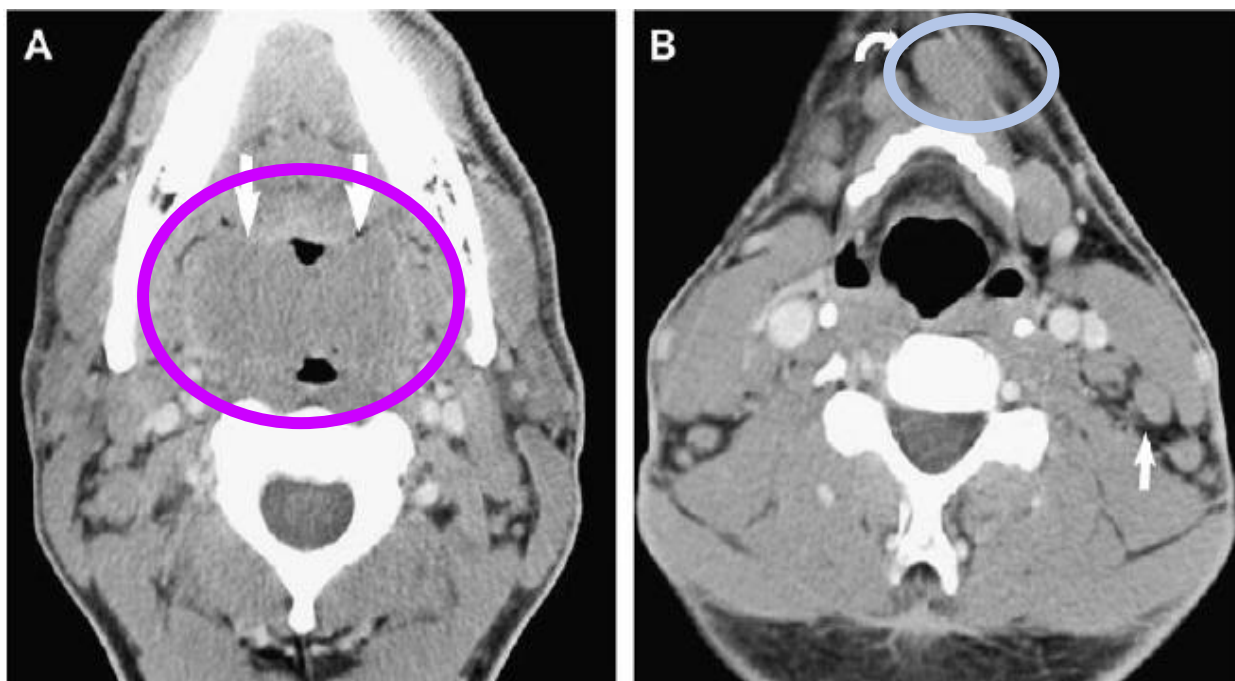


Photo 15 : LMNH des amygdales palatines [66]

- A.** La TDM réalisée avec injection de produit de contraste montre une augmentation de volume homogène et bilatérale des amygdales palatines.
- B.** L'atteinte des amygdales est associée à la présence d'adénopathies.

Au niveau du Cavum, la tumeur est habituellement homogène, relativement bien délimitée et atteint fréquemment l'ensemble du mur naso-pharyngien mimant ainsi un UCNT [66, 28,30]. Cependant, à l'inverse de l'UCNT, l'érosion osseuse au niveau de la base du crâne est rare avec les LMNH qui ont d'avantage tendance à croître de manière exophytique entraînant ainsi une obstruction des voies aériennes ou encore à s'étendre en surface vers les fosses nasales ou l'oropharynx plutôt que vers les tissus profonds . [66,28].

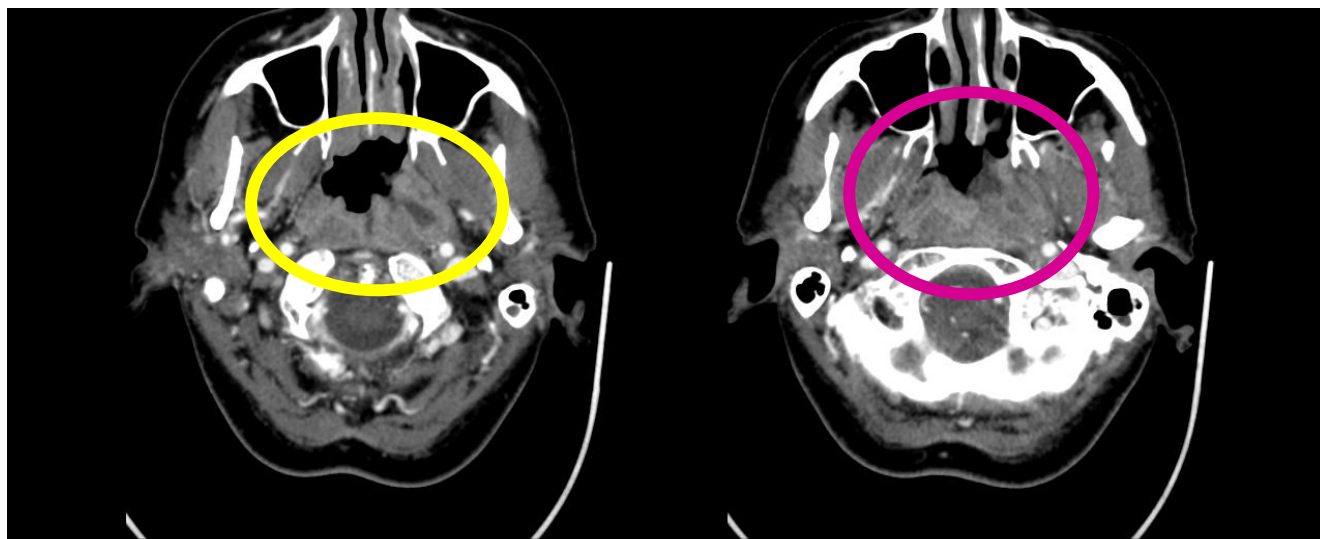


photo16 : Un scanner cervical objectivant un épaissement muqueux suspect du cavum, prenant de façon hétérogène le contraste, et correspondant après histologie à un lymphome malin non hodgkinien. [66]

+ Au niveau des fosses nasales et sinus:

Au niveau des fosses nasales et des sinus, les LMNH se présentent souvent comme une masse détruisant les tissus mous de voisinage [26, 27,45,66].A savoir que les lymphomes surviennent plus souvent au niveau des cavités nasales tandis que les carcinomes sont le plus souvent sinusaux .A ce niveau les lymphomes sont plus homogènes sur l'IRM en séquence pondérée T2 et se rehaussent moins à l'injection de gadolinium que les carcinomes. Les lymphomes sinusaux sont typiquement de volumineuses masses avec un signal d'intensité modérée en IRM avec une prise de gadolinium modérée .Les lésions sont remodelantes et peuvent éroder les structures osseuses adjacentes [26,27,66].

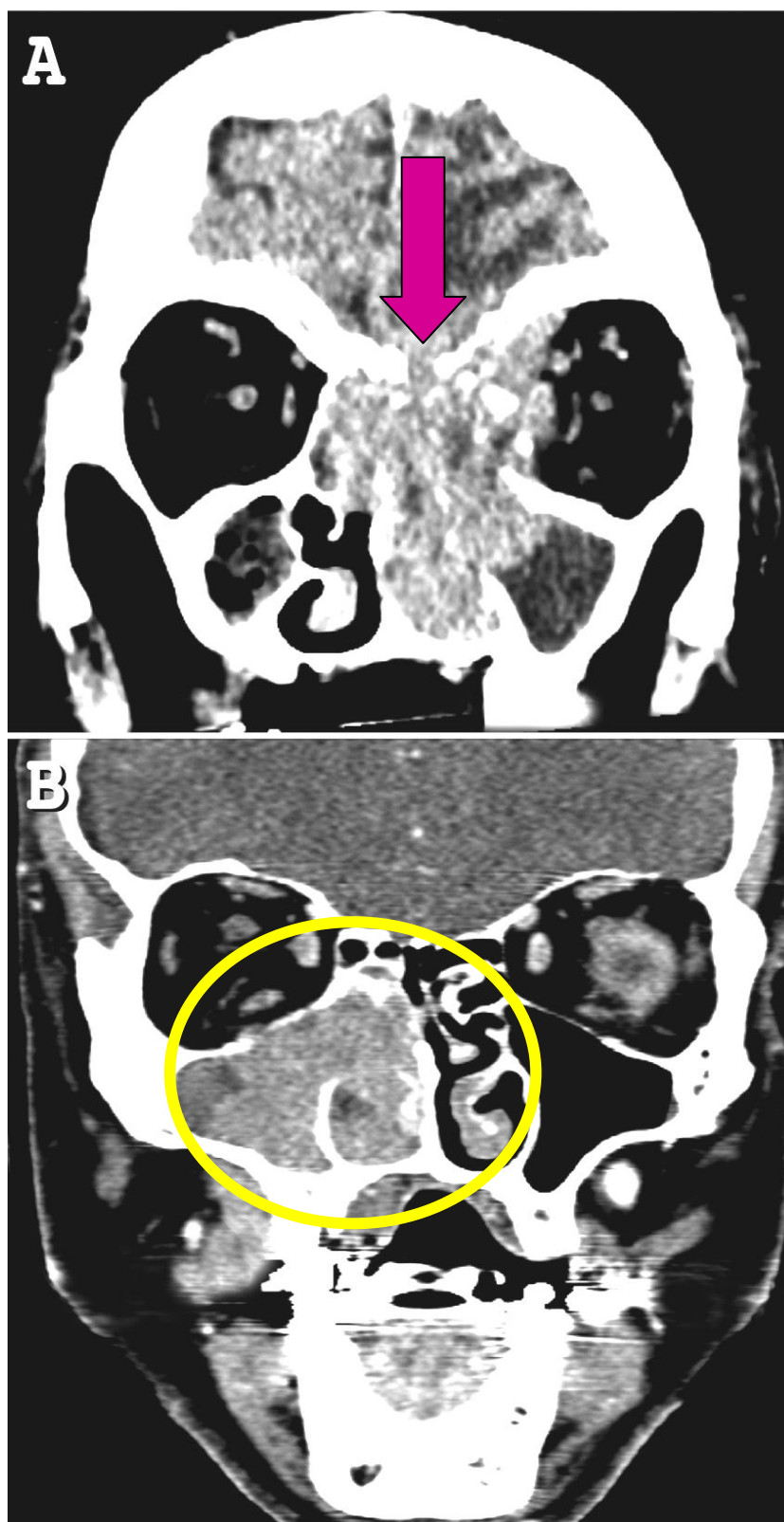


Figure 17 : TDM du massif facial, injectée, en coupe coronale (A) montrant une lyse osseuse de la base du crâne et de la paroi orbitaire interne par une tumeur ethmoïdo-maxillaire, un lymphome de stade IV Ann Arbor, et (B) une tumeur maligne du sinus maxillaire, un lymphome B diffus à grandes cellules.(28)



Figure 18 : IRM en coupe frontale (séquence pondérée T2), montrant une large masse hypo intense centrée au niveau de la fosse nasale droite, obstruant et infiltrant le sinus maxillaire droit et envahissant le plancher inféro-médian de l'orbite (flèche) .

✚ Au niveau de la Thyroïde

À l'imagerie, les lymphomes thyroïdiens primitifs se présentent le plus souvent sous la forme d'une masse unique, augmentant rapidement de volume, mimant ainsi un carcinome anaplasique ou une autre tumeur agressive de la thyroïde. Le lymphome thyroïdien peut également se présenter sous la forme de multiples nodules mimant ainsi un goitre multi nodulaire .Sur des images de section, les lymphomes thyroïdiens apparaissent plus homogènes que les carcinomes, les calcifications ainsi que les dégénérescences cystiques et nécrotiques sont rares, ce qui permet de les distinguer des goitres .Alors que dans les carcinomes thyroïdiens l'infiltration trachéale n'est pas inhabituelle, dans les LMNH thyroïdiens elle reste plutôt rare.

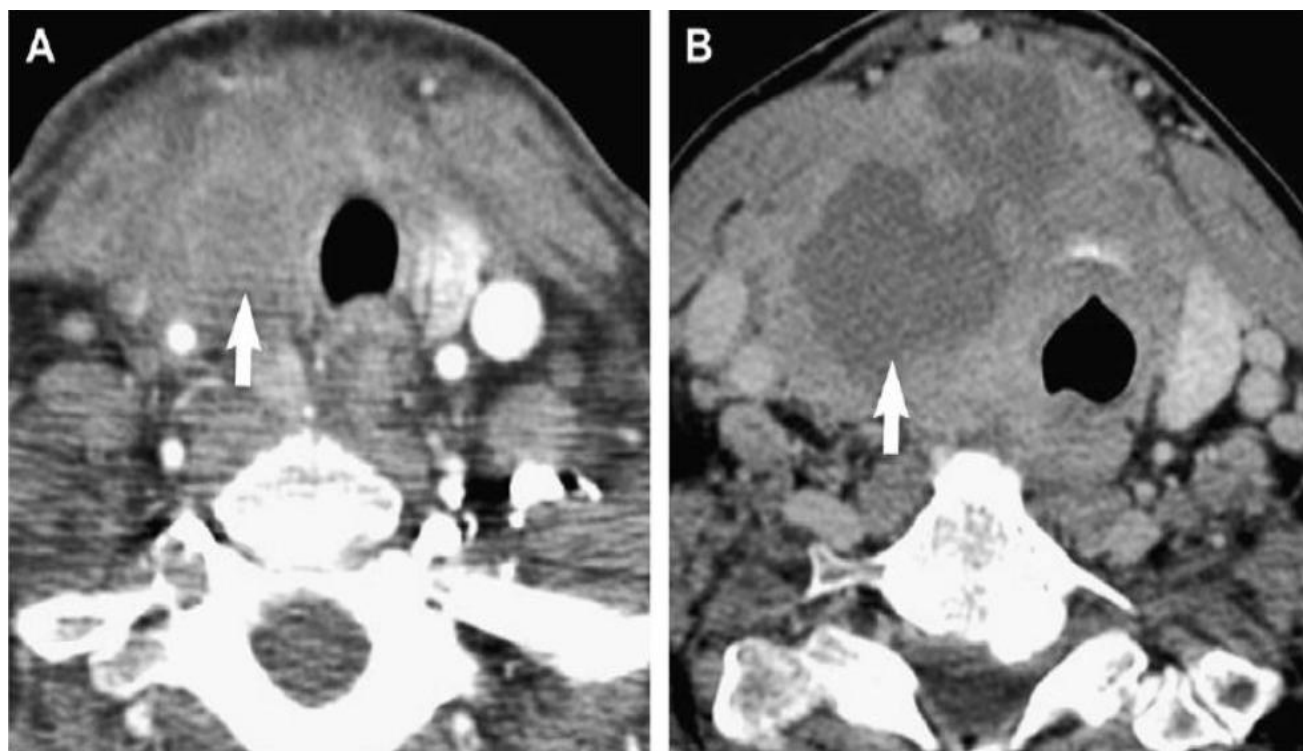


Photo 19 : Lymphome de la thyroïde (A) versus Carcinome anaplasique de la thyroïde.(B) [66]

✓ **Au niveau du Larynx:**

Le lymphome laryngé se présente typiquement comme une masse sous muqueuse centrée au niveau de la région sus glottique pouvant se propager pour envahir la glotte ou plus rarement la région sous glottique. La lésion a tendance à être homogène à l'IRM avec un rehaussement modéré à l'injection de gadolinium . L'infiltration de la tumeur en profondeur vers le cartilage ou le muscle reste possible, de même que l'association avec des adénopathies cervicales .Dans la plupart des cas, on retrouve une diffusion de l'atteinte au niveau de l'hypo pharynx et une extension en haut vers l'oropharynx ou même le nasopharynx.(39,40,66)

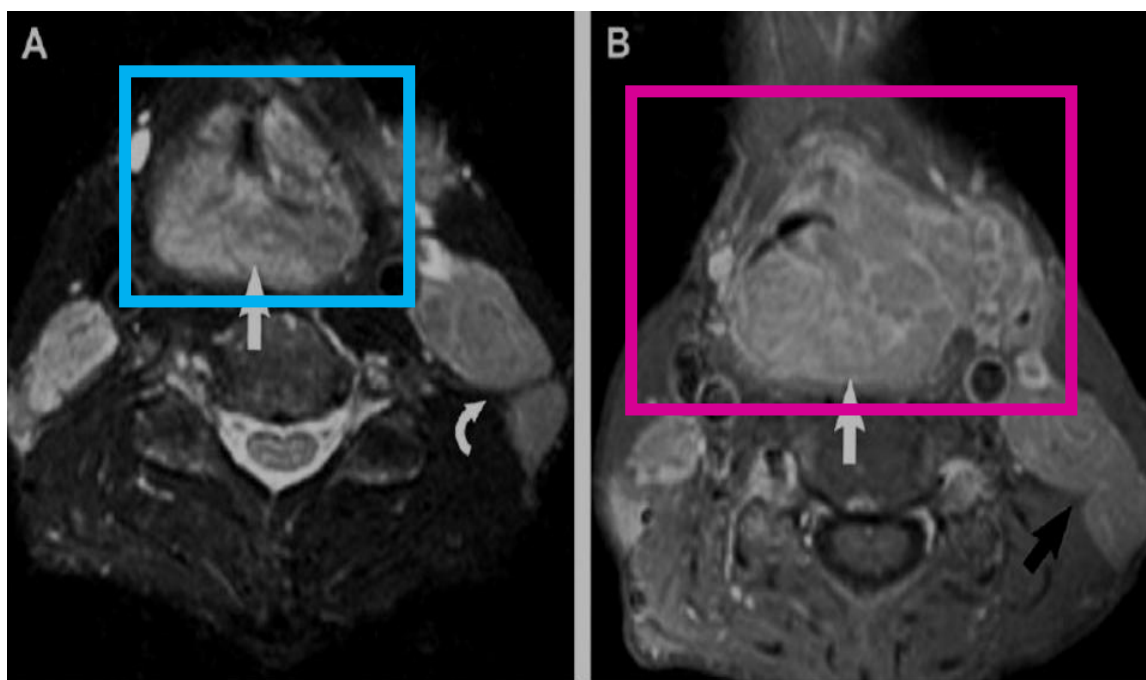


Photo 19 : LMNH du Larynx (71)

- A. IRM en coupe transversale séquence pondérée T2. L'image montre un envahissement diffus circonférentiel du Larynx (rectangle bleu) avec présence d'ADP bilatérales (flèche incurvée)
- B. Après injection de Gadolinium, la masse apparaît homogène hyper intense en séquence T2 et s'étend de manière exophytique au niveau de l'hypo pharynx (rectangle rose) avec présence d'ADPs bilatérales (flèche noire).

C) ETUDE HISTOLOGIQUE :

Le diagnostic de certitude des LMNH est avant tout HISTOLOGIQUE. Il repose sur la biopsie d'un élément tumoral, ou exérèse chirurgicale. Pour établir le diagnostic initial de lymphome, des prélèvements de bonne qualité sont requis (18,71,73)

C1. Moyens d'étude anatomopathologique :

✓ les biopsies

Dans notre série, les différents types de biopsie étaient représentés comme suit :

- ✚ Biopsie amygdalienne chez 8 cas
- ✚ Biopsie du cavum chez 7 cas
- ✚ Biopsie des fosses nasales et sinus dans 6 cas
- ✚ Biopsie de la cavité buccale dans deux cas

La biopsie doit être prise en charge rapidement à l'état frais pour être divisée en plusieurs fragments [67,71,73]:

- 1- Un fragment fixé dans du liquide de formol pour être inclus en paraffine, destiné à l'examen morphologique et à la caractérisation phénotypique de la tumeur.
- 2- Un ou plusieurs fragments congelés destinés à des caractérisations moléculaires ultérieures.
- 3- Un fragment à mettre dans des milieux de culture propices à l'obtention de suspensions cellulaires pour des examens cytogénétiques.

✓ Pièce opératoire :

L'étude anatomo-pathologique a été faite sur une pièce d'exérèse chirurgicale, cela concernait :

- ✚ Une amygdalectomie chez un seul cas.
- ✚ Une parotidectomie exofaciale avec conservation du nerf facial dans un cas.
- ✚ Une thyroïdectomie totale chez 2 cas.
- ✚ Une sous-maxillectomie droite chez un cas .

C2. Étude histopathologique :

Le diagnostic retenu doit impérativement se référer à l'actuelle classification internationale OMS 2016 révisée [69] .La classification OMS en vigueur ne regroupe plus les lymphomes par grades de malignité mais prend en compte plusieurs critères : [12, 18,67,73]

- La présentation clinique de la maladie.
- L'analyse morphologique simple de la cellule tumorale (taille, aspect du noyau et du cytoplasme).
- L'architecture du tissu prélevé (envahissement tumoral diffus ou organisé en follicules) .
- L'immunohistochimie (IHC), est désormais absolument nécessaire, non seulement pour affirmer le phénotype B (positivité du CD20, CD19, CD22, des immunoglobulines de surface) ou T (positivité de CD3, CD2) de la cellule maligne, mais également pour rechercher d'autres marqueurs propres à chaque sous type.
- Enfin, une analyse cytogénétique (à la recherche d'anomalies chromosomiques) ou une étude en biologie moléculaire (détection de transcrits issus de translocation, mise en évidence de génome viral ou mise en évidence d'une clonalité) peut compléter le bilan.

Le geste chirurgical (exérèse ou biopsie d'une lésion des VADS) est donc une étape essentielle, en coordination avec l'anatomopathologiste. Il peut être nécessaire de le répéter en cas de doute sur la classification précise du lymphome, avant d'entreprendre le bilan pré thérapeutique qui dépend lui-même en partie de la nature précise du lymphome.

C3. Classification OMS révisée 2016 :

Le diagnostic retenu doit impérativement se référer à l'actuelle classification internationale OMS 2016 révisée [69, 20,73].

Figure 31 : classification OMS 2016 des LMNH de phénotype B (69)

Néoplasies lymphoïdes B matures	
Leucémie lymphoïde chronique / Lymphome lymphocytaire	Lymphome folliculaire de type pédiatrique
Lymphocytose B monoclonale	Lymphome à grandes cellules B avec réarrangement de IRF4
Leucémie pro-lymphocytaire B	Lymphome centro-folliculaire cutané primitif
Lymphome de la zone marginale splénique	Lymphome à cellules du manteau
Leucémie à tricholeucocytes	Néoplasie à cellules du manteau in situ
Lymphome / Leucémie B splénique, non classable	Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécificité (NOS)
Lymphome B diffus à petites cellules de la pulpe rouge splénique	de type B du Centre germinatif
Leucémie à tricholeucocytes - variant	de type Activé B
Lymphome lymphoplasmocytaire	Lymphome à grandes cellules B riche en lymphocytes T/histiocytes
Macroglobulinémie de Waldenström	DLBCL primitif du système nerveux central
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) IgM	DLBCL primitif cutané, de type jambe
Maladie des chaînes lourdes Mu	DLBCL EBV+, NOS
Myélome multiple	Lymphome à grandes cellules B primitif du médiastin (thymique)
Plasmocytome solitaire osseux	Lymphome à grandes cellules B intravasculaire
Plasmocytome extra-osseux	Lymphome à grandes cellules B ALK positif
Maladie des dépôts d'immunoglobuline monoclonaux	Lymphome plasmablastique
Lymphome de la zone marginale extra-ganglionnaire du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	Lymphome des séreuses
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire	DLBCL HHV8+, sans autre spécificité
Lymphome de la zone marginale ganglionnaire de type pédiatrique	Lymphome de Burkitt
Lymphome folliculaire	Lymphome Burkitt-like avec aberration 11q
Néoplasie folliculaire in situ	Lymphome B de haut grade avec réarrangement de MYC et BCL2 et/ou BCL6
Lymphome folliculaire de type duodéal	Lymphome B de haut grade, NOS
	Lymphome B inclassable, avec des aspects intermédiaires entre un DLBCL et un lymphome de Hodgkin classique

Figure 32 : classification OMS 2016 des LMNHS de phénotype T (69)

Néoplasies lymphoïdes T et NK matures	
Leucémie prolymphocytaire T	Syndromes lymphoprolifératifs T CD30+ primitifs cutanés
Leucémie T à grands lymphocytes à grains (LGL)	Papulose lymphomatoïde
Syndrome lymphoprolifératif chronique à cellules NK	Lymphome à grandes cellules anaplasiques primitif cutané
Leucémie agressive à cellules NK	Lymphome T gamma delta primitif cutané
Lymphome T EBV+ systémique de l'enfance	Lymphome T CD8+ cytotoxique agressif épidermotrope, primitif cutané
Syndrome lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme-like	Lymphome T CD8+ acral primitif cutané
Leucémie/Lymphome T de l'adulte	Syndrome lymphoprolifératif T CD4+ à cellules petites et moyennes primitif cutané
Lymphome NK/T extra-ganglionnaire, de type nasal	Lymphome T périphérique, NOS
Lymphome T associé à une entéropathie	Lymphome T angioimmunoblastique
Lymphome T monomorphe épithéliotrope intestinal	Lymphome T folliculaire
Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif	Lymphome T périphérique ganglionnaire de phénotype TFH
Lymphome T hépatosplénique	Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK+
Lymphome T sous cutané de type panniculite	Lymphome à grandes cellules anaplasiques, ALK-
Mycosis fungoides	Lymphome à grandes cellules anaplasique associé à un

C4. Les types histologiques :

Les LMNH de phénotype B sont plus fréquents que les LMNH de phénotype T :

- Dans une étude de Drouet et al. [22], les lymphomes B ont représenté 85 % des cas et les lymphomes T ont représenté 15 % des cas.
- Nabih [70], a objectivé dans son étude une prédominance du lymphome B dans 65 % des cas contre 35 % des cas de lymphome T.
- Dans une autre étude de Jeffrey Medeiros [63], les lymphomes B ont représenté 87 % des cas et les lymphomes T 13 % des cas.
- Nos patients été classés selon l'actuelle classification OMS révisée 2016 (14),et étaient répartis selon les phénotypes histologiques Suivants :
 - ✓ Les LNH de type B étaient les plus fréquents et concernaient 89.28% des cas , les LMNH de type T concernaient 10.71% des cas.

Tout comme les résultats des études menées par Hung–Sheng Chi, Picard et Hart. [34, 35,36], Le type histologique fréquemment retrouvé, était le LMNH diffus à grandes cellules de phénotype B (LDBG) chez 19 malades (67.85%).

Les autres lymphomes de type B rencontrés étaient :

- ✚ le lymphome lymphocytaire de bas grade indolent chez 3.57% des cas de notre série, 5 % dans l'étude de Hart, et 6 % dans l'étude de Picard [36,35].
- ✚ le lymphome du manteau dans sa forme blastoïde chez 14.28% dans notre série, ceci rejoint l'étude de Picard et Hart [35,36].
- ✚ le lymphome de Burkitt chez 3.57% de notre série, 4.5% chez Picard, et 3 % chez Hart. [36,36].
- ✚ Les lymphomes de type T rencontrés dans notre série étaient : le lymphome T / NK nasal dans 10.71%. Ce type de lymphome est rare en Europe et aux Etats unis. [45, 46,36].



Figure 33 : coupes histologiques du LMNH type LDBG: [71]

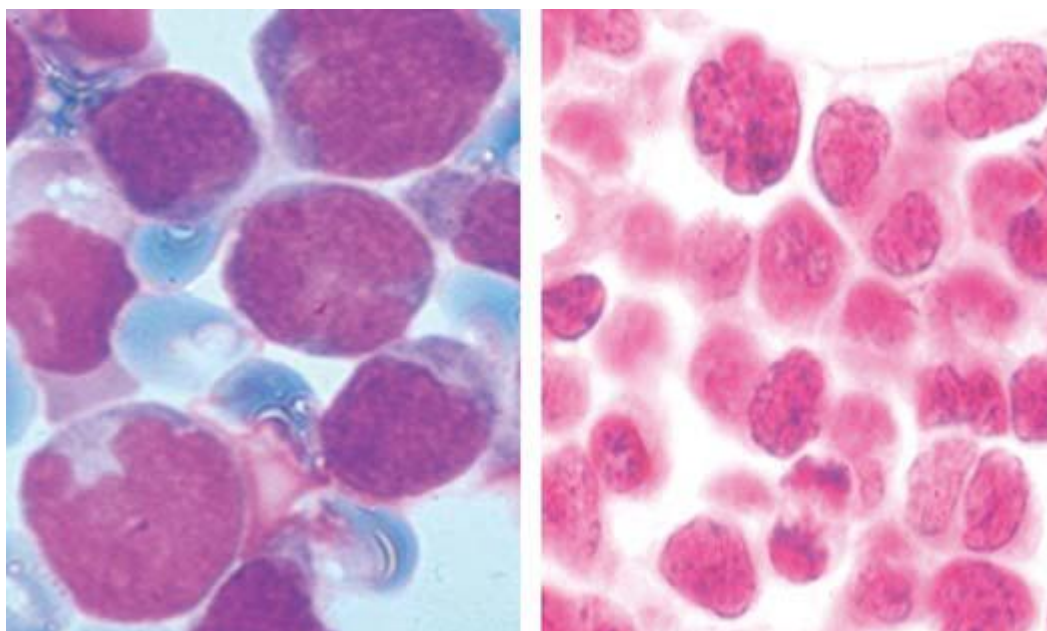


Figure 34 : Aspect cytologique (à gauche) d'un lymphome lymphoblastique T thymique (coloration de Giemsa). Les cellules ont des noyaux irréguliers et des cytoplasmes réduits et basophiles. À droite, aspect histologique. Noter également les irrégularités et les variations de taille des cellules (coloration par l'hémalun-éosine).(71)

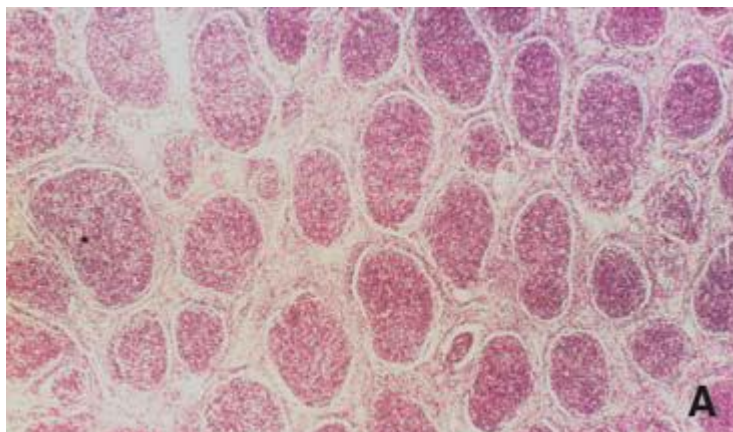


FIGURE 35 (A)

A. Lymphome folliculaire sur une coupe tissulaire préparée pour un examen histopathologique conventionnel. L'aspect folliculaire de la prolifération est dû à la présence d'un réseau de cellules folliculaires dendritiques, qui nécessite une étude

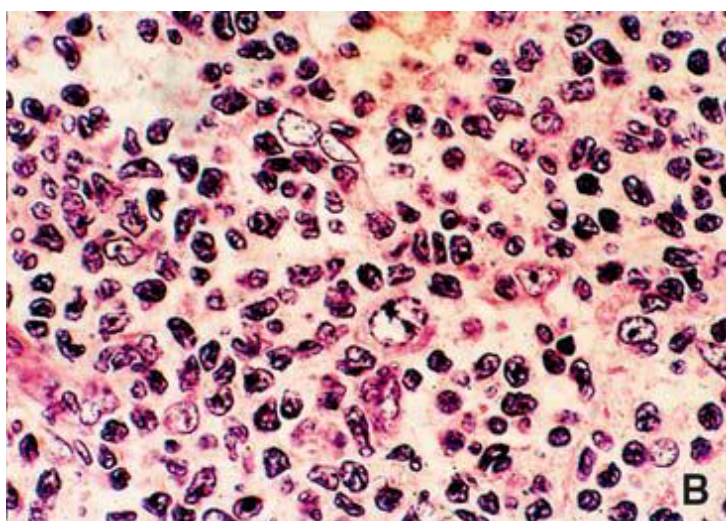


FIGURE 35 (B)

B. Examen au fort grossissement d'un follicule lymphomateux comportant un mélange de centrocytes (population prédominante) et de centroblastes associés à des cellules folliculaires dendritiques (hémalum-éosine).(71)

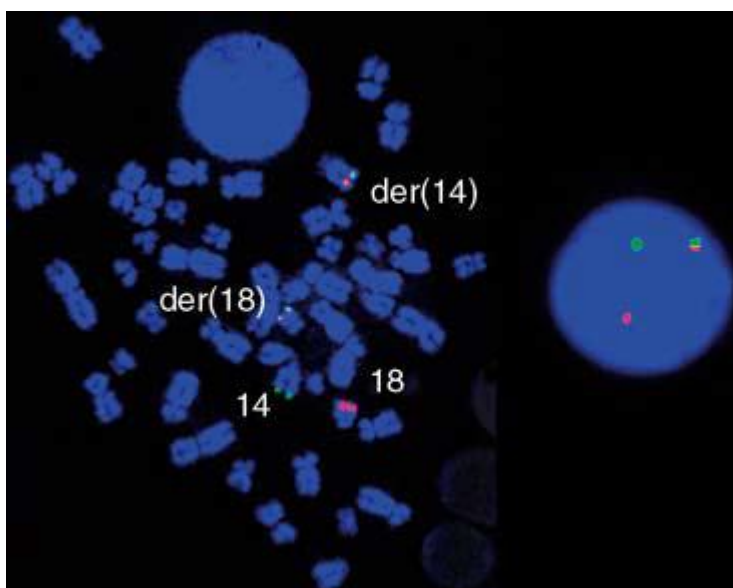


FIGURE 35 (C)

Hybridation in situ fluorescente dans un lymphome folliculaire : réarrangement caractéristique observé dans la t(14;18) (q32;q21).

Le gène *BCL-2* présent sur le chromosome 18 est coloré en rouge et le gène *JH* des immunoglobulines sur le chromosome 14 en vert. En orange, la fusion entre les deux signaux, comme le montre le noyau isolé. (71)

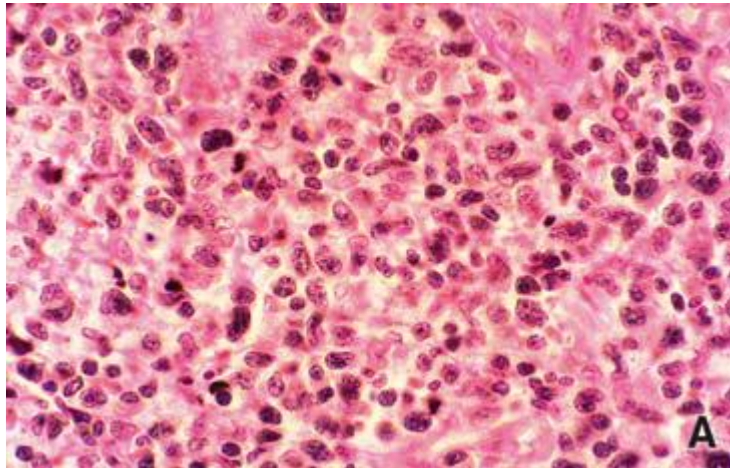


FIGURE 36 (A) (71)

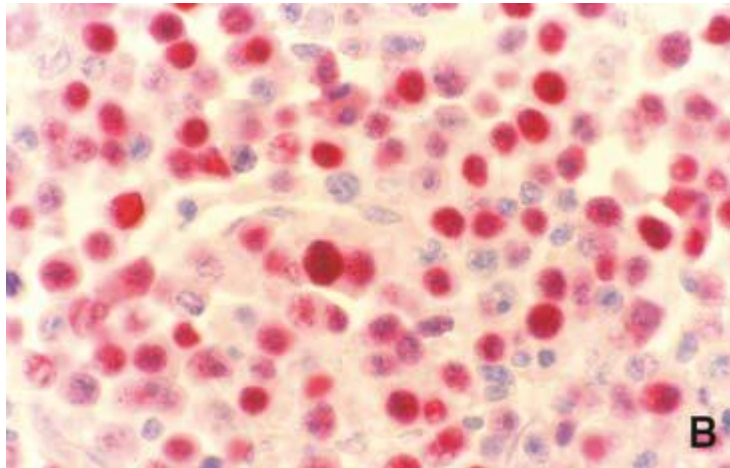


FIGURE 36 (B) (71)

A. Lymphome T de type nasal associé au virus d'Epstein-Barr : l'aspect morphologique illustre les irrégularités nucléaires des cellules lymphomateuses .Ces tumeurs s'accompagnent souvent d'un angiotropisme, responsable de nécrose (coloration par l'hémalum-éosine).

En pratique clinique, le type histologique permet de distinguer trois groupes de lymphomes non Hodgkiniens selon leur potentiel évolutif [72,70] :

1. Les lymphomes indolents dont la survie en l'absence de traitement est de plusieurs années.

Les lymphomes agressifs dont la survie en l'absence de traitement est de plusieurs mois.

2. les lymphomes très agressifs avec lesquels la survie en l'absence de traitement est de quelques semaines.

Figure 37 : potentiel évolutif des principales entités du LMNH [73]

Phénotype B	Phénotype T
<i>Indolents</i>	
Lymphocytaire	
Lymphoplasmocytaire	
Splénique zone marginale	
MALT zone marginale	
Ganglionnaire zone marginale	
Folliculaire	
Manteau ^a	
<i>Agressifs</i>	
Diffus à grandes cellules	Anaplasique à grandes cellules T T périphérique T angio-immunoblastique
<i>Très agressifs</i>	
Burkitt	Lymphoblastique
Lymphoblastique	

MALT : *mucosa-associated lymphoid tissue*.

^a Les lymphomes du manteau ont une évolution clinique initiale indolente mais ont un pronostic sombre à court terme, ce qui explique leur classement plus proche du groupe des lymphomes agressifs.

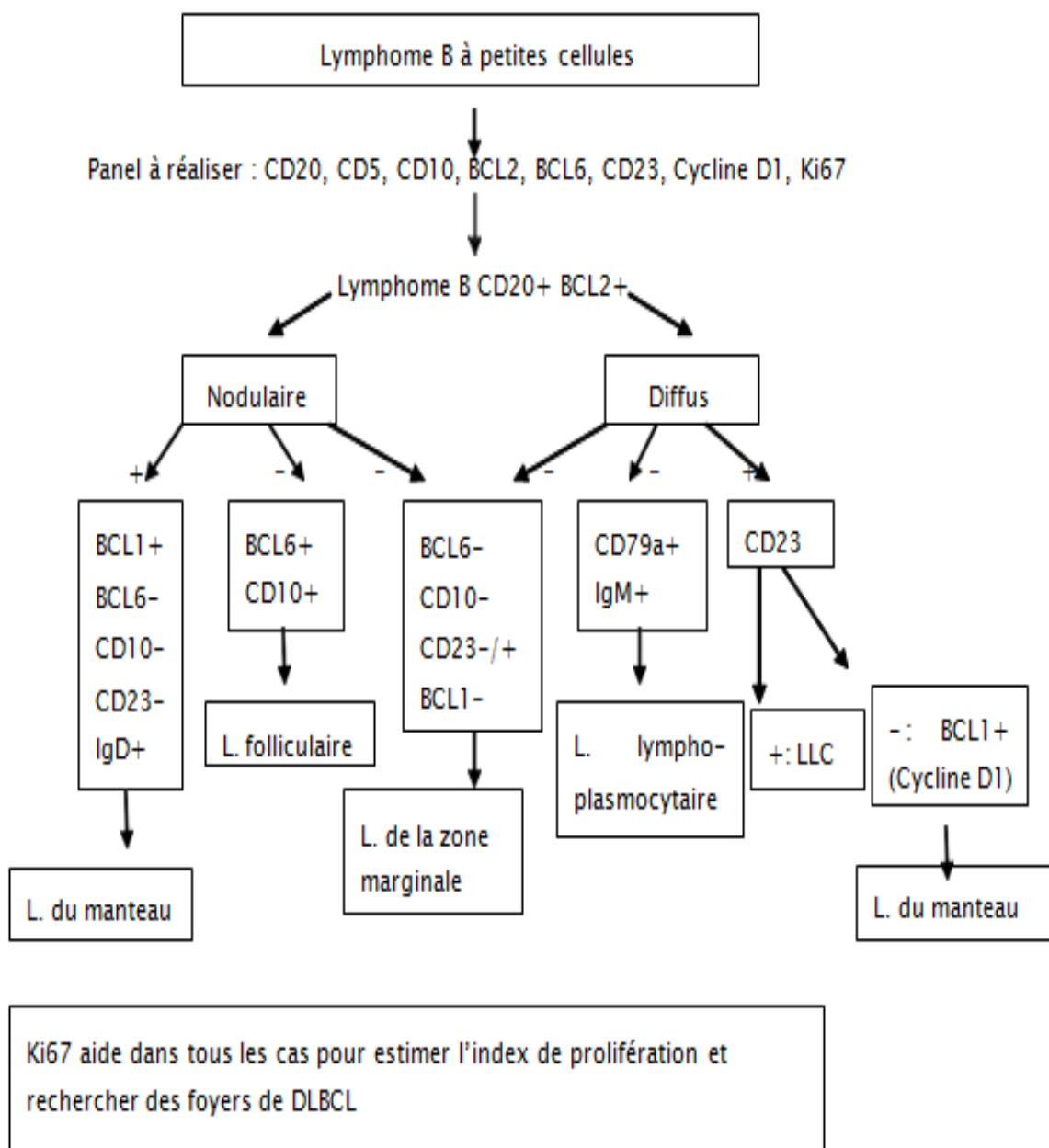


Figure 37: Algorithme décisionnel devant une prolifération lymphoïde à petites cellules [80]

III) bilan d'extension :

Les lymphomes ayant une propension à la diffusion lymphatique de proche en proche et à la diffusion hématogène (variable selon les types histologiques), la recherche d'une dissémination ganglionnaire ou viscérale est entreprise dès confirmation du diagnostic [1,2,63,75,76]. Cette étape est fondamentale car elle permet, outre d'établir une stadification précise de la maladie, d'en proposer un profil évolutif, contribuant de ce fait à décider d'une prise en charge thérapeutique spécifique et adaptée.

a) Bilan clinique :

L'interrogatoire et l'examen clinique apportent des éléments précieux. Des antécédents doivent être précisés :

- ✚ antécédents personnels : maladie auto-immune déficit immunitaire, traitement immunosuppresseur ayant pu favoriser l'apparition d'un lymphome, autre cancer, tout autre antécédent risquant de retentir sur la tolérance du traitement (cardiaque, hépatique, rénal et psychiatrique).
- ✚ antécédents familiaux car les cas familiaux ne sont pas exceptionnels et méritent d'être répertoriés.

L'appréciation clinique de l'état général repose sur deux éléments :

- ✓ La mesure du retentissement de la maladie sur l'activité : on utilise habituellement une échelle semi quantitative simple et reproductible, initialement décrite par le groupe coopérateur américain ECOG (Eastern Cooperative Oncologie Group) [75] .Cette mesure fournit un des éléments pronostiques pré-thérapeutiques essentiels [[1,2,63,75,78].]

Figure 38 : l'échelle ECOG d'activité [75]

Echelle ECOG d'activité
0. activité normale
1. présence de symptômes mais poursuite d'une activité ambulatoire.
2. incapacité de travailler, alitement dans la journée, mais moins de 50%du temps
3. alitement plus de 50% de la journée
4. alitement permanent. Nécessité d'une aide permanente

- ✓ La recherche des signes généraux classiques décrits initialement dans la maladie de Hodgkin, on les rencontre également dans les lymphomes non Hodgkiniens. certaines caractéristiques doivent être présentes pour que ces signes soient considérés comme significatifs [1,2,63,75,76].

Figure 39 : tableau montrant les signes généraux des lymphomes (75)

	signes généraux dans les lymphomes
Fièvre	supérieure à 38°C pendant plus d'une semaine.
Amaigrissement	plus de 10% du poids du corps dans les six derniers mois
Sueurs nocturnes	obligeant le malade à se changer

L'examen clinique s'attache à palper toutes les aires ganglionnaires et à rechercher une hépatosplénomégalie, l'examen ORL, de la peau et du cuir chevelu est systématique. De même que la palpation des testicules .il est classique de consigner l'ensemble de l'examen d'extension clinique sur un schéma.

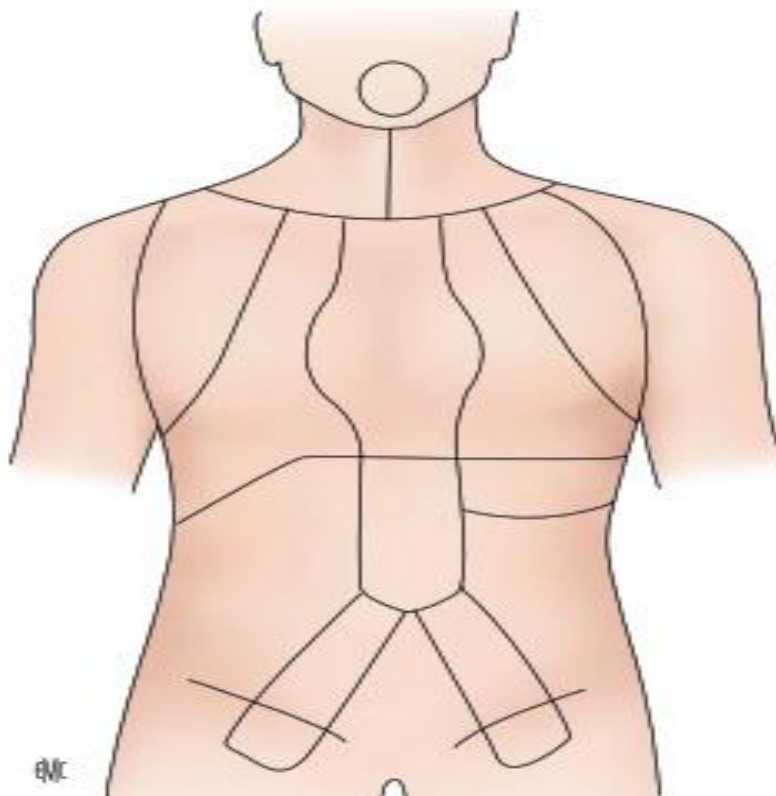


Figure 40 : schéma résumant l'ensemble des localisations cliniques au diagnostic des lymphomes non hodgkiniens [75]

b) Bilan biologique :

- ✚ Hémogramme, à la recherche d'une anémie ou d'une thrombopénie, ainsi que de cellules lymphomateuses circulantes suggérant l'envahissement médullaire.
- ✚ Taux sérique des LDH : il est un élément pronostique primordial et à ce titre un des paramètres pris en compte dans l'index pronostique International. Le pronostic est bon lorsque le taux de LDH est bas [79,91]. Dans notre série, 12 patients avaient des taux de LDH élevé.
- ✚ Le taux de bêta-2 microglobuline sérique est également un indicateur pronostique utile, qui figure avec les LDH dans certains index, et dont la signification précise mérite d'être explorée sur de larges séries [79,91] . Dans notre série, ce taux a été élevé chez 14 malades.
- ✚ Ionogramme , créatininémie, uricémie , à la recherche d'un retentissement fonctionnel dans les lymphomes de forte cinétique cellulaire , particulièrement de type Burkitt, lymphoblastique et à grandes cellules .[79,91]
- ✚ Bilan biologique hépatique ;Electrophorèse des protéines sériques permettant de doser le taux d'albumine , reflet du retentissement de la maladie sur l'état nutritionnel .
- ✚ Sérologie VIH et sérologie de l'hépatite C : d'une part , parce que l'infection par ces virus favorise l'apparition des lymphomes et , d'autre part , leur présence peut contrecarrer l'utilisation de certaines polychimiothérapies et nécessiter l'utilisation d'agents inhibant la réplication virale [47,49] . Les sérologies VIH et hépatite B et C ont été réalisées chez tous les malades de notre série , revenues positives dans 1 cas .
- ✚ Selon les cas ,en présence de signes d'appel ou systématiquement dans les LMNH agressifs de stade avancé , une atteinte méningée est recherchée par

ponction lombaire . à visée thérapeutique a été réalisée chez 18 malades de notre série , revenue positive dans un cas .

c) Bilan radiologique :

• Radiographie de thorax :

De face servant de référence , c'est un examen de base permettant de dépister une atteinte médiastinale ganglionnaire, pulmonaire, parenchymateuse, pleurale ou pariétale. En effet, l'atteinte thoracique lors des LNH est souvent très volumineuse, évidente sur la radiologie standard [66,78]. Elle reste cependant nettement moins sensible que le scanner .Elle a été pathologique chez 11 malades de notre série .

• Tomodensitométrie (TDM) et IRM :

Le scanner cranio- cervico -thoraco -abdominal (CCTAP) est un examen essentiel pour juger de l'extension ganglionnaire et viscérale de la maladie , et pour ,plus tard , servir de référence dans l'estimation de la réponse au traitement .

Dans notre série, la TDM CTAP a été pratiquée chez tous les malades.

Une TDM ou IRM Cérébrale et de la base de crâne peuvent être nécessaires en cas d'atteinte orbitaire, nasopharyngée ou des structures du massif facial [1,2,66,77] .Dans notre série , le scanner cérébral a été réalisé chez 6 patients , revenu en faveur d'une deuxième localisation cérébrale dans un cas..

•Tomodensitométrie par émission de positrons (TEP)

Il est actuellement recommandé de coupler au scanner une tomographie par émission de positrons, (TEP) au 18 F-fluorodésoxyglucose (FDG) : cette imagerie fonctionnelle permet de visualiser le métabolisme des cellules . Le PET -scanner est actuellement utilisé au diagnostic et pour l'évaluation de la réponse thérapeutique des lymphomes B diffus à grandes cellules [77, 66]; son intérêt est en cours d'étude dans les autres types histologiques de LNH , notamment les lymphomes folliculaires , où les premiers résultats sont encourageants . Idéalement , la TEP doit être couplée à la tomodensitométrie(TDM) permettant d'apprécier l'extension et la réponse , à la fois sur les paramètres morphologiques et fonctionnels . Le PET scann a été réalisé chez 5 patients de notre série .

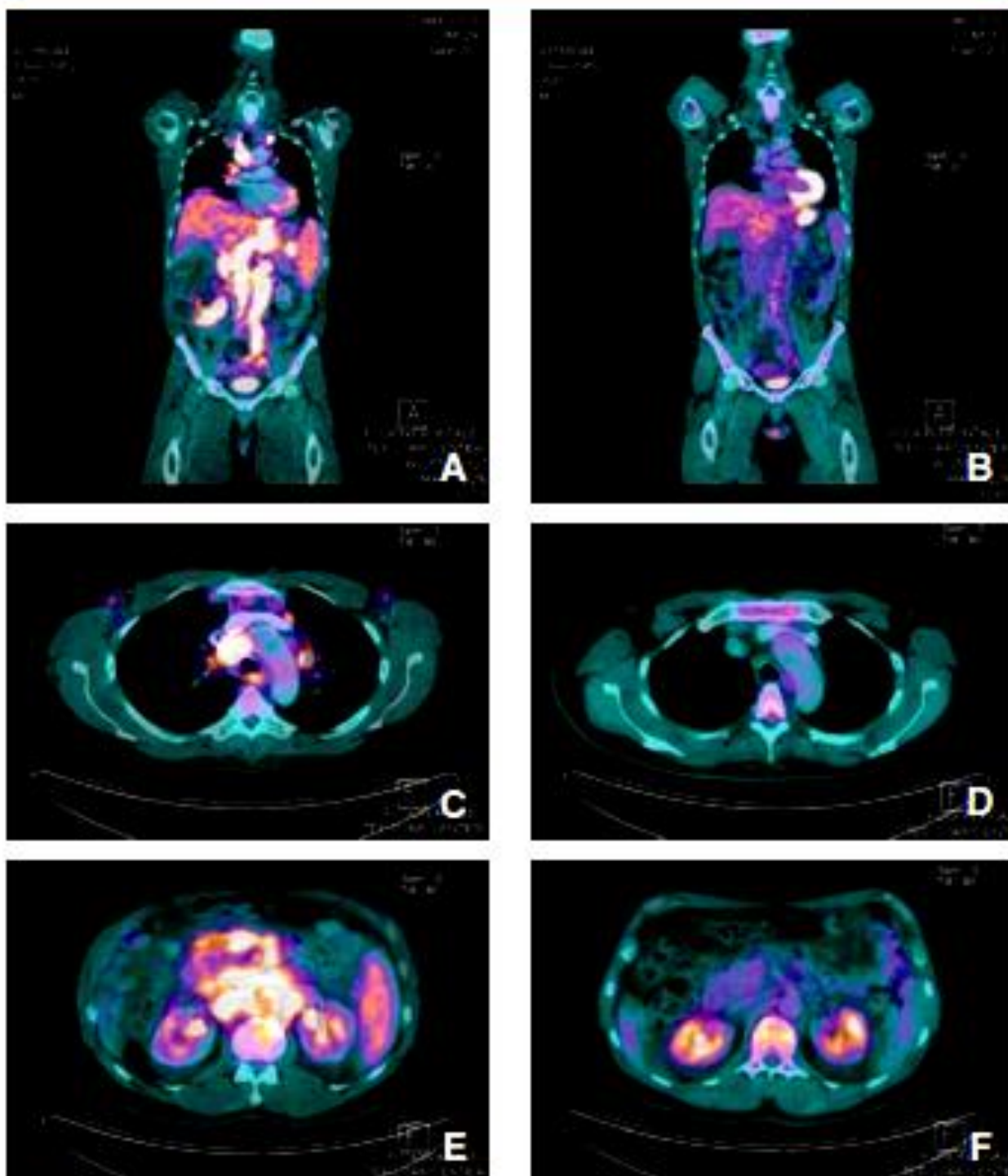


Figure 41 Exemple de l'évaluation thérapeutique par TEP-scanner : comparaison des images en coupes axiales et frontales avant traitement (A, C, E) et après quatre cures de chimiothérapie (B, D, F) chez un patient porteur d'un lymphome non hodgkinien ; disparition de tous les foyers hypermétaboliques sus- et sous-diaphragmatiques (réponse complète).

Figure 41 : exemple d'évaluation thérapeutique par le PET -scann [84]

IV. Classification ANN ARBOR

Une fois le lymphome classé selon son mode d'évolution clinique, il est primordial de connaître son extension clinique selon la classification *d'Ann Arbor* modifiée afin de définir son pronostic et la stratégie thérapeutique à adopter [78,79,75]. Les différents examens morphologiques réalisés permettent de stadifier l'extension de la maladie en quatre stades anatomocliniques selon la classification de Ann-Arbor (AA), représentée par les maladies localisées (stades I et II) et les maladies disséminées (stades III et IV).

I	Atteinte ganglionnaire limitée à un territoire anatomique ou Atteinte extraganglionnaire unique
II	Atteinte de deux territoires ganglionnaires ou plus, situés du même côté du diaphragme ou Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire associée à une ou plusieurs localisations extraganglionnaires de contiguïté accessibles à un champ d'irradiation délivrant une dose curatrice ou Atteinte extraganglionnaire unique associée à une ou plusieurs localisations ganglionnaires de contiguïté accessibles à un champ d'irradiation délivrant une dose curatrice
III	Atteinte ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatique avec ou sans atteinte splénique
IV	Atteinte extraganglionnaire avec atteinte ganglionnaire non contiguë ou Deux atteintes extraganglionnaires non contiguës ou Toute association d'atteinte(s) ganglionnaire(s) et extraganglionnaire(s) dont le volume interdit un champ d'irradiation à dose curatrice

Figure 42 : Définition des stades selon la classification d'Ann-Arbor [78]

Le stade est globalement un bon facteur pronostique et les malades ayant un stade (I) ont toujours une survie plus longue que les patients ayant un stade (IV) [86]. De plus, diagnostiquer une maladie disséminée semble être l'un des seuls paramètres réellement associés à un risque de rechute plus élevé [78].

Le stade Ann Arbor, a été déterminé chez tous les malades de notre série. Dans 14 cas (50%), il s'agissait de stades localisés de la maladie (stades I, II). Les 14 cas restants étaient des stades disséminés (III, IV).

V) Stratégie thérapeutique :

1) But du traitement :

Le but du traitement est d'obtenir une rémission complète, d'empêcher les rechutes et d'obtenir un taux de survie élevé sans événements. Trois décennies se sont écoulées depuis l'introduction d'une anthracycline dans les régimes de polychimiothérapie administrés aux patients atteints de lymphome, dont le plus utilisé à travers le monde reste le régime **CHOP**, dit de première génération (Adriamycine ; Cyclophosphamide, Vincristine et Prednisone). [88, 89,91]

Même si ce régime , ou ses variantes de dose (mini-CHOP dans les formes indolentes et super CHOP dans les agressives) , reste la clef de voûte de traitement de première ligne, l'identification progressive d'entités anatomocliniques au sein des lymphomes, ainsi que de facteurs pronostiques, a conduit à une diversification justifiée des stratégies thérapeutiques, basées sur la chimiothérapie (peu ou pas sur la radiothérapie) à laquelle sont venus s'ajouter des cytokines et des anticorps monoclonaux [81,82,84].

Les principales formes de lymphomes seront succinctement décrites puis la stratégie thérapeutique sera abordée. La mise à disposition d'un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, le Rituximab (*Mabthera*), marqueur exclusif des lymphomes B (95%) a révolutionné la stratégie thérapeutique des LNH. En association synergique aux Cytotoxiques, le Rituximab est administré avec les protocoles antérieurs: R-CHOP, R-CVP, R-ICE, etc. [87, 85,84]

Le protocole standard du traitement d'induction est devenu le RCHOP avec des résultats significatifs en termes de temps avant rechute et de survie. [87]

2) Les moyens thérapeutiques :

Les principaux moyens thérapeutiques utilisés sont la chimiothérapie et la radiothérapie (curative ou palliative). D'autres méthodes sont également utilisées en fonction de l'indication, il s'agit de la chirurgie, de l'intensification thérapeutique avec greffe de la moelle osseuse, de l'immunothérapie et de certaines thérapies adjuvantes. [81, 82,84]. Ces moyens thérapeutiques peuvent être utilisés seuls ou en association.

2.1. La chirurgie :

La chirurgie n'a de place qu'à titre diagnostique ou symptomatique [82,83].

Elle est limitée à :

- La biopsie d'exérèse d'une tumeur très localisée qui bénéficiera ultérieurement d'un traitement peu intensif ;
- L'exérèse éventuelle d'une masse lors d'un bilan de rémission, pour faire la part entre une tumeur nécrosée et un résidu tumoral viable ;
- Certaines localisations particulières : thyroïde, parotide, glandes sub Mandibulaires... ;

Dans notre série, les patients ont été opérés dans un but diagnostique, il s'agissait des biopsies : amygdalienne dans 8 cas, du cavum dans 7 cas, des fosses nasales dans 6 cas, la cavité buccale dans 2 cas, puis une exérèse chirurgicale : une amygdalectomie bilatérale chez un cas, une sub -maxillectomie dans un cas, une parotidectomie exofaciale dans un cas, et deux thyroïdectomies totales.

2.2. La radiothérapie :

Dans les lymphomes agressifs, la radiothérapie administrée après chimiothérapie a longtemps constitué le traitement standard, mais l'utilisation de chimiothérapies intensives et l'avènement des anticorps monoclonaux anti CD 20 l'ont peu à peu supplantée. Elle garde cependant des indications : le traitement d'une localisation unique d'un lymphome folliculaire, dans le traitement complémentaire des Lymphomes T à évolution locale, dans les lymphomes du MALT résistants à la chimiothérapie, et enfin, pour compléter le traitement d'un lymphome avec envahissement neuroméningé [22,24 ,95]. Dans notre étude, la radiothérapie a été utilisée chez un seul malade, ayant un LMNH T type NK nasal, où elle a été précédée par 6 cures de CHOEP.

2.3. chimiothérapie :

La chimiothérapie est aujourd'hui l'arme thérapeutique essentielle des LNH de haut grade de malignité. Grâce à une intensification des chimiothérapies, les taux de survie ont été améliorés au cours de ces dernières années [83,84,96] . Cet accroissement d'efficacité s'accompagne cependant d'un accroissement de leur toxicité.

✚ MÉDICAMENTS UTILISÉS ET PROTOCOLES DE CHIMIOTHÉRAPIE :

Figure 43 : tableau montrant les différents médicaments de chimiothérapie utilisés pour les LMNH [87]

DCI	Noms de spécialité	Formes galéniques	Mécanismes d'action
bléomycine	<i>Bléomycine</i>	Ampoule à 15 mg (1 unité = 1 mg)	Médicament induisant ou stabilisant des coupures d'ADN
bortézomib	<i>Velcade</i>	Flacon dosé à 3,5 mg	Inhibiteur du protéasome
carmustine	<i>BICNU</i>	Lyophilisat à 100 mg	Alkylant, nitroso-urée
chlorambucil	<i>Chloraminophène</i>	Gélule à 2 mg	Alkylant
chlorméthine	<i>Caryolsine</i>	Ampoule à 10 mg	Alkylant
cisplatine	<i>Cisplatyl, Cisplatine</i>	Flacon lyophilisé ou forme liquide prête à l'emploi à 10, 25 et 50 mg	Alkylant, organoplatine
cyclophosphamide	<i>Endoxan</i>	Comprimé à 50 mg et flacon à 500 et 1 000 mg	Alkylant
cytarabine	<i>Aracytine, Cytarbel</i>	Lyophilisat à 100 mg, 1 g et 2 g Solution prête à l'emploi à 40 mg/2 mL, 100 mg/5 mL, 500 mg/10 mL et 1 g/20 mL	Antimétabolite
doxorubicine	<i>Adriblastine, Doxorubicine</i>	Lyophilisat à 10, 50 et 150 mg Solution prête à l'emploi à 10 mg/5 mL, 20 mg/10 mL, 50 mg/25 mL et 200 mg/100 mL	Anthracycline, inhibiteur de la topo-isomérase II
épirubicine	<i>Farmorubicine</i>	Lyophilisat à 10, 50 et 150 mg Solution prête à l'emploi à 10 mg/5 mL, 20 mg/10 mL, 50 mg/25 mL et 200 mg/100 mL	Anthracycline, inhibiteur de la topo-isomérase II
étoposide	<i>Vépéside, Celltop, Etoposide</i>	Ampoule à 100 mg Capsule à 25, 50 et 100 mg	Inhibiteur de la topo-isomérase II
G-CSF	<i>Granocyte, Neupogen</i>	<i>Granocyte</i> = 13 et 34 MUI et <i>Neupogen</i> = 30 et 48 MU	Facteur de croissance hématopoïétique
ifosfamide	<i>Holoxan</i>	Flacon à 1 et 2 g	Alkylant
interféron α	<i>IntronA, Roféron</i>	Lyophilisat ou flacon prêt à l'emploi à 1, 3, 4,5, 5, 6, 9, 10, 18 et 30 MUI	Cytokine
méthotrexate	<i>Lédertrexate, Méthotrexate</i>	Comprimé à 2,5 mg Lyophilisat ou ampoule prête à l'emploi à 5, 20, 25, 50, 100 et 500 mg et à 1 et 5 g	Antimétabolite
mitoguazone	<i>Méthyl-GAG</i>	Flacon à 100 mg	Anticancéreux classé dans les « divers »
mitoxantrone	<i>Novantrone</i>	Flacon à 10, 20 et 25 mg	Intercalant, inhibiteur de la topo-isomérase II
rituximab	<i>Mabthera</i>	Flacon à 100 et 500 mg	Anticorps monoclonal anti-CD20
vincristine	<i>Oncovin, Vindésine</i>	Lyophilisat et flacon prêt à l'emploi à 1 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la polymérase de la tubuline
vindésine	<i>Eldisine</i>	Lyophilisat à 1 et 4 mg	Poison du fuseau, inhibiteur de la polymérase de la tubuline

2.4. Protocoles de chimiothérapie utilisés dans le LMNH

La composition des principaux protocoles figure ci-après. L'association au Rituximab est réalisée à la posologie de 375 mg/m² au J1 de chaque cycle de chimiothérapie. En raison de sa tolérance variable, il est conseillé de le perfuser avant les cytotoxiques. [96,87].

✚ Protocole CHOP :

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	V. d'ad.
cyclophosphamide	750	X					IV
doxorubicine	50	X					IV
vincristine	1,4 (< 2 mg)	X					IV
prednisone	40	X	X	X	X	X	<i>per os</i>

Rythme: toutes les 3 semaines. Pendant 6 cycles

Variante: avec bléomycine à 15 mg en IV à J1 et J5 (CHOP-BLEO) (Comella, 1980).

✚ Protocole DHAP :

	mg/m ²	J1	J2	J3	Voie d'ad.
cytarabine	2000		X	X	IV
cisplatine	100	X			IV
dexaméthasone	40 mg				<i>per os</i>

Rythme : toutes les 3 semaines

Variante : DHAX, avec de 'oxaliplatine', à la posologie de 130 mg/m² à la place de Cisplatine.

✚ **Protocole ACVBP :**

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	V. d'ad.
adriblastine	75	X					IV
cyclophosphamide	1 200	X					IV
vindésine	2	X				X	IV
bléomycine	10 mg	X				X	IV
prednisone	60	X	X	X	X	X	<i>per os</i>

Rythme : tous les 15 jours, pendant 3 à 4 cycles.

Remarque : dans certaines formes de LMNH, en association avec du

Méthotrexate et du G-CSF. Voir protocole ECVBP (coiffer 1983).

✚ **Protocole ECVBP :**

	mg/m ²	J1	J2	J3	J4	J5	V. d'ad.
épirubicine	120	X					IV
cyclophosphamide	2000	X					IV
vindésine	2	X				X	IV
bléomycine	10 mg	X					IV
prednisone	60	X	X	X	X	X	IV
méthotrexate	15 mg	X					IT

Rythme : tous les 15 jours, pendant 3 à 4 cycles (protocole LNH 1991–1993)

Ezzat et al. [86] ont trouvé que la chimiothérapie était le moyen thérapeutique commun chez 130 patients atteints de lymphome de l'anneau de Waldeyer. CHOP était le protocole le plus utilisé.

Dans notre série, la chimiothérapie était le principal moyen thérapeutique : 22 patients ont eu une poly chimiothérapie de type CHOP, ce qui s'accorde avec la littérature, puisque le CHOP est un protocole de référence et il est le plus communément utilisé, c'est un protocole standard pour les LNH de haut grade de malignité.

2.5. Apports des anticorps monoclonaux et autres thérapies ciblées

L'interféron et les anticorps monoclonaux ont ouvert la voie à de nouvelles thérapeutiques, classiquement regroupées sous le terme de la thérapie ciblée. L'interféron alpha a été utilisé dans les LMNH folliculaires ou dans les lymphomes T cutanés [84, 87,96]. Néanmoins, son utilisation est limitée en raison de ses effets indésirables (syndrome pseudo grippal,...).

Le développement des anticorps monoclonaux, le chef de file étant le Rituximab (anticorps anti CD-20 humanisé chimérique, Mabthera) a révolutionné le traitement des LMNH. Ses mécanismes d'action sont multiples : activation du complément, cytotoxicité dépendante des anticorps, apoptose.[87,85,96,97]

Dans notre étude, l'immunothérapie a été utilisée chez 17 cas. Le produit utilisé était le Rituximab, souvent associé au protocole CHOP ou mini- CHOP.

2.6. Intensification thérapeutique avec greffes :

Cette modalité thérapeutique trouve son indication dans l'intensification thérapeutique relative aux lymphomes réfractaires ou en rechute [97,98]. 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 allo greffe [89,92]. Dans les deux types de greffe, le conditionnement du greffon est indispensable et fait appel à une chimiothérapie et une irradiation corporelle totale.

2.7. Traitements symptomatiques :

Ils font partie intégrante de la prise en charge de l'hémopathie, ils comprennent la prise en compte des troubles digestifs, la prévention des mucites, la prescription de facteurs de croissance hématopoïétiques, les transfusions globulaires [85, 86,89].

En fonction de la présentation initiale du LMNH peuvent survenir des complications qui font l'objet d'une prise en charge particulière.

3) Indications :

3.1. Lymphomes diffus à grandes cellules B :

3.1.1. Stades localisés

Les lymphomes B à grandes cellules constituent un quart à un tiers des lymphomes de l'adulte et englobent la grande majorité des lymphomes B agressifs.

*** Stratégie :**

Tous ces lymphomes n'ont pas le même pronostic. Des facteurs pronostiques (IPI) déterminent la stratégie thérapeutique. La radiothérapie n'est pas constante. Après un traitement d'induction qui sert aussi au recueil des R-CHOP ou R-ACVBP, en fonction de l'âge et des facteurs pronostiques et/ou physiologiques, une autogreffe de CSP est réalisée le plus précocement possible .Un traitement par Rituximab en Entretien est possible. [83,92, 94,96]

* Protocoles utilisés

L'association standard aujourd'hui est le R-CHOP. L'association doxorubicine -Cyclophosphamide - vindésine- bléomycine - prednisone [ACVBP] est une association plus dosée que le CHOP très utilisée en France [91, 94, 96]. En cas de rechute, seront prescrites des associations de DHAP avec ou sans Rituximab.

Standard : 4 R-CHOP (14 à 21) suivis d'une radiothérapie 40 grays sur les territoires initiaux. (95,96)

Selon les territoires initiaux (risque d'irradiation mammaire chez la femme jeune, d'irradiation des glandes salivaires) : préférer une chimiothérapie exclusive de type R-CHOP, 6 cures. Réévaluation par TEP-TDM au 18 FDG après les 4 cures et à la fin du traitement. (95, 96,83).

3.1.2. Stades disséminés :

Index Pronostique International (IPI) : (92)

	0 point	1 point
<u>Age</u>	≤ 60	> 60
<u>Stade ANN ARBOR</u>	I ou II	III ou IV
<u>Nombre de sites extra N</u>	≤ 1	> 1
<u>Performance Status</u>	0 ou 1	≥2
<u>LDH (UI)</u>	Normaux	augmenté

IPI ajusté à l'âge (sujet <60 ans) : déclinaison de l'IPI à 3 facteurs : le stade Ann Arbor, le taux de LDH et le Performance Status.

Standard : le traitement de référence des stades avancés :

✚ sujets <60 ans : chimiothérapie de type R-CHOP, 8 cures avec intervalle de 14 jours, puis réévaluation à 4 cures par TEP-TDM au 18 FDG. les patients présentant un TEP-FDG positif à 4 cures doivent recevoir une chimiothérapie de

rattrapage, suivie d'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches périphériques. les cas de TEP-TDM positif douteux devront être biopsiés autant que possible.(1,95,96).

✚ Sujets >60 ans : 8 cures de R-CHOP à 21 jours d'intervalle.

3.2. Lymphomes folliculaires

Les lymphomes folliculaires sont un groupe homogène de LNH, représentant 20 à 30% des lymphomes non hodgkiniens [22, 45,80, 96].

* Stratégie

À la période d'induction (en général 3 ou 4 cycles), succède une période de consolidation. Il est proposé des stratégies thérapeutiques différentes en fonction du pronostic estimé au diagnostic (FLIPI). [80,91, 94,96]

*Formes localisées : D'évolution très lente, l'abstention thérapeutique est souvent préconisée. En fonction du stade, des mono chimiothérapies à base de chlorambucil Ou de Cyclophosphamide ou la radiothérapie peuvent être utilisées. En cas de facteurs de mauvais pronostic, on aura recours à la chimiothérapie.

*Formes disséminées : En fonction de l'âge, la poly chimiothérapie comprenant des associations différentes est le traitement standard, notamment le R-CHOP [91, 94,96]. Pour les patients de moins de 60 ans, la poly chimiothérapie sera suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) en cas de rechute.

*Protocoles utilisés :

Mono chimiothérapie, Par un alkylant tel que le chlorambucil ou le Cyclophosphamide, en général associé à un corticoïde. L'association Cyclophosphamide-vincristine prednisone (CVP) donne des résultats similaires. Le traitement standard en 1ère ligne est le R-CVP. [91,94, 96 ;80]

Poly chimiothérapie : Le traitement de référence est l'association Rituximab et Cyclophosphamide - doxorubicine- vincristine - prednisone (R-CHOP).

3.3. Lymphomes du manteau

De prédominance masculine, son évolution est celle des lymphomes de faible malignité, avec un délai médian de survie de 30 à 60 mois [84, 87,96].

***Stratégie**

Chez les patients âgés, une chimiothérapie est proposée.

Chez les patients plus jeunes, une intensification thérapeutique avec administration de cellules souches autologues est envisagée.

***Protocoles utilisés**

Comme pour les lymphomes folliculaires, les associations R-CVP et surtout R-CHOP sont préconisées [2, 87, 96,97]. Le bortézomib (Velcade) a montré une efficacité en cas de rechute.

3.4. Lymphomes de Burkitt

Le lymphome de Burkitt, décrit initialement en Afrique, reste chez l'adulte un lymphome de haute malignité.

➤ **Stratégie**

Une poly chimiothérapie de type R-COP associée à une prophylaxie neuroméningée s'impose. Il est conseillé de prévenir le syndrome de lyse tumorale et ses conséquences rénales (insuffisance rénale aiguë) par une administration préventive de rasburicase (*Fasturtec*). [94,96]

➤ **Protocoles utilisés**

Le lymphome de Burkitt constitue un modèle de lymphogénèse, source de découverte telle que le virus d'Epstein-Barr et la translocation de l'oncogène c-myc.

Si la guérison est accessible chez l'enfant, chez l'adulte, des progrès restent à accomplir.

Le traitement du LB est, dans les pays développés, basé sur les protocoles LMB (Lymphome Malin B, un protocole français de traitement des lymphomes B), protocoles en constante évolution. Il s'agit de différents protocoles de chimiothérapie dont on retient le protocole de type COP, modulable selon le bilan d'extension.

* En l'absence d'atteinte médullaire ou neuroméningée :

- Cyclophosphamide 300 mg/m² IV J1
- Vincristine 1 mg/m² (max 2 mg) IV J1
- Prednisolone 60 mg/m²/j PO ou IV J1 à J7
- PL à J1 avec méthotrexate (MTX) 15 mg IR + Depomédrol 40 mg.

*En cas d'atteinte médullaire sans atteinte neuroméningée :

- Cyclophosphamide 300 mg/m² IV J1
- Vincristine 1 mg/m² (max 2 mg) IV J1
- Prednisolone 60 mg/m²/j PO ou IV J1 à J7
- PL à J1 et J5 avec MTX 15 mg IR + ARA-C 40 mg IR + Depomédrol 40 mg.

*En cas d'atteinte médullaire et d'atteinte neuroméningée :

- Cyclophosphamide 300 mg/m² IV J1
- Vincristine 1 mg/m² (max 2 mg) IV J1
- Prednisolone 60 mg/m²/j PO ou IV J1 à J7
- PL à J1, J3 et J5 avec MTX 15 mg IR + ARA-C 40 mg IR + Depomédrol 40 mg

3.5. Lymphome T NK/ nasal :

Les cellules NK expriment la glycoprotéine P multi résistante aux drogues de sorte que les protocoles contenant les anthracyclines sont inefficaces [46,90]. Le traitement des lymphomes T/NK nasaux par le protocole CHOP, la radiothérapie, ou leur combinaison donne des résultats médiocres [46,90]. Récemment, un protocole à base de: dexaméthasone, méthotrexate, ifosfamide, L-asparaginase, et étoposide (SMILE) a été conçu spécifiquement pour ces localisations rares et agressives [46,90].

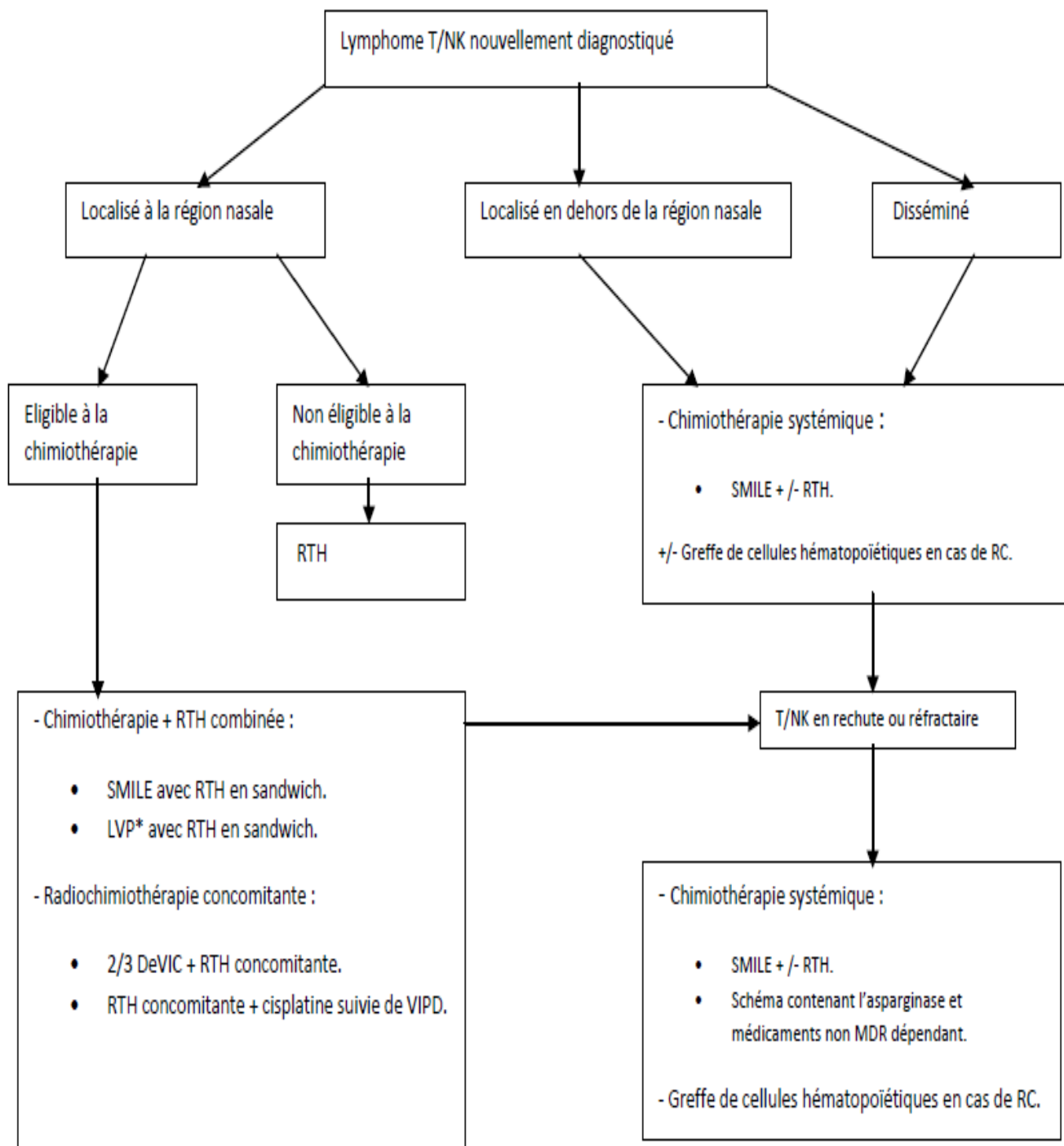


Figure 42 : Algorithme de traitement du lymphome T/NK [89]

SMILE : dexaméthasone, méthotrexate, fosfamide, l- asparaginase et étoposide

DeVIC : Dexaméthasone, étoposide, ifosfamide et carboplatine,

MDR : Multi Drug Résistance .

Les données actuelles indiquent que les lymphomes T/NK nasaux de tous les stades doivent être traités par la chimiothérapie systématique avec la radiothérapie du site envahie si elle est applicable [46,90].

Le schéma SMILE comprend trois médicaments non glycoprotéine-P dépendants : la dexaméthasone, le méthotrexate et l'ifosfamide. L-asparaginase est incorporé dans le protocole thérapeutique pour son activité en cas de rechute et/ou de récurrence du lymphome. Etoposide est inclus, en raison de son efficacité dans le syndrome hémophagocytaire lié aux cellules NK ou aux cellules T malignes [46,90].

Après une radiothérapie à une dose d'au moins 50 Gy et 3 à 4 cycles de SMILE, le taux de réponse globale peut atteindre les 90 %, et le taux de réponse complète(CR) avoisine 70 % [46,90].

3.6. Traitement des rechutes :

Toute rechute ou maladie réfractaire à une induction par R-CHOP chez un patient de moins de 65 ans doit être autogreffée. La chimiothérapie de rattrapage habituelle est le R-DHAP (Rituximab, Aracytine et Dexaméthasone) ou le R-ICE (Rituximab, ifosfamide, carboplatine et étoposide), tous les 21 jours (96, 97, 83,86).

R-DHAP	R-ICE	R-ESHAP
Rituximab 375mg/m ²	Rituximab 375mg/m ²	Rituximab 375mg/m ²
Aracytine 2000mg /m ²	Ifosfamide 5000mg/m ²	Aracytine 2000mg/m ² J5
CDDP 100mg/m ²	Carboplatine AUC5	Etoposide 40mg/m ² J1-4
Dexaméthasone 40mg		Dexamethasone400mg/m ²

4)critères de réponse au traitement :

L'objectif du traitement des LMNH agressifs est d'obtenir une réponse complète (RC) afin d'espérer une guérison. Les progrès réalisés dans les lymphomes indolents font également reconsidérer l'intérêt d'obtenir la meilleure réponse possible, puisqu'il a été démontré plus récemment un lien entre réponse et survie. [1, 2, 30,91]

Les premiers critères de réponse distinguaient la RC (disparition de toutes les anomalies) de la réponse complète incertaine RCu (u pour unconfirmed) (régression supérieure à 75%), la réponse partielle RP (régression entre 50 et 75 %) et l'échec (maladie stable ou progression). [30,98]

Avec l'apport de la TEP, les critères de réponse ont été modifiés en 2007 [98, 77,91], avec la Disparition de la notion de RC incertaine. Ces nouveaux critères sont désormais utilisés Pour évaluer la réponse au traitement des LMNH B diffus à grandes cellules.

❖ 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), puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis une fois par an [30, 77]

❖ Réponse partielle (RP) :

TDM avec régression des cibles de 50 % à 75 % avec une TEP FDG positive. Une documentation histologique est recommandée. Le rattrapage est suivi de l'intensification thérapeutique avec autogreffe pour les patients jeunes.[30,85,77]

❖ 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 [85, 98,77].

❖ Rechute :

Il convient de distinguer les rechutes précoces (on-thérapie), survenant au cours de la première année après le diagnostic, et qui sont de mauvais pronostic. Les rechutes tardives (off-thérapie), survenant au-delà d'un an après le diagnostic, et qui sont de meilleur pronostic. Une documentation histologique est recommandée. Le rattrapage suivi de l'intensification thérapeutique avec autogreffe doit être envisagé pour les patients jeunes [30, 98,77].

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 [30 ; 90, 97].

Dans notre série, parmi les 17 malades évaluables sur le plan thérapeutique, 8 malades étaient en rémission complète, quatre en rémission partielle et cinq cas en échec thérapeutique.

Tableau 44 : Critères révisés International Workshop Criteria (IWC) incluant les données de la tomographie par émission de positons (TEP) dans les essais cliniques [93]

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 Fixation variable ou TEP négative : normalisation de la taille au TDM	Non palpable Disparition des nodules	Pas d'infiltration sur les différents prélèvements Si pas de morphologie, immunohistochimie négative
		≥ 50 % de diminution du SPD des 6 plus grandes masses, sans augmentation de la taille des autres ganglions	≥ 50 % de diminution du SPD des nodules (si un seul nodule, du plus grand diamètre transverse)	Hors de propos si positive avant traitement Le type cellulaire doit être spécifié
PR	Régression des lésions mesurables et pas de nouveau site	Avides de FDG ou fixant avant traitement : * Un site initial ou plus positif à la TEP * Fixation variable ou TEP négative : régression de la taille au TDM	Pas d'augmentation en taille du foie ou de la rate	
		Avides de FDG ou fixant avant traitement : TEP positive sur des sites initiaux, mais pas de nouveaux sites en TEP ou en TDM	-	-
MS	Pas de RC/PR ou de MP	Fixation variable ou TEP négative :		
		pas de modification en taille des lésions au TDM		
Rechute Ou maladie progressive	Toute nouvelle lésion Ou augmentation	Apparition d'une nouvelle lésion > 1,5 cm d'axe	> 50 % d'augmentation du SPD de toute lésion initiale	Nouvelle infiltration ou récurrence
	≥ 50 % des sites connus	≥ 50 % d'augmentation du SPD de plus d'un ganglion		
		Ou ≥ 50 % d'augmentation du plus grand diamètre d'un ganglion initialement atteint de petit axe > 1cm		
RC : rémission complète ; RP : réponse partielle ; MS : maladie stable ; MP : maladie progressive ; SPD : somme des produits des diamètres.				

Figure 44 : tableau résumant les stratégies thérapeutiques des cas de notre série

Cas	Age	Site	Type histologique	Délai de DC	Stade Ann Arbor	Traitement	Evolution
1.	40 ans	Amygdale	LDBG	4 mois	II A	4 RCHOP	RC
2.	83 ans	Amygdale	LDBG	5 mois	II A	5 cures de COP, puis R mini CHOP	Réfractaire ,2 ème cure de de RminiCHOP
3.	45 ans	Amygdale	LDBG	6 mois	II, IPI à 0	CHOP	PDV après 2 cures
4.	73 ans	amygdale	LDBG	4 mois	II A	8 cures de RCHOP	RC
5.	74 ANS	Amygdale +, cérébral	LDBG	2 mois	IV, IPI à 3	2 cures de RminiCHOP	Neutropénie fébrile post chimio, DCD suite à un choc septique
6.	42 ans	Amygdale	LDBG	2 mois	IV	8 cures de RCHOP	RC
7.	50ans	Amygdale	Lymphome du manteau	5 mois	IV	6 cures de RDHAP puis 2 cures RCHOP	Réfractaire RGEMOX
8.	65 ans	Amygdale	Lymphome du manteau dans sa variété blastoïde	1 an	III	5 cures de RCHOP puis 3 cures de RDHAP	RC
9.	67 ans	Amygdale	Lymphome du manteau	2 ans	IV	6 R-CHOP	Réponse Partielle
10.	63 ans	Cavum	LDBG	6 mois	II A	8 cures de RCHOP, puis RDHAOX , puis RESHAP	Réfractaire (3ème cure de RESHAP)
11.	77 ans	Cavum	LDBG	7 mois	I	8 cures de RminiCHOP	Réponse partielle (RP) (.
12.	61 ans	Cavum	LDBG	1 mois	IV	4 RCHOP	PDV
13.	63 ANS	Cavum	LDBG	2 MOIS	IV B	1 cure RCHOP	DCD en réa (dyspnée laryngée)
14.	55 ans	cavum	LDBG	3 mois	I	4 cures de RCHOP (rép à 48 %), puis 4 cures de RESHAP	RC
15.	75 ans	Cavum et gastrique	Lymphome du manteau	9 mois	IV B	8 cures de RCHOP	RP estimée à 54 %
16.	76 ans	Cavum, et pulmonaire	LDBG	6 mois	IV B	8 cures de RminiCHOP	RC
17.	73 ans	Sinus maxillaire gauche	LDBG	6 mois	IV B	8 cures de RCHOP puis 4 cures de RDHAOX	Réfractaire à 36% (malade non coopérant)
18.	80 ans	Sinus maxillaire	LDBG	6 mois	IV	Refus du TRT	Refus du traitement
19.	56 ANS	Sinus maxillaire et FN	LDBG	5 mois	IB	7 cures de RCHOP	Réponse estimée à 74 %
20.	48 ans	Fosses nasales	NK angiocentrique	3 mois	II	6 cures de CHOEP	Adressé en radiothérapie
21.	40 ans	FN et sinus max	NK nasal	3 mois	I, IPI à 0	Protocole CHVP	Malade désireuse de suivie à rabat
22.	34 Ans	FN gauche	NK nasal	2 mois	I	4 cures de CHOEP	En cours de réévaluation
23.	41 ans	Gencive supérieure	LDBG	4 mois	I	4 cures de CHOP	RC, sous surveillance
24.	39 ans	Glande sous max	Lymphome de Burkitt	5 mois	I	COP, puis RCOPADEM2 puis CYM2	En cours de réévaluation
25.	70 ans	Parotide	LDBG	6 mois	IV	4 cures de RminiCHOP ,puis 2 cures de RDHAP	PDV
26.	92 ans	Thyroïde	Lymphome lymphocytaire	5 mois	IV	8 cures de mini COP	RC
27.	70 ans	Thyroïde	LDBG	1 an	IV	3 cures de RminiCHOP	PDV
28.	65 ans	Palais	LDBG	8 mois	II	2 cures de R-CHOP	En cours d'évaluation

5) Surveillance :

Elle a pour but de dépister une éventuelle récurrence tumorale locale ou une dissémination à distance de la maladie. Elle permet aussi l'appréciation de la qualité de vie du patient. Ce paramètre d'intérêt croissant englobe les aspects de réinsertion socioprofessionnelle, retentissement psychologique, familial, sexuel et matériel de la maladie. (1, 17, 84,93)

5.1. Surveillance à court terme

5.1.1. But

La surveillance à court terme a pour but de dépister et prendre en charge les complications du traitement [1, 17, 84,93].

5.1.2. Complications de la chimiothérapie

Les effets secondaires immédiats sont les plus fréquents et doivent être expliqués et prévenus :

- Digestifs : Stomatite, nausées-vomissements
- Cutanés : alopecie, allergie ;
- Hématologiques : myélotoxicité (nécessitant l'administration prophylactique ou curative d'érythropoïétine ou facteur de croissance granulocytaire, antibiothérapie à large spectre des épisodes fébriles intercurrents) ;
- Cardiaques : trouble du rythme ;
- La contraception et la prévention de la fertilité doivent être envisagées.

5.1.3. Complications de la radiothérapie

Au cours d'une irradiation de la sphère ORL, la toxicité en cours de traitement est essentiellement marquée par la survenue d'une épithéliite, d'une mucite, ainsi qu'une xérostomie séquellaire avec les risques de détérioration de l'état bucco-dentaire. (1, 96,91)

5.2. Surveillance à moyen et long terme

5.2.1. But

La surveillance à moyen et long terme des LNH a pour but de dépister une éventuelle récurrence tumorale locale ou une dissémination à distance de la maladie. Elle permet en outre l'appréciation de la qualité de vie du patient.(1,96,91)

5.2.2. Modalités

Cette surveillance doit être régulière, rapprochée durant les deux premières années puis espacée par la suite [1, 96,91]. En cas de rémission complète, les deux paramètres à surveiller régulièrement sont l'état général et l'examen clinique, tous les 3 mois la première année, tous les 4 mois la deuxième année, tous les 6 mois entre 2 ans et 5 ans et tous les ans ensuite. Les masses tumorales initiales doivent être surveillées par un examen scanographique (ou un autre examen spécialisé en fonction de leur localisation) à 3 mois, 6 mois et 1 an [1, 92, 93,96].

Ensuite, si l'état clinique est normal, les examens complémentaires apportent peu d'informations utiles .En cas de symptômes cliniques, il faut rechercher des anomalies radiologiques et biologiques (hémogramme, bilan inflammatoire). Les LDH et la β_2 microglobuline ne sont que des marqueurs tardifs et ne deviennent anormaux qu'en cas de tumeur évoluée.

Dans notre série, la surveillance était réalisée à l'aide de l'examen clinique, du scanner et de la biologie, notamment grâce à la mesure du taux de LDH.

5.3. Rôle de l'ORL

Les ORL sont tenus de procéder régulièrement au cours du suivi à une laryngoscopie et à l'examen endoscopique du rhinopharynx chez les patients dont la présentation initiale du lymphome se situe au niveau du rhinopharynx, de la cavité buccale, des fosses nasales, des sinus ou du larynx. (1,96). Ils peuvent être amenés à accomplir des biopsies des lésions suspectes de récurrence à ce niveau.

VI) Pronostic :

A) Facteurs pronostiques :

Les facteurs pronostiques sont des facteurs essentiels qui permettent, dans une certaine mesure, de prévoir l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Ils témoignent de l'agressivité de la maladie, de son extension et de la capacité du malade à supporter la maladie ou les effets secondaires des traitements. Ils sont étudiés lors du bilan initial de la maladie, les plus pertinents d'entre eux servent à adapter le traitement. [2,30, 91,93]

L'index pronostique internationalement reconnu pour l'étude des LMNH est **INTERNATIONAL PRONOSTIC INDEX (IPI)** [79,86], il repose sur cinq facteurs :

- ✚ L'âge (moins de 60 ans / plus de 60 ans)
- ✚ 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)

Il a été ajusté sur l'âge, puis révisé en fonction des progrès thérapeutiques, et, plus récemment, ont été définis des index internationaux adaptés selon le type histologique. [86, 79,2]. Pour calculer l'IPI on additionne le nombre de facteurs défavorables, il varie donc de 0 à 5.

Index pronostique international (IPI): Facteurs défavorables	
• Age	≥ 60 ans
• Localisations extraganglionnaires	≥ 2
• Stade d'Ann Arbor	> 2
• LDH	> Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	≥ 2
Index pronostique international adapté à l'âge (aaIPI): facteurs défavorables	
• Stade d'Ann Arbor	> 2
• LDH	> Normale
• Indice de performance selon l'ECOG	≥ 2

Figure 45: INTERNATIONAL PRONOSTIC INDEX [IPI]. [79]

L'index pronostique international des lymphomes folliculaires : FLIPI [80]

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)

FLIPI pour les lymphomes folliculaires

- ✓ âge (supérieur à 60 ans),
- ✓ stade clinique (III ou IV),
- ✓ LDH sanguine (élevée)
- ✓ Atteinte ganglionnaire (supérieure à 4)
- ✓ hémoglobine (<à 120 g/L)

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, il a été créé des « échelles de performance ». La plus utilisée est l'échelle ECOG qui va de 0 à 4 : [80,91]

- 0 : Pas d'atteinte de l'état général, mène une vie normale
- 1 : Il existe une fatigue mais le patient peut faire la plupart des gestes de la vie quotidienne
- 2 : Fatigue obligeant le patient à se coucher dans la journée
- 3 : Le patient reste alité plus de la moitié de la journée
- 4 : Le patient ne se lève plus.

Le stade est globalement un bon facteur pronostique et les malades ayant un stade (I) ont toujours une 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. [80, 87, 91,92].

Dans notre série, 2 groupes de malades ont été individualisés :

Un groupe de 14 malades avec des stades localisés (I-II) dont 7 malades n'ont aucun signes d'évolutivité et un deuxième groupe fait de 14 malades avec des stades disséminés (III, IV) et des signes d'évolutivité clinique et biologique.

B) Survie

B.1.) Paramètres d'évaluation

Le critère d'évaluation principal est la survie globale (SG) qui est calculée de la date d'entrée à l'étude jusqu'à la date du décès quel que soit sa cause. (1, 80,99)

Les critères d'évaluation secondaire sont la survie sans événements (SSE) et la survie sans progression (SSP). La SSE est évaluée de la date d'entrée à l'étude jusqu'à la date de l'apparition de l'événement, qui est défini comme la progression, l'échec,

la rechute, ou le décès quelque soit sa cause. La définition de la SSP est similaire à la SSE, sauf que les décès qui ne sont pas en relation avec la maladie ou son traitement ne sont pas comptés comme des échecs du traitement. (22, 80,98)

B.2) Survie selon les stades cliniques

Les SSE, SSP et SG sont meilleures dans les stades localisés I et II par rapport aux stades étendus III et IV avec une différence significative. Cette différence a également été retrouvée dans d'autres études comme celle de l'américaine Anderson qui rapporte une SSP à 5 ans de 76 % pour les stades localisés contre 59 % pour les stades étendus et la SG à 5 ans de 78,8 % pour les stades localisés contre 62,3 % pour les stades étendus. (22, 80,99)

B.3) Survie selon le taux de LDH

La présence d'un taux des LDH supérieur à la normale a depuis longtemps été identifiée comme étant un facteur péjoratif pour les malades ayant un lymphome non Hodgkinien et ce risque persiste même à l'ère du Rituximab. La série du groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) (98,99) a retrouvé un taux de SG à 7 ans de 69 % pour un taux de LDH normal contre 45% pour le taux de LDH élevé avec une différence significative.

B.4) Survie selon les index pronostiques

L'index pronostique international est le principal moyen utilisé pour prédire les résultats thérapeutiques des patients présentant un LDGB. (79, 98,99).

Une analyse rétrospective des patients présentant un LDGB traités avec le R CHOP, réalisée dans la province Canadienne de la Colombie Britannique, a trouvé

une différence significative dans la SG, SSP selon l'IPI ajusté à l'âge (Tableau [98,99]).

IPI	SSP à 4 ans %	SG à 4 ans %
0 -1	85	82
2	80	81
3	57	49
4 - 5	51	59

Comparaison de la SSP et la SG selon l'IPI

- Dans notre série, plusieurs facteurs étaient associés à une tendance à une meilleure survie : âge, sexe masculin, score IPI inférieur à 2, type histologique B diffus à grandes cellules .Le taux de survie chez les patients présentant une tumeur localisée (stades IE ou IV avec localisation unique au massif facial) était de 82 % à 12 mois et 70 % à 28 mois. Il existait une différence significative en termes de survie globale entre les stades localisés (IE) et avancés, IIIIE et IV).



Au vu des données de notre travail et de ses limites, nous suggérons l'acquisition de nouvelles attitudes dans la prise en charge globale du lymphome non Hodgkinien :

- L'encouragement de la recherche des facteurs de risque des cancers hématologiques ;
- La recherche systématique d'adénopathies et d'hypertrophies d'organe lors de tout examen clinique, suivi d'une demande de bilans biologiques ;
- la participation active à la prévention des lymphomes non Hodgkiniens par la sensibilisation des médecins généralistes et médecins de famille ;
- Généraliser le panel immunohistochimique à l'instar de ce qui se passe dans notre hôpital afin de rendre le diagnostic fiable d'emblée ;
- Rendre plus rapide la prise en charge spécialisée en raccourcissant les délais pour effectuer un bilan d'extension ou une relecture anatomopathologique pour confirmation ;
- La création d'associations pour la sensibilisation, l'éducation, l'information et le soutien aux patients atteints de lymphome ;
- Améliorer la qualité du consensus de surveillance épidémiologique par une harmonisation des pratiques et mise à jour des registres nationaux et régionaux pour avoir une idée sur la répartition du LNH dans notre pays ;
- La généralisation de la couverture médicale pour permettre une meilleure observance et adhésion au traitement ;
- La formation de médecins spécialistes en hématologie ;
- Mettre en œuvre des programmes de formation des médecins généralistes à propos des LNH, afin d'éviter un diagnostic tardif.

Ceci ne peut être réalisable que par la volonté et l'implication des autorités de tutelle.



Notre étude a porté sur l'ensemble des localisations extra ganglionnaires possibles des Lymphomes malins non Hodgkiniens au niveau de la sphère ORL, et a retrouvé 28 cas au cours des 3 dernières années 2016/2018 traités au niveau de l'hôpital universitaire Chu HASSAN II de Fès .

Le site de l'atteinte extra-ganglionnaire concerne majoritairement l'anneau de Waldeyer. Les fosses nasales et sinus viennent en seconde position et toutes les autres localisations sont possibles comme les glandes salivaires, la cavité buccale, la glande thyroïde, le larynx ou encore la mandibule.

Histologiquement, c'est le LDGB qui est le plus fréquent, représentant la majorité des cas répertoriés dans notre étude. Les autres types histologiques retrouvés sont les lymphomes folliculaires, les lymphomes de la zone marginale, les lymphomes lymphocytiques, les lymphomes du manteau, les lymphomes de type MALT et les lymphomes de phénotype T dont le lymphome NK/T de type sino nasal.

La clinique et la radiologie restent dans tous les cas très peu spécifiques et seule la biopsie tumorale permet de porter le diagnostic. Cette biopsie doit être profonde et de bonne qualité pour permettre la réalisation de l'étude anatomopathologique dans de bonnes conditions.

La prise en charge des LNH a beaucoup évolué ces dernières années. L'index pronostic international a permis l'élaboration de programmes thérapeutiques adaptés en fonction du risque et de la probabilité de survie. La construction de protocoles de chimiothérapie intensive et de schémas thérapeutiques « densifiés » a remis en cause le dogme du « CHOP pour tout le monde ». L'avènement des anticorps monoclonaux, en particulier le Rituximab, a encore été une étape cruciale. La thérapeutique ciblée est depuis longtemps une préoccupation majeure dans le but de renforcer l'activité anti-tumorale et de minimiser les effets secondaires des

chimiothérapies. A ce titre la radio-immunothérapie apparaît comme un progrès considérable. Enfin, un bon traitement n'est rien sans une bonne évaluation tumorale. L'introduction de la tomographie à émission de positons dans le champ des LNH a bouleversé les méthodes d'exploration conventionnelles et les habitudes des cliniciens.

Concernant la prise en charge, nous insistons encore une fois sur le caractère multidisciplinaire nécessaire de celle-ci. Elle doit être :

- Oto-rhino-laryngologique, car après une biopsie ou une exérèse chirurgicale, l'inventaire des lésions doit être précis et certaines localisations et/ou certains types histologiques peuvent nécessiter un traitement local chirurgical complémentaire. Par ailleurs, après un traitement initial bien mené, l'ORL est nécessairement impliqué dans la surveillance post-thérapeutique des malades.
- Hématologique et Oncologique, car le traitement médical est celui établi pour le type histologique donné du lymphome quelque soit son siège.
- Radio thérapeutique lorsque localisés, ces lymphomes peuvent faire appel à une irradiation adaptée très précisément à la topographie de l'atteinte initiale.

Résumé :

Introduction : Les lymphomes malins non hodgkiniens représentent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par une prolifération des cellules monoclonales des lignées lymphocytaires B ou T entraînant l'apparition de tumeurs ganglionnaires et extra-ganglionnaires. Hormis les atteintes ganglionnaires, la sphère ORL est la 2^{ème} localisation après les atteintes gastro-intestinales. Le but de notre travail est de rapporter les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques et évolutifs d'une série de malades traités pour de lymphome au sein de notre service sur une période de 3 ans

Matériels et méthodes : Notre Etude a été rétrospective réalisée au sein du service d'ORL et de chirurgie cervico-faciale du CHU Hassan II de Fès, entre janvier 2016 et décembre 2018, et dont le résultat histologique, a révélé un LMNH.

RESULTATS : Nous avons répertorié 28 cas de LMNH extra ganglionnaire de la sphère ORL. La moyenne d'âge de nos patients est comprise entre 34 ans et 92 ans, sans véritable prédominance de sexe. Les localisations tumorales sont diverses et représentées par : l'amygdale palatine chez 9 patients, le cavum chez 7 patients, les fosses nasales et les sinus dans 6 cas, la glande thyroïde (2 cas), la glande parotide (1 cas), le palais (1 cas), la glande sous maxillaire (1 cas) et la gencive chez un seul patient. Le diagnostic positif fait par l'étude anatomopathologique a été réalisé soit sur spécimen de biopsie ou des pièces d'exérèse chirurgicale. Histologiquement, le LDGB est le plus fréquent, représentant la majorité des cas répertoriés dans notre étude (67%). Les autres types histologiques retrouvés sont les lymphomes lymphocytiques (3.57%), les lymphomes du manteau (14.28%), les lymphomes de Burkitt (3.57%) et les lymphomes de phénotype T dont le lymphome NK/T de type sino nasal. (10.53%). le stade ANN ARBOR a été déterminé chez tous

les patients, il s'agissait de stade localisé (I,II) dans 50% des cas ,stade disséminé chez le reste , soit 50%. Tous nos patients ont bénéficié d'une chimiothérapie, le protocole RCHOP était le protocole de référence, sauf un seul patient, ayant un LMNH type NK nasal, a été adressé en radiothérapie externe.

DISCUSSION ET CONCLUSION : Les LMNH de localisation extra ganglionnaire en ORL sont généralement des formes localisées en règle agressives. L'histologie occupe une place importante dans le diagnostic. En effet, ces tumeurs ne présentent aucune spécificité clinique ou radiologique. Une batterie d'examens immuno histochimiques (IHC) est nécessaire pour établir un diagnostic précis dont va en partie dépendre la prise en charge thérapeutique et le pronostic.

Abstract

Introduction: Non-hodgkin's Malignant Lymphoma is a heterogeneous group of malignant hemopathies characterized by proliferation of monoclonal cells in B or T lymphocyte lines , leading to tumors lymph nodes and extra-lymph nodes. Apart from lymph node disease, the ENT sphere is the second location after gastrointestinal disease. The purpose of our work is to report epidemiological, clinical, para-clinical and evolutionary aspects of a serie of patients treated for Non Hodgkin lymphoma within our department over a period of 3 years

Materials and methods: Our Study was carried out retrospectively within the ENT surgery department of the university hospital Hassan II of Fez, between January 2016 and December 2018, and whose histological result, revealed an extra nodal lymphoma .

RESULTATS: We have listed 28 cases of ENT extra nodal lymphomas . The average age of our patients is between 34 and 92, with masculine predominance. The tumor locations were diverse and represented by: the palatine tonsil in 9 cases , the cavum in 7 cases , the nasal cavity and the sinus in 6 cases, the thyroid gland (2 cases), the parotid gland (1 case), the palate (1 case), submaxillary gland (1 case) and gums in a single patient. The positive diagnosis , made by anatomopathological study , was made either on a specimen biopsy or on surgical removal parts.

Histologically, the LDGB is the most common, representing the majority of cases listed in our study (67%). Other histological types found : lymphocytic lymphomas (3.57%), mantle lymphomas (14.28%), Burkitt lymphomas (3.57%) and phenotype T lymphomas including NK/T nasal lymphoma. (10.53%). The ANN ARBOR stage was determined in all cases , including localized stage (I,II) in 50% of the cases, spread stage above the rest .All our patients received chemotherapy, RCHOP was the reference protocol,

DISCUSSION AND CONCLUSION: ENT Extra nodal Lymphomas are generally localized forms and are aggressive. Histology plays an important role in the diagnosis. Indeed, these tumours have no clinical, nor radiological specificity. A battery of immunohistochemistry assays (IHC) is needed to establish an accurate diagnosis on which therapeutic management and prognosis will depend .

ملخص

تعتبر الأورام اللمفاوية غير اللمفاوية مجموعة متغايرة من الأورام الخبيثة الدموية، وتتميز بتكاثر الخلايا وحيدة النسيلة من اللمفاويات (ب) أو (ت) مما يؤدي إلى ظهور أورام عقديّة وغير عقديّة. بصرف النظر عن تورط العقد اللمفاوية، فإن مجال الأنف والحنجرة هو ثاني أكثر المواقع شيوعاً بعد الجهاز الهضمي. الغرض من عملنا هو الإبلاغ عن سلسلة من المرضى الذين تم تشخيصهم بمرض سرطان اللمفاوية غير اللمفاوية في قسم الأنف والحنجرة على مدار 3 سنوات. في دراستنا، التي أجريت في المستشفى الجامعي الحسن الثاني بفاس انطلاقاً من يناير 2016 إلى دجنبر 2018، سجلنا 28 حالة مرضية لورم اللمفاوية غير اللمفاوية بدائرة الأذن، الأنف والحنجرة. كان متوسط العمر 56 سنة وتراوحت أعمار المرضى بين 34 و92 سنة مع هيمنة نسبة الذكور. معظم المواقع غير العقدية للمفوم التي تم تسجيلها تركزت في حلقة والدير كما سجلت حالات أخرى همت الجيوب الأنفية، الغدد اللعابية، الفم والغدة الدرقية. يكون التشخيص عبر التشريح الدقيق. فالمفوم المنتشر، كبير الخلية هو الأكثر شيوعاً، ويمثل غالبية الحالات المدرجة في دراستنا (67%) والأنواع النسيجية الأخرى الموجودة هي الأورام اللمفاوية (3.57%)، الأورام اللمفاوية اللمفاوية (14.28%)، أورام بوركيت (3.57%) تم تحديد مرحلة أن أربور عند جميع المرضى، وكانت المرحلة المرضية تشمل 50% من الحالات، و المرحلة المنتشرة في الحالات الأخرى، تلقى جميع المرضى العلاج الكيميائي و RCHOP كان هو البروتوكول المرجعي.

ان الأورام اللمفاوية غير اللمفاوية اللاعقدية بدائرة الأنف والحنجرة أورام موضعية و لكن خبيثة. والتشريح الدقيق يحتل مكانة مهمة في تشخيص المرض. ففي الواقع، لا تظهر هذه الأورام أي خاصية سريرية. أو إشعاعية لإجراء التشخيص. فالمطلوب هو تشريح مجهري دقيق للخلايا والأنسجة الذي يفضله سيتم التشخيص و توفير العلاجات اللازمة



1. Festini G, Longaro F, Volpe C

Primary extranodal non-Hodgkin Lymphoma of the Head and neck. *Recenti Prog Med.* 1997; 88: 169-172

2. Mendenhall NP.

Lymphomas and related diseases presenting in the Head and neck. *Management of Head and neck cancer: A multi disciplinary approach, Second Edition*, Edited by Rodney R. Million and Nicolas J. Cassisi, Philadelphia 1994; pp 857-879

3. http://www.orchuangers.fr/media/polyexterne__039130400_0808_22062012.pdf

4. <http://imedecin.com/Tube-digestif/anatomie-de-la-cavite-buccale.html>

5. http://allergo.lyon.inserm.fr/ORL/8.1.Anatomie_fosses_nasales_sinus.pdf

6. <tp://www.medecine-et-sante.com/anatomie/salivaires.html>

7. <https://fr.dreamstime.com/anatomie-l-illustration-d-meA9dicale-glande-thyroC3AFde-env-image142254211>

8. <http://vocal.over-blog.com/2016/09/l-anatomie-et-la-physiologie-du-larynx.html>

9. <http://pst.chez-alice.fr/ts2tp.htm>, cours d'immunologie

10. lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/Cours_Immuno/chapitre8.htm

11. <https://www.slideshare.net/openmichigan/021609-lymphatic-histology>

12. /lvts.fr/Pages_html/Encyclopedies/CoursImmuno/Chapitre4.htm

13. https://hemato.chulimoges.fr/hematolim/Portals/0/Enseignement/Items_ECN/6-Lymphome - Item 316a UE9 - Pr. Bordessoule - 2017.pdf?ver=2017-03-29-111031-597

14. Bruneau, Julie, Danielle C, et Thierry JM

Révision 2016\2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures: ce qui va changer dans la pratique quotidienne

15. **Morton LM et al.**
Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992–2001
Blood 2006 Jan 1; 107(1): 265–
16. <https://sfrsantelyonest.univ-lyon1.fr/equipe209-modeles-cliniques-et-experimentaux-de-la-lymphomagenese.html>
17. **Garban F., Zelek L., Sotto J.J.**
Lymphomes malins non hodgkiniens dans «Guide pratique des hémopathies malignes». MMI Ed. MASSON 2001 : 65–70
18. **Russano de paiva ,G. Laurent , C.lamant .et Brousset (2009)**
classification histopathologique et immunologique des LMNH . EMC france
édition 2015
19. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16150940>
20. **Swerdlow SH et al.**
The 2016 revision of the World Health Organization : classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016;127: 2375–2390.
21. bibfac.univ-tlemcen.dz/snvstu/opac_css/doc_num.php?explnum_id=2302
Travail de mémoire soutenu publiquement le 29/09/2016 intitulé ; Etude des risques professionnels exposants au LMNH.
22. **Drouet, F., Cahu, X., Pointreau, Y., Denis, F., & Mahé, M.–A. (2010).**
*Lymphomes malins non hodgkiniens. Cancer/Radiothérapie, 14, S21 S229.*Doi:10.1016/s1278-3218(10)70025-1.
23. **Registre des cancers de la région du Grand Casablanca,2004.**
24. **L. Quero, C. Hennequin, P. Brice.**
Place de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens
Cancer/Radiothérapie, 13 (2009) 471–478.

25. **Denis Wulfran, Thierry Speelman, Carlos Pauwels, Hendrik Roels and André De Schryver.**
Extra nodal non-Hodgkin Lymphoma of the Head and neck. 1987 Elsevier Science Publisher B.V.
26. **Bonadonna, G, Molinari, R. and Banfi, A.**
Hodgkin and non -Hodgkin Lymphoma presenting in the Head and neck. In : Cancer of the Head and neck, pp699-719. Editors: J.Y Suen and E.N Myers. Churchill Livingstone, New York, 1981.
27. **Mr. M. AZHARI. Thèse en médecine dentaire de. Faculté de médecine dentaire de Rabat.**
Les lymphomes malins non hodgkiniens des os maxillaires. Année 2007.
28. **AH Aiken, C Glastonbury.**
Imaging Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma in the Head and neck. Radio Clin N Am 46 (2008) 363-378.
29. **MD Brette, J.-P. Monteil.**
Manifestations oto-rhino-laryngologiques des hémopathies de l'adulte. EMC-Oto- rhino-laryngologie 1 (2004)56-72.
30. **Ezzat AA, Ibrahim EM, El Weshi AN, Khafaga YM, Al Jurf M, Martin JM, et al.**
Localized non Hodgkin lymphoma of Waldeyer's ring. Clinical features, management, and prognosis of 130 adult patients. Head Neck 2001; 23-547-558.
31. **Marck JN et Schwaab G.**
Lymphomes des voies aérodigestives supérieures. Encycl Med Chir (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Oto-rhino-laryngologie, 20-957-A-10, 2001, 6p.

32. **Jong–LyelRoh, JooryungHuh, Hyung Nam Moon.**
Lymphoma of the Head and neck in the pediatric population. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngologie* (2007) 71, 1471–1477.
33. **SHINE, Neville P., BLAKE, Simon P., et O'LEARY, Gerry.**
Extra nodal Lymphoma: clinical présentation and diagnostic pitfalls. *Hospital médecine* (London, England: 1998), 2005, vol. 66, no 6, p. 341–345.
34. **Chi, Hung–Sheng, et al.**
Head and neck extranodal Lymphoma in a single institute: a 17–year retrospective analysis.
The Kaohsiung journal of medical sciences 28.8 (2012): 435–441.
35. **Picard, A., et al.**
Lymphomes extra–ganglionnaires de la tête et du cou: à propos de 67cas.
Annales françaises d'Oto–rhino–laryngologie et de Pathologie Cervico–faciale 132.2 (2015): 69–73.
36. **Hart S, Horsman JM, Radstone CR, et al.**
Localised extranodal Lymphoma of the Head and neck: the Sheffield Lymphoma Group experience (1971–2000). *ClinOncol (R CollRadiol)* 2004;16:186–92.
37. **Epstein JB, Epstein JD, Gorsky M.**
Characteristics of oral and para oral malignant Lymphoma. A population–based review of 361 cases. *Oral Surg Pathol Oral Radiol Endod*2001;92:519–525.
38. **H Mawardi, C Cutler and N Treister.**
Medical management update: Non–Hodgkin lymphoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral RadiolEndod* 2009;107:e19–e33.

-
39. **Sophie Converset, Jacques Vallicioni, Gilles Poissonnet, Pierre-Yves Marci, René-Jean Bensadoun, Frédéric Peyrade, Alexandre Bozec, Olivier Dassonville, François Demard, José Santini.**
Lymphome malin non hodgkinien laryngé : à propos d'un cas. Fr ORL- 2006 ; 91 : 266.
40. **Ansell S. Habermann T Hoyer J. Stricker J. ChenM, Mc Donald T.**
Primary Laryngeal lymphoma. The Laryngoscope 1997; 107: 1502-1506.
41. **A. Benhammou, N. Dib, H.Mesbah, N. Nazih, M. Boulaadas, L.Essakali, M. Kzadri.**
Lymphome primitive de la thyroïde (à propos de deux cas). La lettre du Cancérologue.Vol XVII-n°6- juin 2008.
42. **Ruggiero FP, Frauenhoffer E, Stack BC Jr.**
Thyroïde lymphoma : a single institution's experience. Otolaryngol Head Neck Surg 2005; 133:888-96.
43. **Koichi Ohshima ,HiroyukiTagawa, MiyukiSuguro, ShinobuTsuzuki, KeitaroMatsuo, SivasundaramKarnan, Koichi Ohshima, Masataka Okamoto, YasuoMorishima, Shigeo Nakamura and Masao.**
Comparison of genome profiles for identification of distinct subgroups of diffuse large B-cell lymphoma
44. **Amitage JO, Dennis D, Weinsburg**
non hodgkin's lymphoma classification Project New approach to classifying non hodgkin's lymphomas: clinical features of the major subtypes. JChinOncolo 1998; 16: 2780-2795.
45. **Dalal Abdullah Al-Hakeem a, Stefano Fedele a, Roman Carlos b, Stephen Porter**
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type.

-
46. **Kanavaros P, De Bruin PC, Briere J, Meijer CJ, Gaulard P.**
Epstein-Barr virus in extranodal T-cell non Hodgkin's lymphomas (T-NHL). Identification of nasal T-NHL as a distinct clinico-pathological entity associated with EBV. *Leuk Lymphoma* 1995; 18: 27-34.
47. **C Jacomet, O. Lesens, B. Villemagne, C. Darcha, O. Tournilhac, C. Henquell, et al.**
Lymphomes non hodgkiniens et hodgkiniens et infection VIH : fréquence, pronostic et reconstitution immunitaire sous trithérapie antirétrovirale ; CHU de Clermont-Ferrand, 1992-2003. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2006 ; Volume 36, Issue 3.
48. **Biggar RJ, Chaturvedi AK, Bhatia K, Mbulaiteye SM.**
Cancer risk in persons with HIV/AIDS in India : a review and future directions for research. *Infect Agent Cancer* 2009 Mar 28; 4:4.
49. **Martyak, Lenna A., Melina Y, and Sammy S.**
Hepatitis C and lymphoproliferative disorders: from mixed cryoglobulinemia to non-Hodgkin's lymphoma. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 7.8 (2009): 900-905.
50. **Ramos CA, Saliba RM, de Pádua L, Khorshid O, Shpall EJ, Giralt S, et al.**
Impact of hepatitis C virus seropositivity on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies. *Haematologica* 2009 Feb; 94(2):249-57.
51. **Jean-Charles Delchier .**
Manifestations digestives de l'infection à *Helicobacter Pylori* chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique. *Presse Med* 2008; 37; 519-524.
52. **Santacroce L, Cagiano R, Del Prete R, Bottalico L, Sabatini R, Carlaio RG, et al.**
Helicobacter Pylori infection and gastric MALTomas: an up-to-date and therapy highlight. *Clin Ter.* 2008 Nov-Dec; 159(6):457-62.

53. Lechiche C, Corne P, Severac A.

Découverte concomitante d'un lymphome non hodgkinien et d'une tuberculose osseuse. *Revue de médecine interne* 26 (2005) 756–763.

54. Cho JH, Park YH, Kim WS, et al.

High incidence of mucosa-associated lymphoid tissue in primary thyroid lymphoma: a clinicopathologic study of 18 cases in the Korean population. *Leuk Lymphoma* 2006; 47:2128–31.

55. Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, Lenzi L, Chilosi M, Caramaschi P, et al.

Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjögren syndrome or hepatitis C virus infection. *Br J Haematol* 2004; 126:43–9.

56. Adami J, Gridley G, NYR2N O, et al.

Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden. *Int J Cancer* 1999; 80 (5): 641–5.

57. Zahm SH, Weisenburger DD, Holmes FF et Blair A.

Tobacco and non-Hodgkin's lymphoma: combine analysis of three case-control studies (United States). *Cancer Causes Control* 1997; 8: 159–166.

58. Boice JD.

Radiation and non-Hodgkin's lymphoma. *Cancer Res* 1992; 52: S5489–91.

59. <http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/non-hodgkin-lymphoma/risks/>**60. Dubey SP, Sengupta SK, Kaleh LK, Morewaya JT.**

Adult Head and neck Lymphoma in Papua New Guinée: a retrospective study of 70 cases. *Aust N Z J Surg* 1999;69: 778–781.

61. Shima N, Kobashi Y, Tsutsui K, et al.

Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. A clinicopathologic study in the Kyoto-Nara area of Japan. *Cancer* 1990;66:1190–7.

62. Etemad–Moghadam, S., et al.

Head and neck non–Hodgkin's lymphoma: a 20–year demographic study of 381 cases. *International journal of oral and maxillo facial surgery* 39.9 (2010): 869–872.

63. Vega, Francisco, PeiLin, and L. Jeffrey Medeiros.

Extranodal lymphomas of the head and neck. *Annals of diagnostic pathology* 9.6 (2005): 340–350.

64. http://www.pathexo.fr/documents/201430/14_lyphomes_TNK_extranodal_de_type_nasal.pdf**65. Sophie Converset, Jacques Vallicioni, Gilles Poissonnet, Pierre–Yves Marci, René–Jean Bensadoun, Frédéric Peyrade, Alexandre Bozec, Olivier Dassonville, François Demard, José Santini.**

Lymphome malin non hodgkinien laryngé : à propos d'un cas. *Fr ORL– 2006 ;* 91 : 266.

66. AH Aiken, C Glastonbury.

Imaging Hodgkin and Non–Hodgkin Lymphoma in the Head and neck. *Radiol Clin N Am* 46 (2008) 363–378.

67. Thèse de médecine

Les aspects anatomopathologiques des LMNH, 2013, faculté de médecine et de pharmacie de Fès

68. Bouabdallah R.

Lymphomes des voies aérodigestives supérieures. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto–rhino–Laryngologie, 20–957–A, 2010.

69. Bruneau, Julie, Danielle C, et Thierry JM.

Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures: ce qui va changer dans la pratique quotidienne. *Revue Francophone des Laboratoires* 2017.488 (2017): 39–48.

70. Amal NABIH.

Apport diagnostique de la cervicotomie exploratrice: Etude rétrospective de 300 cas. Thèse N° 93, Université Caddy Ayyad, Faculté de médecine et de pharmacie ; Marrakech 2015.

71. Russano de Palva G, Laurent C, Lamant L, Delsol G, Brousset P.

Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non Hodgkiniens.

EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-013-A-20, 2009.

72. COSTES, Valérie.

Pathologie lymphoïde de la tête et du cou.

Annales de pathologie. Elsevier Masson, 2009. p. 323-334.

73. Reyes F, Gaulard P.

Classification histopathologique des lymphomes non hodgkiniens. In : Reyes F, editor. Les lymphomes malins non hodgkiniens. Collection FMC de la revue hématologie, John Libbey Eurotext, Paris 2001.

74. Fatima BOUKIS.

CD d'autoformation avec corrélation radio-clinico-pathologique des métastases thoraciques d'un primitif indéterminé. Thèse N° 124, Université Caddy Ayyad, Faculté de médecine et de pharmacie ; Marrakech 2016.

75. WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al.

WHO hand book for reporting results of cancer treatment. 1979.

76. R. Gressin.

Diagnostic et nosologie des lymphomes au sein des hémopathies. Médecine Nucléaire 33 (2009) 482-485

77. Use of positron emission tomography for response assessment of lymphome : consensus of the imaging subcommittee of International Harmonization Project in Lymphome. J Clin Oncol 2007

-
78. **Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glastein E, Canellos GP, Young RC, et al.**
Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with non Hodgkin's disease: Costwolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630–6.
79. **A predictive model for aggressive non Hodgkin's lymphoma.**
The international Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med* 1993; 329:987–94.
80. **Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, Whrite J, Armitage JO, Arranz-Saez R et al.**
Follicular lymphoma international prognostic index. *Blood* 2004 ;104 :1258–65.
81. traitement des lymphomes non hodgkiniens , EMC consulte , édition 2013
82. quelles sont les stratégies de traitement de première ligne des lymphomes malins . **Felix reyes** , service d'hématologie , créteil
83. **Paul A. Fields, Townsend, A. Webb, et al :**
De novo treatment of Diffuse Large B cell Lymphoma with Rituximab, Cyclophosphamide, vincristine, gemcitabine and Prednisolone patients with cardiac comorbidity.
84. **F. Reyes.**
Traitement de première ligne des lymphomes de « haut grade de malignité » on « lymphomes agressifs ». Elsevier SAS. *CancerRadiother* 2001 ; 5 : 142s–8s.
85. **M. Paccalin, L. Lacotte-Thierry, V. Delwail.**
Traitement du lymphome malin non hodgkinien de haut grade et de stade disséminé du sujet âgé.
Elsevier SAS. *RevMéd Interne* 2002; 23: 632–7.
86. **Ezzat AA, Ibrahim EM, El Weshi AN, Khafaga YM, Al Jurf M, Martin JM, et al.**
Localized non Hodgkin lymphoma of Waldeyer's ring. Clinical features, management, and prognosis of 130 adult patients. *Head Neck* 2001; 23:547–558.

87. Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al.

Front line therapy with Rituximab added to the combination (CHOP): results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106: 3725-32.

88. Zahran S.

Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des lymphomes malins non hodgkiniens (à propos de 104) Thèse, Faculté de médecine et de pharmacie de rabat, 2003.

89. Magda A. Benboukeir L. Colombat P. Dartgeas C. Delain M. Girard JJ. Gyan E.

Lissandre S. Maakaroun A. Maigre M. Reisenleiter M. Renaud M. Rodon P. Senecal D. Référentiels OncoCentre : Onco-hématologie – validation 2 octobre 2016.

90. Moskowitz, Alison J., Matthew A. Lunning, and Steven M. Horwitz.

How I treat the peripheral T-cell lymphomas. *Blood* 123.17 (2014): 2636-2644

91. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Lister TA et al.

Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin Lymphoma: the Lugano classification.

J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2014; 32: 3059-3068.

92. Michot, J. M., & Ribrag, V.

LYMPHOMES NON-HODGKINIENS AGRESSIFS, FACTEURS PRONOSTIQUES ET PRINCIPES DU TRAITEMENT. Cours du Carcinologie Clinique module Hématologie – Gustave Roussy 2015

93. Group, Japan Lymphoma Radiation Therapy, et al.

Tumor bulk as a Prognostic factor for the management of localized aggressive non-Hodgkin Lymphoma: a Survey of the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group. *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics* 48.1 (2000): 161-168.

94. Site internet de la faculté de médecine de Toulouse. Ressources pédagogiques. DCEM 3. Module 10. Cancérologie, Oncohématologie. Item 164. Diagnostiquer un lymphome malin. <http://www.medecine.upstlse.fr>
95. **Bonnet C , Filet G , Mounier N , et al**
Radiotherapy is unnecessary in elderly patients with localized aggressive non Hodgkin Lymphoma : results of the LMNH 93-4 study . Ann Oncol.
96. **Reyes F, Lepage E , Munck JN,**
Superiority of chemotherapy alone with ACVBP regimen over treatment with three cycles of CHOP plus radiotherapy in low risk localized aggressive lymphoma : the LNH93-1 GELA study . blood
97. **Legouil S, MilpiedN, LamyT**
First -line Rituximab (R-HDT) versus R-CHOP 14 for young adults with diffuse large B- cell lymphoma .
98. **Allouda M, Afisse H, Ouanes O, Ait Ali H, et al : GEAL.**
Résultats thérapeutiques des lymphomes diffus à grandes cellules B stades étendus : Etude multicentrique, région centre.5èmes Journées du GEAL Avril 2013.
99. **Coiffier B.**
Long - term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show a long -term benefit for the adjunction of rituximab to CHOP.