

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

ANNEE: 2011

THESE N°: 32

**Lymphomes malins non hodgkiniens
extra-ganglionnaires de la sphere orl**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr Bakr REGRAGUI

Né le 29 Décembre 1984 à Nancy (France)

Pour l'Obtention du Doctorat en
Médecine

MOTS CLES: LMNH extraganglionnaire – Histologie – Immunohistochimie –
Bilan d'extension – Rituximab.

JURY

Mr. M. KZADRI

Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie

Mme. L. ESSAKALI

Professeur d'Oto-Rhino-Laryngologie

Mme. Z. ALHAMANY

Professeur d'Anatomie Pathologique

Mr. M. ADNAOUI

Professeur de Médecine Interne

Mr. M. BOULAADAS

Professeur de Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : **Docteur Abdelmalek FARAJ**
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et estudiantines
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation

10. Pr. TAOBANE Hamid*

Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali*

Oto-Rhino-Laryngologie

12. Pr. BENOMAR M'hammed

Chirurgie-Cardio-Vasculaire

13. Pr. BENSOUA Mohamed

Anatomie

14. Pr. BENOSMAN Abdellatif

Chirurgie Thoracique

15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*

Pneumo-phtisiologie

17. Pr. BALAFREJ Amina

Pédiatrie

18. Pr. BELLAKHDAR Fouad

Neurochirurgie

19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia

Rhumatologie

20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*

Neurochirurgie

22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil

Radiothérapie

23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne

24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

25. Pr. NAJI M'Barek *

Immuno-Hématologie

26. Pr. SETTAF Abdellatif

Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima

Cardiologie

28. Pr. BENS Aid Younes

Pathologie Chirurgicale

29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa

Neurologie

30. Pr. IHRAI Hssain *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale

31. Pr. IRAQI Ghali

Pneumo-phtisiologie

32. Pr. KZADRI Mohamed

Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali

Radiologie

34. Pr. AMMAR Fanid

Pathologie Chirurgicale

35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE

Gastro-Entérologie

36. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq

Pneumo-phtisiologie

37. Pr. EL HAITEM Naïma

Cardiologie

38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*

Chimie-Toxicologie Expertise

39. Pr. EL YAACOUBI Moradh

Traumatologie Orthopédie

40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah

Gastro-Entérologie

41. Pr. LACHKAR Hassan

Médecine Interne

42. Pr. OHAYON Victor*

Médecine Interne

43. Pr. YAHYA OUI Mohamed

Neurologie

Décembre 1988

44.	Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
45.	Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
46.	Pr. FAIK Mohamed	Urologie
47.	Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
48.	Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49.	Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
50.	Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51.	Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52.	Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53.	Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54.	Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale
55.	Pr. FARCHADO Fouzia ép.BENABDELLAH	Pédiatrique
56.	Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
57.	Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
58.	Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
59.	Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
60.	Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
61.	Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
62.	Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63.	Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
64.	Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
65.	Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
66.	Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
67.	Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
68.	Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
69.	Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
70.	Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
71.	Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
72.	Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
73.	Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
74.	Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
75.	Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
76.	Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
77.	Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
78.	Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
79.	Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
80.	Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
81.	Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
82.	Pr. SOULAYMANI Rachida ép.BENCHEIKH	Pharmacologie

83. Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique

Décembre 1992

- 84. Pr. AHALLAT Mohamed
- 85. Pr. BENOUDA Amina
- 86. Pr. BENSOUA Adil
- 87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
- 89. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 90. Pr. DAOUDI Rajae
- 91. Pr. DEHAYNI Mohamed*
- 92. Pr. EL HADDOURY Mohamed
- 93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 94. Pr. FELLAT Rokaya
- 95. Pr. GHAFIR Driss*
- 96. Pr. JIDDANE Mohamed
- 97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 98. Pr. TAGHY Ahmed
- 99. Pr. ZOUHDI Mimoun

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

Mars 1994

- 100. Pr. AGNAOU Lahcen
- 101. Pr. AL BAROUDI Saad
- 102. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 103. Pr. BENJAAFAR Noureddine
- 104. Pr. BENJELLOUN Samir
- 105. Pr. BEN RAIS Nozha
- 106. Pr. CAOUI Malika
- 107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT
- 109. Pr. EL AOUAD Rajae
- 110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 111. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 112. Pr. EL IDRISSI LAMGHARI Abdennaceur
- 113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
- 114. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 115. Pr. ESSAKALI Malika
- 116. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 117. Pr. HADRI Larbi*
- 118. Pr. HASSAM Badredine
- 119. Pr. IFRINE Lahssan
- 120. Pr. JELTHI Ahmed
- 121. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 122. Pr. MOUDENE Ahmed*
- 123. Pr. OULBACHA Said

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Générale

124. Pr. RHRAB Brahim
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR
126. Pr. SLAOUI Anas

Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*
128. Pr. ABDELHAK M'barek
129. Pr. BELAIDI Halima
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane
131. Pr. BENTAHILA Abdelali
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
134. Pr. CHAMI Ilham
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
136. Pr. EL ABBADI Najia
137. Pr. HANINE Ahmed*
138. Pr. JALIL Abdelouahed
139. Pr. LAKHDAR Amina
140. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane
142. Pr. AMRAOUI Mohamed
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz
144. Pr. BARGACH Samir
145. Pr. BEDDOUCHE Amokrane*
146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
147. Pr. CHAARI Jilali*
148. Pr. DIMOU M'barek*
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
150. Pr. EL MESNAOUI Abbas
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
152. Pr. FERHATI Driss
153. Pr. HASSOUNI Fadil

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

Hygiène

154. Pr. HDA Abdelhamid*
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa
157. Pr. MANSOURI Aziz
158. Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
159. Pr. RZIN Abdelkader*
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie
193. Pr. SAFI Lahcen*	Anesthésie Réanimation
194. Pr. TAOUFIQ Jallal	Psychiatrie
195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia	Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

196. Pr. AFIFI RAJAA	Gastro-Entérologie
197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*	Pneumo-phtisiologie
198. Pr. ALOUANE Mohammed*	Oto-Rhino-Laryngologie
199. Pr. BENOMAR ALI	Neurologie
200. Pr. BOUGTAB Abdesslam	Chirurgie Générale
201. Pr. ER RIHANI Hassan	Oncologie Médicale

202. Pr. EZZAITOUNI Fatima
 203. Pr. KABBAJ Najat
 204. Pr. LAZRAK Khalid (M)

Néphrologie
 Radiologie
 Traumatologie Orthopédie

Novembre 1998

205. Pr. BENKIRANE Majid*
 206. Pr. KHATOURI ALI*
 207. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
 Cardiologie
 Anatomie Pathologique

Janvier 2000

208. Pr. ABID Ahmed*
 209. Pr. AIT OUMAR Hassan
 210. Pr. BENCHERIF My Zahid
 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 213. Pr. CHAOUI Zineb
 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 216. Pr. EL FTOUH Mustapha
 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 218. Pr. EL OTMANY Azzedine
 219. Pr. GHANNAM Rachid
 220. Pr. HAMMANI Lahcen
 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 222. Pr. ISMAILI Hassane*
 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 225. Pr. TACHINANTE Rajae
 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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

Novembre 2000

227. Pr. AIDI Saadia
 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed
 229. Pr. AJANA Fatima Zohra
 230. Pr. BENAMR Said
 231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 232. Pr. CHERTI Mohammed
 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 234. Pr. EL HASSANI Amine
 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 236. Pr. EL KHADER Khalid
 237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 239. Pr. HSSAIDA Rachid*
 240. Pr. LACHKAR Azzouz

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Urologie

- 241. Pr. LAHLOU Abdou
- 242. Pr. MAFTAH Mohamed*
- 243. Pr. MAHASSINI Najat
- 244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 245. Pr. NASSIH Mohamed*
- 246. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
Neurologie

Décembre 2001

- 247. Pr. ABABOU Adil
- 248. Pr. AOUAD Aicha
- 249. Pr. BALKHI Hicham*
- 250. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 251. Pr. BENABDELJIL Maria
- 252. Pr. BENAMAR Loubna
- 253. Pr. BENAMOR Jouda
- 254. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 255. Pr. BENNANI Rajae
- 256. Pr. BENOUACHANE Thami
- 257. Pr. BENYOUSSEF Khalil
- 258. Pr. BERRADA Rachid
- 259. Pr. BEZZA Ahmed*
- 260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
- 261. Pr. BOUHOUC Rachida
- 262. Pr. BOUMDIN El Hassane*
- 263. Pr. CHAT Latifa
- 264. Pr. CHELLAOUI Mounia
- 265. Pr. DAALI Mustapha*
- 266. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
- 267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
- 268. Pr. EL HIJRI Ahmed
- 269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
- 270. Pr. EL MADHI Tarik
- 271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
- 272. Pr. EL OUNANI Mohamed
- 273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
- 274. Pr. ETTAIR Said
- 275. Pr. GAZZAZ Miloudi*
- 276. Pr. GOURINDA Hassan
- 277. Pr. HRORA Abdelmalek
- 278. Pr. KABBAJ Saad
- 279. Pr. KABIRI EL Hassane*
- 280. Pr. LAMRANI Moulay Omar
- 281. Pr. LEKEHAL Brahim
- 282. Pr. MAHASSIN Fattouma*
- 283. Pr. MEDARHRI Jalil

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

284. Pr. MIKDAME Mohammed*
285. Pr. MOHSINE Raouf
286. Pr. NABIL Samira
287. Pr. NOUINI Yassine
288. Pr. OUALIM Zouhir*
289. Pr. SABBAH Farid
290. Pr. SEFIANI Yasser
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie
Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
294. Pr. AMEUR Ahmed *
295. Pr. AMRI Rachida
296. Pr. AOURARH Aziz*
297. Pr. BAMOU Youssef *
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
299. Pr. BENBOUAZZA Karima
300. Pr. BENZEKRI Laila
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya
303. Pr. BICHRA Mohamed Zakariya
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *
305. Pr. CHKIRATE Bouchra
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *
310. Pr. EL MANSARI Omar*
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
313. Pr. HADDOUR Leila
314. Pr. HAJJI Zakia
315. Pr. IKEN Ali
316. Pr. ISMAEL Farid
317. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
318. Pr. KRIOULE Yamina
319. Pr. LAGHMARI Mina
320. Pr. MABROUK Hfid*
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
325. Pr. OUJILAL Abdelilah
326. Pr. RACHID Khalid *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Rhumatologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Gynécologie Obstétrique
Dermatologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie

327. Pr. RAISS Mohamed
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
329. Pr. RHOUE Hakima
330. Pr. SIAH Samir *
331. Pr. THIMOU Amal
332. Pr. ZENTAR Aziz*
333. Pr. ZRARA Ibtisam*

Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH El Hassan
335. Pr. AMRANI Mariam
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
340. Pr. BOULAADAS Malik
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*
342. Pr. CHAGAR Belkacem*
343. Pr. CHERRADI Nadia
344. Pr. EL FENNI Jamal*
345. Pr. EL HANCHI ZAKI
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
348. Pr. HACHI Hafid
349. Pr. JABOUIRIK Fatima
350. Pr. KARMANE Abdelouahed
351. Pr. KHABOUZE Samira
352. Pr. KHARMAZ Mohamed
353. Pr. LEZREK Mohammed*
354. Pr. MOUGHIL Said
355. Pr. NAOUMI Asmae*
356. Pr. SAADI Nozha
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*
358. Pr. TARIB Abdelilah*
359. Pr. TIJAMI Fouad
360. Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Chimie Analytique
Anesthésie Réanimation
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Cardiologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Traumatologie Orthopédie
Urologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
364. Pr. ALLALI Fadoua
365. Pr. AMAR Yamama

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie

366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Nouredine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie
381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOUCI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROUSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Itissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne

440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
 442. Pr. JROUNDI Laila
 443. Pr. KARMOUNI Tariq
 444. Pr. KILI Amina
 445. Pr. KISRA Hassan
 446. Pr. KISRA Mounir
 447. Pr. KHARCHAFI Aziz*
 448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 450. Pr. MANSOURI Hamid*
 451. Pr. NAZIH Naoual
 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
 453. Pr. SAFI Soumaya*
 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 455. Pr. SEFIANI Sana
 456. Pr. SOUALHI Mouna
 457. Pr. TELLAL Saïda*
 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

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

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila
 459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid
 461. Pr. LALAOU SALIM Jaafar *
 462. Pr. BAITE Abdelouahed *
 463. Pr. TOUATI Zakia
 464. Pr. OUZZIF Ez zohra *
 465. Pr. BALOUCH Lhousaine *
 466. Pr. SELKANE Chakir *
 467. Pr. EL BEKKALI Youssef *
 468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 469. Pr. EL ABSI Mohamed
 470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 471. Pr. ACHOUR Abdessamad *
 472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *
 473. Pr. GHARIB Noureddine
 474. Pr. TABERKANET Mustafa *
 475. Pr. ISMAILI Nadia
 476. Pr. MASRAR Azlarab
 477. Pr. RABHI Monsef *
 478. Pr. MRABET Mustapha *
 479. Pr. SEKHSOKH Yessine *

Anatomie pathologique
 Anesthésie réanimation
 Anesthésier réanimation
 Anesthésie réanimation
 Anesthésie réanimation
 Cardiologie
 Biochimie
 Biochimie
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie cardio vasculaire
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Chirurgie plastique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Dermatologie
 Hématologie biologique
 Médecine interne
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Microbiologie

480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUIFI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes	Anatomie
Pr. AZENDOUR Hicham *	Anesthésie Réanimation
Pr. BELYAMANI Lahcen *	Anesthésie Réanimation
Pr. BOUHSAIN Sanae *	Biochimie
Pr. OUKERRAJ Latifa	Cardiologie
Pr. LAMSAOURI Jamal *	Chimie Thérapeutique
Pr. MARMADE Lahcen	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AMAHZOUNE Brahim *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *	Chirurgie Générale
Pr. BOUNAIM Ahmed *	Chirurgie Générale
Pr. EL MALKI Hadj Omar	Chirurgie Générale
Pr. MSSROURI Rahal	Chirurgie Générale
Pr. CHTATA Hassan Toufik *	Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pr. BOUI Mohammed *	Dermatologie
Pr. KABBAJ Nawal	Gastro-entérologie

Pr. FATHI Khalid
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. DOGHMI Kamal *
 Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. ENNIBI Khalid *
 Pr. EL OUENNASS Mostapha
 Pr. ZOUHAIR Said*
 Pr. L'kassimi Hachemi*
 Pr. AKHADDAR Ali *
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
 Pr. BASSOU Driss *
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
 Pr. KADI Said *

Gynécologie obstétrique
 Hématologie biologique
 Hématologie biologique
 Hématologie clinique
 Médecine interne
 Médecine interne
 Microbiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Neuro-chirurgie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Rhumatologie
 Traumatologie orthopédique
 Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. CHERRADI Ghizlan
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. KANOUNI Lamya
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. MALIH Mohamed*
 Pr. BOUSSIF Mohamed*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. RAISSOUNI Zakaria*
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. LEZREK Mounir

Médecine interne
 Gastro entérologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie réanimation
 Radiothérapie
 Radiologie
 Radiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Médecine aérologique
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Chirurgie pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 ORL
 Ophtalmologie

Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. ZOUAIDIA Fouad
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. CHADLI Mariama*

Hématologie
 Anatomie pathologique
 Anatomie pathologique
 Physiologie
 Biochimie chimie
 Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS

- | | |
|------------------------------------|--|
| 1. Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| 2. Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie |
| 3. Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| 4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| 5. Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| 6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| 7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| 8. Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| 9. Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie |
| 10. Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| 11. Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| 12. Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| 13. Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootchnie |
| 14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes | Pharmacologie |
| 15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| 16. Pr. IBRAHIMI Azeddine | |
| 17. Pr. KABBAJ Ouafae | Biochimie |
| 18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| 19. Pr. REDHA Ahlam | Biochimie |
| 20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| 21. Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| 22. Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| 23. Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

*** *Enseignants Militaires***

Dédicaces

À mes parents

Nul remerciement ne pourrait exprimer mon respect et ma considération pour toute la patience et la compréhension dont vous avez fait preuve tout au long de mes études. J'espère réaliser ce jour un de vos rêves et être digne de votre nom. Veuillez trouver dans ce travail le fruit de votre dévouement et de vos sacrifices ainsi que l'expression de ma gratitude et de mon profond amour. Puisse Dieu vous combler de santé, de bonheur et vous prêter une longue vie.

À mon frère Zayd.

Quoique je dise je n'arriverai à exprimer mes sentiments. Merci pour ta présence à mes côtés. Puisse ce travail être la preuve de mon estime. Je te souhaite une vie pleine de bonheur et de succès.

À ma petite sœur Lina.

Tu es notre joie et notre gaîté. Que ce travail puisse être pour toi un moteur de bonne volonté et de grande ambition. Je te souhaite tout ce qu'il ya de meilleur dans ce monde.

À la mémoire de mes grands parents partis trop vite.

Votre corps nous a quitté, mais votre esprit est présent en nous. Que ce travail soit une prière éternelle pour le repos de votre âme.

À toute ma famille.

Puisse ce travail être la preuve de mon estime.

À mon amie Nina.

Pour sa présence et son soutien quotidien.

À mes amis de la faculté de médecine de Rabat.

Pour ces inoubliables années d'études, pour ce qu'ils m'apportent en travaillant à leur côté et pour leur amitié fidèle.

À mes amis d'ailleurs.

À tous les enseignants qui ont participé à ma formation.

**À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la
réalisation de ce travail.**

KNOCK: Savent-ils même ce qu'est un microbe ?

BERNARD: J'en doute Fort ! Quelques-uns uns connaissent le mot, mais ils doivent se figurer qu'il s'agit d'une espèce de mouche.

KNOCK: C'est effrayant. Ecoutez, cher monsieur Bernard, nous ne pouvons pas, à nous deux, réparer en huit jours des années de ...disons d'insouciance. Mais il faut faire quelque chose.

Jules Romain , *Knock* , II, 2 , 1924 , Gallimard.

Remerciements

À notre maître et Président de Thèse
Monsieur le Professeur Mohammed KZADRI
Professeur d'Oto-rhino-laryngologie.

Je vous remercie de l'honneur que vous me faite en acceptant la
présidence de cette thèse. Veuillez me permettre de vous
exprimer toute ma reconnaissance et mon profond respect.

À notre maître et Rapporteur de Thèse
Madame le Professeur Leïla ESSAKALI
Professeur de d'Oto-rhino-laryngologie.

Vous avez bien voulu me diriger dans la réalisation de cette thèse.

Soyez assurée de toute ma respectueuse reconnaissance.

A notre maître et Juge de thèse
Madame le Professeur Zaïtouna ALHAMANY
Professeur d'Anatomie pathologique.

Vous me faite l'honneur de participer au jugement de ce travail.

Je vous exprime mon plus grand respect.

A notre maître et Juge

Monsieur le Professeur Mohammed ADNAOUI

Professeur de Médecine interne.

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

Je vous prie d'agréer toute ma gratitude.

A notre maître et Juge

Monsieur le Professeur Malik BOULAADAS

Professeur de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale.

Je vous remercie de l'attention que vous avez bien voulu porter à
ma thèse.

Je vous prie d'accepter mes remerciements.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
GENERALITES	3
1 ^{ère} PARTIE : RAPPELS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES.	4
A. RAPPELS ANATOMIQUES.....	4
I. L'ANNEAU DE WALDEYER	4
II. LA CAVITE BUCCALE.....	8
III- FOSSES NASALES ET SINUS	10
IV-LES GLANDES SALIVAIRES	11
V. AUTRES:	13
B. RAPPELS HISTOLOGIQUES :	14
I. LES LYMPHOCYTES.....	14
II. LE TISSU LYMPHOIDE	16
III. LES ORGANES LYMPHOIDES	20
IV. LES FORMATIONS LYMPHOÏDES ASSOCIEES AUX MUQUEUSES	21
2ème PARTIE : MISES AU POINT CONCERNANT LES LMNH.....	25
I. NOSOLOGIE DES LMNH AU SEIN DES HEMOPATHIES	25
II. DEFINITION DES LMNH	26
III. LYMPHOMATOGENESE	27
IV. EVOLUTION DES CLASSIFICATIONS HISTOPATHOLOGIQUES DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS	33
ETUDE DE CAS	39
MATERIEL ET METHODES	40
RESULTATS	41
CAS CLINIQUES	58
DISCUSSION	76
I. EPIDEMIOLOGIE :	77
II. ETIOPATHOGENIE DES LMNH :	84
III. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :	90
III. IMAGERIE :	104
V. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE :	119
VI. FORMES HISTOLOGIQUES:.....	124
A. LNH de phénotype B :	124
1. LNH d'évolution agressive :	124
a) LYMPHOMES DIFFUS A GRANDES CELLULES B (LBDGC) :	124
b) LYMPHOME DE BURKITT :	130
2. LNH d'évolution indolente :	133
a) LYMPHOMES FOLLICULAIRES :	133
b) LYMPHOMES DE TYPE MALT :	136
c) LYMPHOMES LYMPHOCYTIQUES :	139
d) LYMPHOME DU MANTEAU :	139
3. Plasmocytome extraosseux :	142
B. Lymphomes de phénotype T :	143
1. Lymphomes de phénotype T périphérique sans autre spécification :	143

2. Lymphomes T/NK de type sinonasal :	144
VII. FORMES ANATOMO-CLINIQUES :	147
A. Particularités selon le siège :	147
1. L'anneau de Waldeyer :	147
2. Fosses nasales et sinus:	149
3. Glandes salivaires:	151
4. LMNH de la Thyroïde :	155
5. LMNH du Larynx :	158
6. LMNH de la cavité buccale :	160
7. LMNH de la mandibule :	162
B. Particularités selon le terrain :	163
1. LMNH de l'enfant :	163
2. LMNH du sujet VIH+ :	165
VIII. BILAN PRE THERAPEUTIQUE :	167
A. Sur quels éléments fonder le bilan initial ?	167
B. Quelles conclusions au terme de cette étape ?	169
C. Place de TEP dans le bilan initial des LMNH.	177
IX. THERAPEUTIQUES :	183
A. Buts du traitement :	183
B. Moyens thérapeutiques	184
1. la chirurgie :	185
2. La radiothérapie :	185
3. La chimiothérapie :	186
4. Immunothérapie :	189
5. Radio-immunothérapie (RIT) :	191
C. Indications	194
1. LDGB :	194
2. Lymphomes folliculaires :	197
3. Lymphome lymphocytaire :	199
4. Lymphome de la zone marginale :	199
5. Lymphome du manteau :	200
6. Lymphomes de BURKITT :	200
7. Lymphome NK/T de type sinonasal :	201
8. Plasmocytome extr médullaire :	205
X. SURVEILLANCE A LONG TERME :	206
CONCLUSIONS .	208
RESUMES .	211
BIBLIOGRAPHIE	215

LISTE DES ABREVIATIONS

ADP	Adénopathie
ADPs	Adénopathies
AEC	Aminoethylcarbazole
ADP JC	Adénopathie jugulo-carotidienne
AA	Ann Arbor
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Ac	Anticorps
AcM	Anticorps monoclonaux
Ag	Antigène
BOM	Biopsie ostéo-médullaire
BU	Biopsie unique
BM	Biopsies multiples
Bcl	B-cell lymphoma/leukémie
CHU	Centre hospitalier universitaire
CD	Cluster of différenciation
CHOP	Cyclophosphamide-Doxorubicin-Oncovin ou Vincristine-Prednisolone
CHOP+Rx	CHOP+ Radiothérapie
EBV	Epstein Barr virus
ETT	Echographie trans-thoracique
EMA	Epithelial membranary antigen
F	Féminin
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
FOGD	Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
FLIPI	Follicular lymphoma international pronostic
FDG	Fluoro-D-glucose
GELA	Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte
Gy	Gray

HSMG	Hépatoslénomégalie
HTLV	Human T-lymphotropic virus
HHV	Human herpes virus
HP	Helicobacter pilory
HES	Hémalun-éosine
HLA	Human leukocyte antigen
Ig	Immunoglobuline
INO	Institue national d'oncologie
IHC	Immunohistochimie
IPI	Index pronostic international
IRM	Imagerie par résonnance magnétique
Ionog	Ionogramme
LMNH	Lymphome malin non hodgkinien
LNH	Lymphome non hodgkinien
LLC	Leucémie lymphoïde chronique
LDGB	Lymphome diffuse à grandes cellules B
LDH	Lactico-déshydrogénase
LF	Lymphome folliculaire
LM	Lymphome du manteau
LB	Lymphome de Burkitt
M	Masculin
MALT	Mucosal Associated Lymphoïd Tissue
MH	Maladie de Hodgkin
MIPI	Mantle cell international prognostic index
NCI	National cancer institute
NK	Natural killer
NFS	Numérotation de la formule sanguine
OMS	Organisation mondiale de la santé
ORL	Oto-rhino-laryngologue
PA	Paquet/année

PDV	Perdu de vu
PNET	Tumeur neuroectodermique primitive périphérique
PO	Pièce opératoire
PS	Performance status
REAL	Revised European-American classification of lymphoïde neoplasms
R-CHOP	Rituximab-CHOP
RC	Réponse complète
RP	Réponse partielle
RCi	Réponse complète incertaine
RIT	Radio-immuno-thérapie
Scan	Scanner
Scan TAP	Scanner thoraco-abdomino-pelvien
Scan cTAP	Scanner cervico-thoraco-abdomino pelvien
TCR	T cell récepteur
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie à émission de positrons
UCNT	Undifferentiated carcinoma of the nasopharynx
VS	Vitesse de sédimentation
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VADS	Voies aérodigestives supérieures
WF	Working formulation
WHO	World health organisation

INTRODUCTION

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) correspondent à des proliférations clonales de cellules des lignées lymphocytaires B et T bloquées à différents stades de différenciation et d'activation entraînant l'apparition de tumeurs ganglionnaires et extra-ganglionnaires **[1]**.

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 de cou **[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 **[3]**.

L'histologie occupe une place importante dans le diagnostic. En effet, ces tumeurs ne présentent aucune spécificité clinique ou radiologique. Une batterie d'examen immunohistochimiques (IHC) est nécessaire pour établir un diagnostic précis dont va en partie dépendre la prise en charge thérapeutique.

Cette prise en charge ne peut se concevoir que dans la pluridisciplinarité impliquant l'oto-rhino-laryngologiste (ORL), l'anatomo-pathologiste, l'onco-hématologue et le radiothérapeute.

L'objectif de notre étude est de souligner les particularités sémiologiques des LMNH extra ganglionnaires de la sphère ORL, de rapporter les nouvelles thérapeutiques qui ont révolutionné leur pronostic et de mener une réflexion critique, à travers nos cas, dans le but d'aboutir à une collaboration concrète multidisciplinaire dans leur prise en charge au sein du CHU Ibn Sina de Rabat.

GENERALITES

1^{ère} PARTIE : RAPPELS ANATOMIQUES ET HISTOLOGIQUES.

A. RAPPELS ANATOMIQUES

I. L'ANNEAU DE WALDEYER [4, 5 et 6]

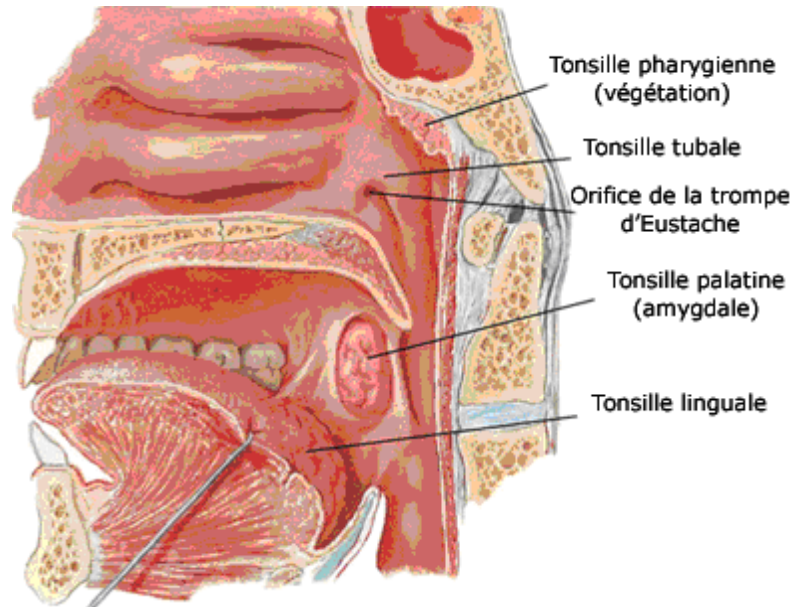
Décrit pour la première fois par l'anatomiste allemand W. Waldeyer, l'anneau de Waldeyer correspond à un abondant tissu lymphoïde, équivalent fonctionnel du tissu lymphoïde associé aux muqueuses.

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.
- Les amygdales palatines latéralement. Ce sont des masses ovales, paires, de tissu lymphoïde, situées entre les piliers du voile du palais.
- Les amas lymphoïdes de la base de la langue (amygdales linguales) en bas, situés dans la base de la langue en arrière des papilles calciformes.
- Les amygdales tubaires sont quelquefois considérées comme 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.

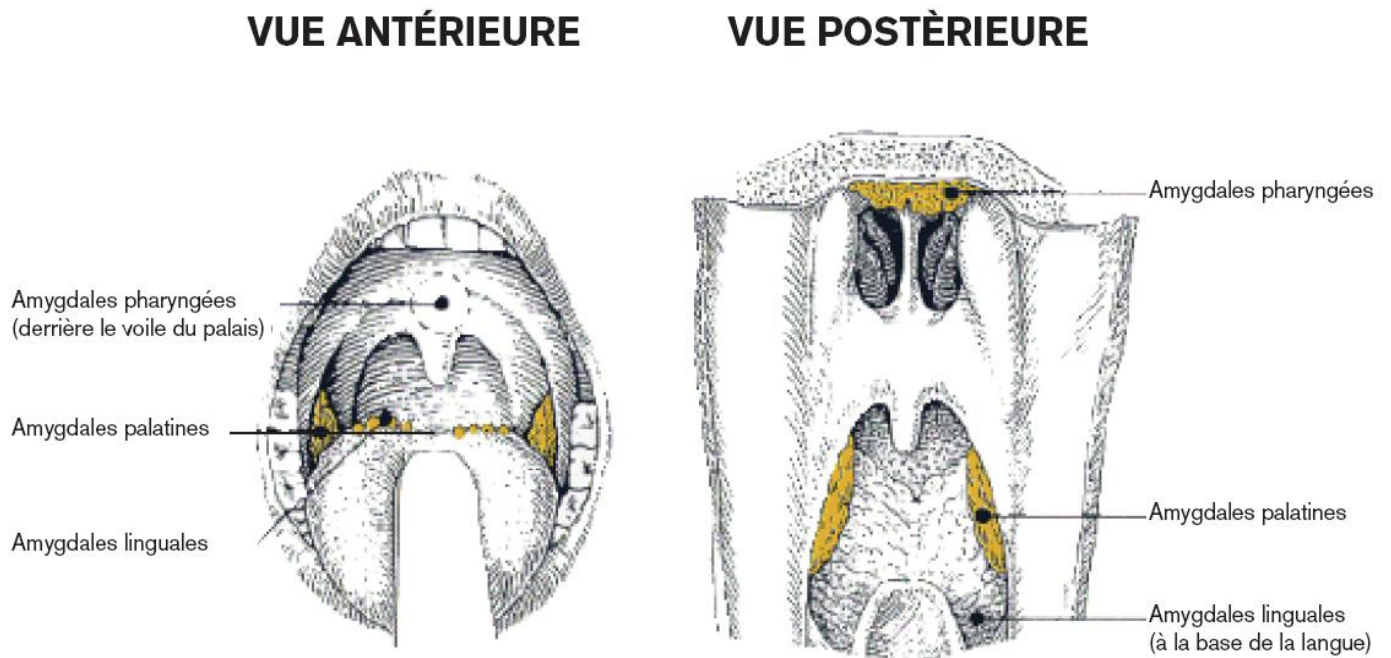
L'anneau de Waldeyer représente la première ligne de défense contre les germes inhalés ou ingérés. Ce tissu atteint son volume maximal chez l'enfant avec une involution à partir de 7-8 ans. Le processus bénin le plus fréquent au niveau de ce site est l'hyperplasie lymphoïde. Les lymphomes les plus souvent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

Figure 1. Coupe sagittale montrant les formations lymphoïdes de l'anneau de Waldeyer.



Extrait et modifié à partir de : *Atlas of Human anatomy, 2sd édition By Frank H. Netter, MD*

Figure 2. Vues antérieure et postérieure montrant les formations lymphoïdes de l'anneau de Waldeyer.



Extrait et modifié à partir de : *Kahle et al. Color Atlas and Textbook of Human Anatomy*

II. LA CAVITE BUCCALE [7]

La cavité buccale représente le segment initial du tube digestif.

Elle est limitée latéralement par les arcades dentaires, en haut par la voûte palatine, latéralement par la face interne des joues et en bas par le plancher buccal.

C'est sur le plancher buccal que la langue est implantée.

La voûte palatine est une cloison ostéo-musculaire, tapissée de muqueuse, qui sépare la cavité buccale, dont elle forme le toit, des fosses nasales et du pharynx.

Elle comprend 2 parties, l'une antérieure, osseuse, l'autre postérieure, musculaire, le voile du palais qui règle la circulation dans le carrefour aéro-digestif.

Ce voile du palais a un bord libre, postérieur, portant une excroissance : la luette ou uvule.

Le voile du palais s'appuie de chaque côté sur 2 piliers, le pilier antérieur et le pilier postérieur de l'amygdale.

Entre ces 2 piliers se trouve la fosse (loge) amygdalienne. Dans cette fosse amygdalienne, l'amygdale palatine ou tonsille, principal représentant du tissu lymphoïde à ce niveau.

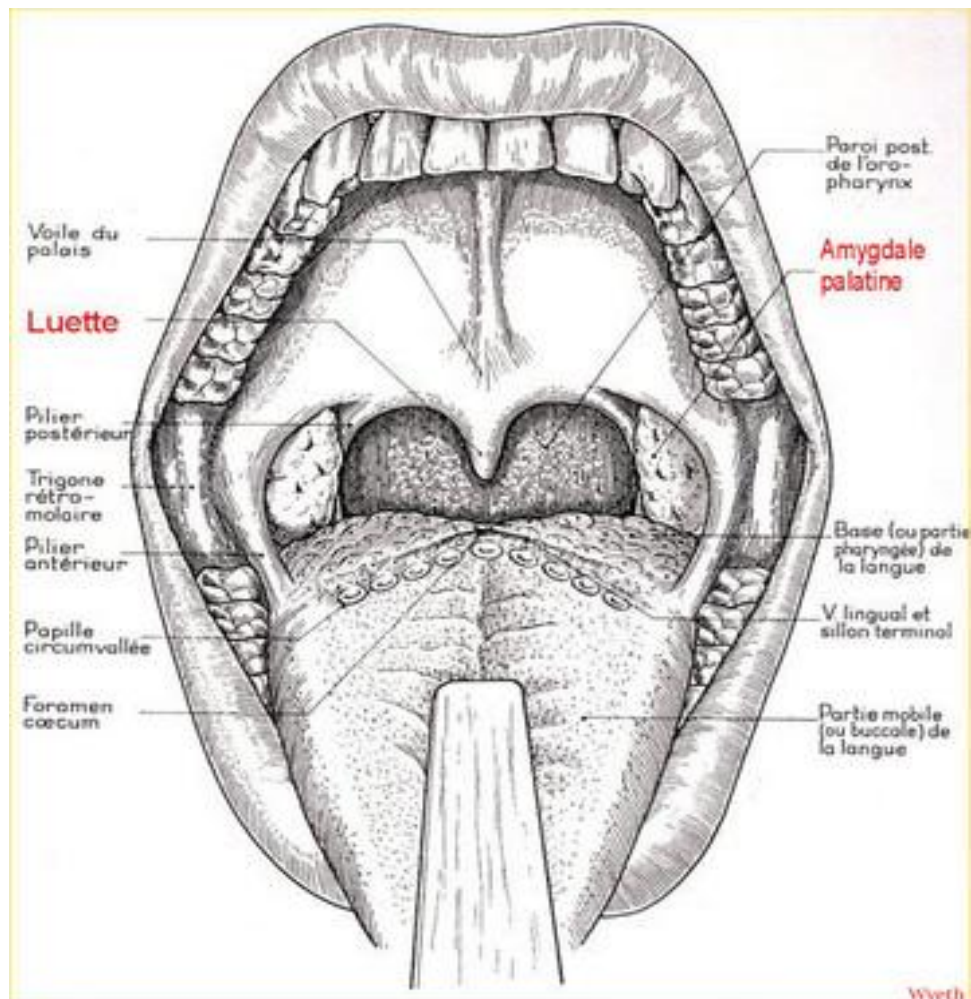
En arrière, la bouche s'ouvre dans la partie moyenne du pharynx par un orifice limité en haut par le voile du palais, latéralement par les piliers antérieurs des amygdales et en bas par la base de la langue.

Cet orifice est l'isthme pharyngo-buccal ou isthme du gosier. Cet isthme constitue la limite entre la cavité buccale en avant et l'oropharynx en arrière.

De plus la cavité buccale est complétée par le vestibule de la bouche, espace en fer à cheval compris entre les arcades dentaires, les joues et les lèvres.

On note, au niveau du vestibule, sur la face interne de la joue, à hauteur des molaires, l'orifice du canal de Sténon, canal excréteur de la parotide.

Figure 3. Examen à l'abaisse langue montrant une vue antérieure de la cavité buccale.



Extrait du site d'enseignement en Histologie du Dr Serge Nataf (Faculté Lyon Nord)

III- FOSSES NASALES ET SINUS [8]

Les fosses nasales sont deux orifices pairs et symétriques situés au centre du massif facial, séparées par la cloison nasale. Elles constituent l'orifice supérieur de l'appareil respiratoire .

Elles commencent au niveau de l'orifice narinaire, se poursuivent par le vestibule (situé sous les ailes du nez) puis par les fosses nasales proprement dites, pour se terminer au niveau des choanes.

Classiquement, on leur associe les sinus qui sont des cavités pneumatiques creusées dans les os de la face :

- Maxillaires, creusés dans le corps du maxillaire se projetant de part et d'autre des ailes du nez.
- Cellules ethmoïdales (ou labyrinthe), dans l'épaisseur des masses latérales de l'ethmoïde.
- Frontaux, dans l'écaille du frontal, au dessus des arcades.
- Sphénoïdaux, dans le corps du sphénoïde

Ces sinus s'abouchent dans les fosses nasales par des orifices ou de véritables canaux (sinus frontal) qui se terminent au niveau des méats (supérieur, moyen et inférieur) situés sous des replis des parois latérales appelés cornets au nombre de 3 (cornets supérieur, moyen et inférieur).

IV-LES GLANDES SALIVAIRES [9]

Les glandes salivaires principales sont au nombre de six, trois de chaque côté :

La glande parotide est la plus volumineuse des glandes salivaires.

Elle est située en arrière de la branche montante de la mandibule, au dessous du conduit auditif externe, en avant des apophyses mastoïde et styloïde et des muscles qui s'y attachent.

La surface de la glande est lobulée, de couleur grise jaunâtre. Son poids (très variable) est en moyenne de 25 grammes.

Elle se compose de deux lobes, l'un superficiel, l'autre profond. Entre les deux lobes circule le paquet vasculo-nerveux comprenant le nerf facial.

Le canal de Sténon est le canal excréteur de la glande parotide qui s'abouche dans la cavité buccale en regard de la 2^{ème} molaire du haut.

La glande sous mandibulaire est située dans la partie latérale de la région sous-hyoïdienne et occupe la dépression anguleuse comprise entre la face interne de la mandibule d'une part et les muscles sus hyoïdiens de la base de la langue et celle du pharynx d'autre part.

De taille variable, elle est souvent comparée à une amande grossièrement triangulaire à base postérieure. Elle pèse environ 7 grammes.

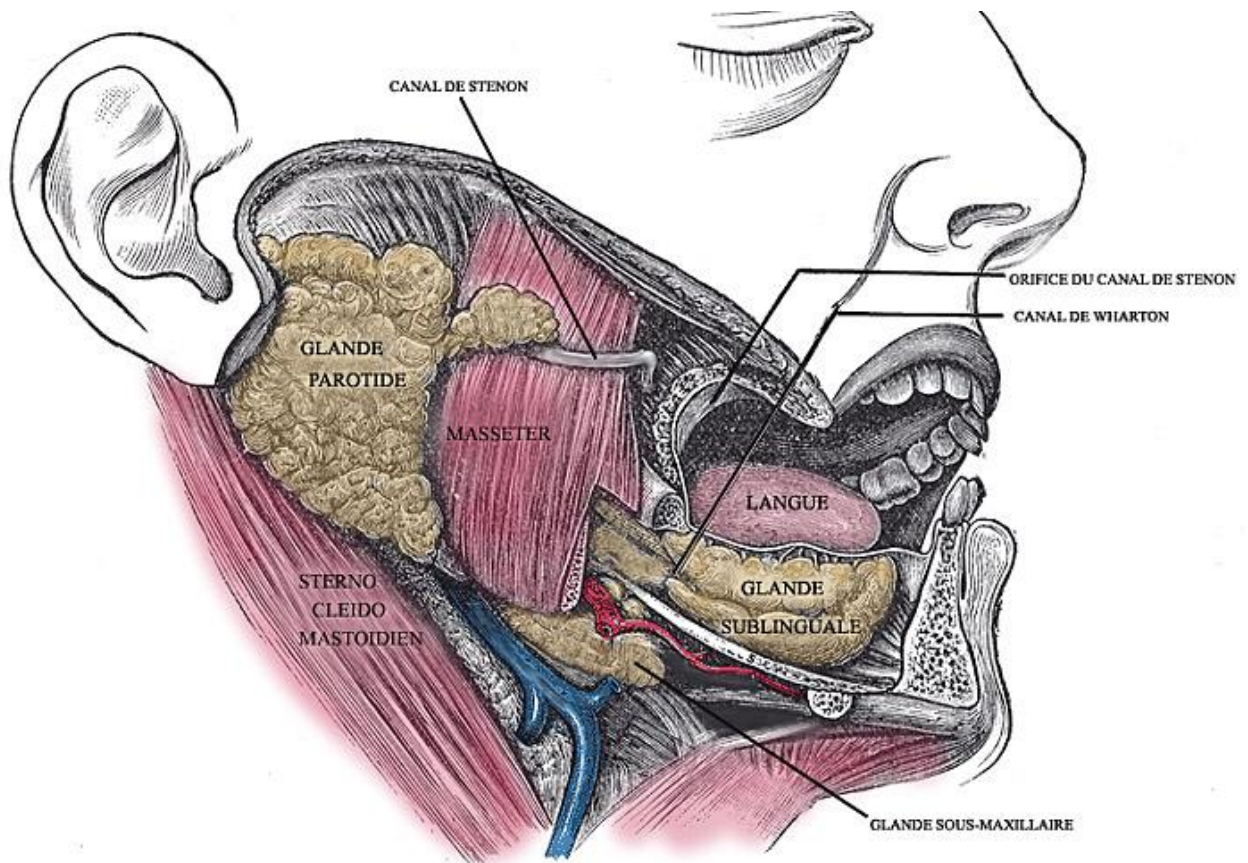
Le canal excréteur de la glande s'appelle le canal de Wharton et s'abouche dans le plancher buccal.

La glande sublinguale est située dans le plancher buccal, au dessous de la muqueuse du sillon alvéolo-lingual.

La glande sublinguale est une agglomération de glandules et possède autant de canaux excréteurs qu'il y a de glandes dans le groupement.

Enfin, il existe aussi de nombreuses glandes accessoires qui tapissent l'ensemble de la cavité buccale.

Figure 5. Vue latérale après dissection de la mandibule montrant les glandes salivaires.



(D'après Henry Gray (1821-1865). Anatomy of the Human Body. 1918.)

V. AUTRES:

LA GLANDE THYROÏDE [10]

La glande thyroïde (du grec "thyreoeides", 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.

LA MANDIBULE [11]

La mandibule est située à la partie inférieure et antérieure de la face.

Os impair et symétrique, on lui distingue trois parties : une partie moyenne, le corps, et deux parties latérales, les ramis, qui s'élèvent aux deux extrémités postérieures du corps.

C'est le seul os mobile de la face, il s'articule de chaque côté avec le temporal.

LE LARYNX [8]

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, aryénoïde, 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.

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

B. RAPPELS HISTOLOGIQUES :

I. LES LYMPHOCYTES [12]

Les différentes cellules du système immunitaire sont identifiées grâce à des marqueurs spécifiques. De nombreux marqueurs sont des récepteurs de surface ou des ligands, impliqués dans la transmission de signaux intercellulaire ou l'adhérence cellulaire. Une nomenclature internationale attribue un nom aux marqueurs protéiques membranaires ou cytoplasmiques du système immunitaire, correspondant à des antigènes exprimés à telle ou telle phase de leur maturation. On les nomme clusters de différenciation (CD). Des anticorps dirigés contre les molécules de ces différents CD permettent d'individualiser des sous-types de lymphocytes en immunohistochimie. Les lymphocytes sont les principaux acteurs de la réponse immunitaire spécifique. Les trois grandes catégories de lymphocytes sont les cellules B, les cellules T et les cellules NK (natural killer : spontanément tueuses). Il existe deux types morphologiques de lymphocytes inactifs : les petits lymphocytes et les grands lymphocytes granuleux.

Les lymphocytes B, se concentrent dans des régions spécialisées des formations lymphoïdes. Ils sont également présents dans le sang, où ils représentent 5 à 15% de l'ensemble des lymphocytes, puis migrent dans les tissus de tout l'organisme. Lorsqu'ils sont stimulés par un antigène spécifique les cellules B prolifèrent et évoluent en plasmocytes, capable dès lors de sécréter des protéines spécifiques : *les immunoglobulines*. Les cellules B, *les plasmocytes* et les anticorps présents dans le sang et les autres liquides corporels constituent les éléments essentiels de *la réponse humorale*. Toutes les cellules B non encore différenciées possèdent des gènes similaires, codant les immunoglobulines. À ce stade, on les nomme *cellules B germinales*. Durant leur maturation et après stimulation par un antigène, les gènes se réarrangent afin qu'une cellule B ne produise qu'un type d'immunoglobuline très précis. Au cours de leur maturation, les lymphocytes B évoluent de l'état de petites

inactives à celui de grandes cellules sécrétant des immunoglobulines. Les lymphocytes B dérivent initialement des *cellules souches lymphoïdes* des tissus hématopoïétiques, foie et moelle osseuse. Elles les quittent pour peupler des tissus lymphoïdes spécialisés (ganglions lymphatiques, rate et muqueuses digestives, en particulier). Après avoir été activés, les lymphocytes B prolifèrent ; le nucléole devient plus volumineux, le cytoplasme s'étend. Ces cellules sont alors nommées *lymphoblastes*, *centroblastes* et *immunoblastes*, en fonction de différences cytologiques et de topographie. Les lymphocytes pré-B expriment CD10. Il disparaît au cours de la différenciation. CD 19, CD20, CD22 et CD79a sont les principaux marqueurs utilisés pour identifier les lymphocytes B. CD21 et CD35 (récepteurs pour des facteurs du complément) sont exprimés par les lymphocytes lorsqu'ils sont activés.

Les *lymphocytes T* se concentrent dans les formations lymphoïdes, ils circulent également dans le sang pour migrer vers d'autres tissus. Ils sont responsables de *l'immunité à médiation cellulaire*. Les lymphocytes T dérivent des cellules souches des tissus hématopoïétiques du foie et de la moelle osseuse, leur nom vient de la phase de maturation accomplie dans *le thymus (T)*. À partir du Thymus, les lymphocytes T migrent vers les tissus lymphoïdes spécialisés (ganglions lymphatiques, rate et muqueuses digestives, en particulier). Au début de leur développement, tous les lymphocytes T possèdent les mêmes gènes communs codant les protéines des récepteurs T pour les antigènes. Ils sont alors nommés cellules germinales T. Les récepteurs T sont assemblés avec les protéines CD3 afin de constituer un complexe exposé à la surface de la cellule T (complexe du récepteur cellulaire T). Les récepteurs sont assemblés par paire de peptides se liant à l'antigène, en dimères. Il en découle deux types de récepteurs T. On distingue les *cellules TCR-1* + exprimant les chaînes γ et δ conjointement (récepteur T $\gamma\delta$) représentant 10% des lymphocytes T du sang, les cellules TCR-1 + sont présentes en grand nombre dans les muqueuses ; les *cellules TCR-2* + exprimant les chaînes β et α conjointement (récepteur T $\beta\alpha$) représentent

90% des lymphocytes du sang. Les cellules TCR-2 + se subdivisent en *lymphocytes auxiliaires (TH)*, distinct par leur expression de la molécule CD4, aident les autres lymphocytes à exercer leur fonction ; *lymphocytes T cytotoxiques (TC)* qui expriment la molécule CD8, sont capable de tuer les cellules cibles ; *lymphocytes T suppressifs (TS)* qui expriment CD4 ou CD8, modulent la réponse immunitaire. Les cellules TCR-1 + n'expriment généralement ni CD4 ni CD8. Ce type de lymphocytes abondant dans les tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT), possède souvent des propriétés cytotoxiques.

Les *cellules NK (Natural Killer)* activées deviennent des lymphocytes cytotoxiques. Le rôle majeur de ces cellules est d'éliminer des cellules tumorales et des cellules infectées par des virus. Les lymphocytes NK sont reconnus par des techniques immunohistochimiques car ils n'expriment pas CD3 (constituant de surface du complexe du récepteur T). Ils expriment CD16 (récepteur de surface impliqué dans l'activation) et CD56 (molécule d'adhérence cellulaire). De nombreuses cellules NK expriment CD2.

II. LE TISSU LYMPHOÏDE [5 et 12]

Le tissu lymphoïde est la variété de tissu hématopoïétique spécialisée dans l'hébergement, la différenciation et la prolifération des lymphocytes.

Un certain nombre d'organes sont constitués principalement de tissu lymphoïde, qui n'est pas un tissu primaire mais simplement une variété de tissu conjonctif. Il constitue la plus grande partie des organes lymphoïdes, à l'exception du thymus.

Il est constitué de deux composantes principales : *le tissu réticulaire* d'une part, comprenant une trame de cellules et de fibres réticulaires, et d'autre part des cellules libres, principalement des *lymphocytes*.

Dans beaucoup de régions du corps le tissu lymphoïde n'est pas nettement délimité du tissu conjonctif environnant ; on le désigne sous le nom de tissu *lymphoïde*

diffus en opposition avec *les nodules lymphoïdes* dans lesquels les cellules qui le compose sont agglomérées de façon très dense.

Le tissu lymphoïde diffus apparaît principalement comme une infiltration du chorion des muqueuses, particulièrement de celles du tube digestif et de l'appareil respiratoire. Il n'a aucune organisation particulière. Des plages plus ou moins étendues et mal limitées de tissu lymphoïde peuvent être observées dans le chorion conjonctif de diverses muqueuses. Le tissu lymphoïde diffus forme alors des nappes plus ou moins homogènes aux limites imprécises (Figure 6).

Les nodules lymphoïdes, sont des agrégats denses de tissu lymphoïde arrangés en masse sphériques. On les considère comme étant les unités de structure du tissu lymphoïde. Chaque nodule peut être homogène ou peut se composer d'un *cortex* plus sombre et d'une zone centrale plus claire, *le centre germinatif*. Les nodules lymphoïdes peuvent être isolés ou peuvent se grouper en amas pour constituer des organes lymphoïdes spécifiques tels que les ganglions lymphatiques, les amygdales et la rate. Des *nodules isolés* se rencontrent dans le tube digestif. Des nodules peuvent aussi s'unir dans des structures moins hautement organisées que les ganglions lymphatiques, les plaques de Peyer, de l'intestin, par exemple.

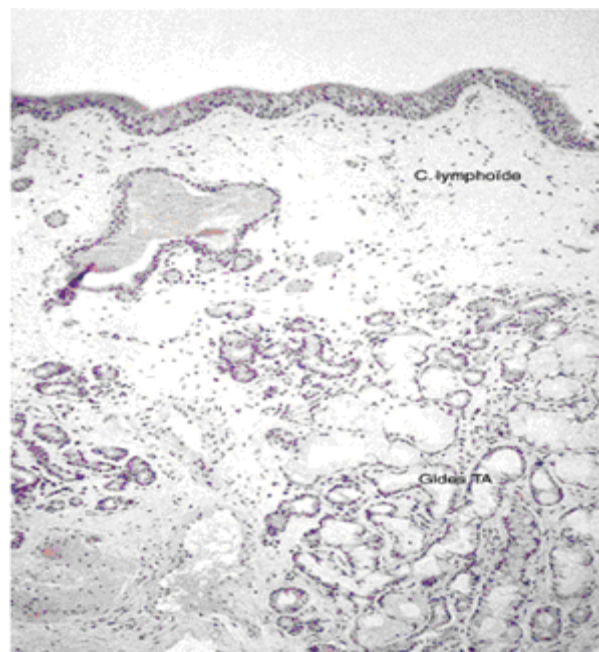
On distingue les *follicules ou nodules primaires*, amas denses compacts et homogènes de petits lymphocytes, et les *follicules ou nodules secondaires*, à centre clair, qui dérivent des follicules primaires et se développent à l'occasion d'une réaction immunitaire.

Le follicule primaire est constitué de lymphocytes B au repos capables de sécréter des immunoglobulines, mais sans signe de prolifération cellulaire.

Le follicule secondaire comporte une zone centrale d'aspect clair, le centre germinatif, riche en cellules dendritiques. Les lymphocytes B activés augmentent en taille. Ce sont les centrocytes et les centroblastes, lymphoblastes B dont l'activité

mitotique est intense. La périphérie du follicule est recouverte sur un pôle d'une couche dense de lymphocytes B formant *le manteau*, lui-même séparé du tissu avoisinant par une couche pratiquement continue de cellules dendritiques folliculaires. Au pôle opposé du follicule, une nappe de tissu lymphoïde diffus, *la zone para folliculaire*, plus lâche riche en lymphocytes T, entoure partiellement le follicule. L'interface entre follicule B-dépendant et tissu lymphoïde diffus T-dépendant est occupée par une région de transition dite *zone marginale*.

**Figure 6. Coupe histologique d'une muqueuse de sinus maxillaire.
Agrandissement x 10. Présence dans le chorion d'une couche lymphoïde
(C. lymphoïde).**



Extrait de l'article : *Physiology of paranasal sinuses*. P. Eloy, C. Nollevaux, B. Bertrand.

III. LES ORGANES LYMPHOIDES [13]

Les organes lymphatiques ou lymphoïdes sont constitués presque exclusivement de tissu lymphoïde. On distingue *les organes lymphoïdes centraux ou primaires*, différenciateurs et *les organes lymphoïdes périphériques ou secondaires*, effecteurs.

Le thymus est responsable de la différenciation des lymphocytes T, alors que celle des lymphocytes B se fait dans *la moelle osseuse*.

Les organes lymphatiques périphériques contiennent les deux variétés de lymphocytes qui coopèrent à la réponse immunitaire. On peut les classer en trois catégories :

- *Les ganglions lymphatiques*, qui filtrent la circulation lymphatique.
- *La rate*, qui bloque les antigènes circulant par la voie sanguine et assure la recirculation lymphocytaire.
- *Les formations lymphatiques annexées aux muqueuses*. Elles protègent l'organisme contre les éléments étrangers dans les voies digestives ou respiratoires.

IV. LES FORMATIONS LYMPHOÏDES ASSOCIEES AUX MUQUEUSES [11 et 12]

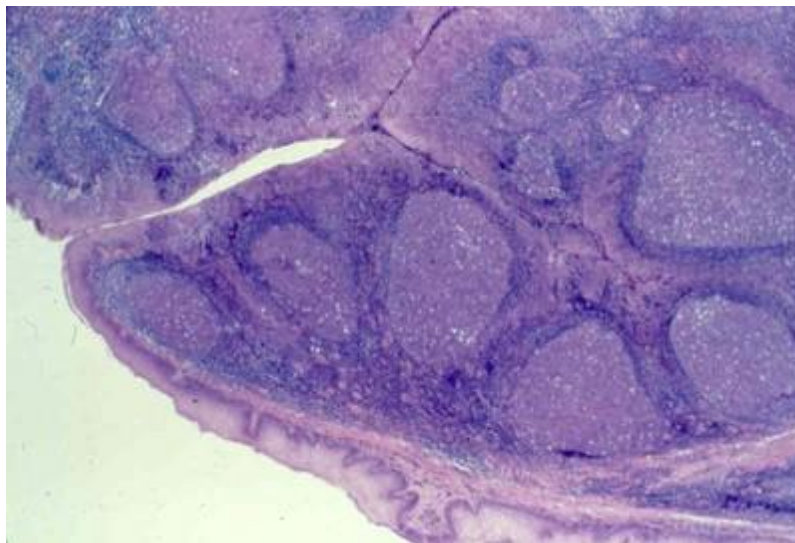
Les cavités internes à l'organisme qui communiquent avec l'extérieur possèdent un revêtement fragile et plus ou moins perméable aux antigènes externes. La muqueuse des voies digestives, respiratoires et urinaires est doublée d'une couche pratiquement continue de tissu lymphoïde qui constitue une barrière immunitaire étroitement associée à l'épithélium de revêtement (en anglais MALT : Mucosal Associated Lymphoid Tissue).

Le tube digestif est particulièrement riche en formations lymphoïdes qui s'associent par endroits pour constituer de véritables organes lymphoïdes : amygdales, appendice, plaques de Peyer de l'intestin grêle. La structure générale de ces formations lymphoïdes évoque celle de la corticale des ganglions lymphatiques. Des follicules B-dépendants sont entourés de tissu lymphoïde T-dépendant dans lequel se trouvent des veinules post-capillaire à endothélium haut. La périphérie des formations lymphoïdes est directement en relation avec l'épithélium de revêtement qui est au contact des antigènes.

Les formations lymphoïdes associées aux muqueuses digestives et respiratoires secrètent des immunoglobulines. Seules les amygdales produisent des IgG. Les autres structures sont sécrétrices d'IgA transportés vers la lumière par les lymphocytes B et les plasmocytes et fixées par les cellules M puis sur le pôle apical des cellules épithéliales. Elles constituent un revêtement continu d'immunoglobulines protectrices. Les formations lymphoïdes associées aux muqueuses ne peuvent être stimulées qu'à partir de la lumière, jamais par voie sanguine.

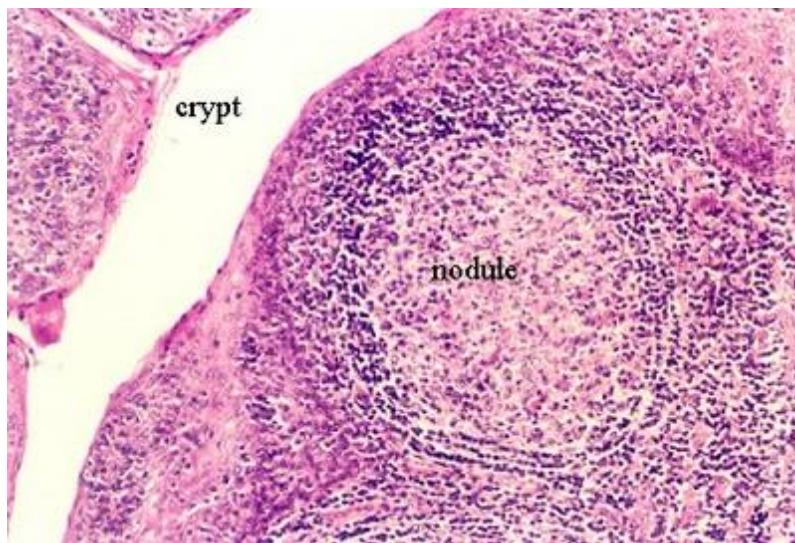
L'anneau de Waldeyer correspond au tissu lymphoïde pharyngé, il comprend 4 types d'amygdales : les *amygdales palatines, tubaires, pharyngées et linguales*. La plus volumineuse est l'*amygdale palatine* formée de 12 à 15 cryptes profondes, revêtues d'épithélium malpighien : les *cryptes amygdaliennes*. Elles sont souvent comblées par des amas de lymphocytes, de bactéries, et de débris épithéliaux, pouvant se calcifier. Le chorion est riche en *follicules lymphoïdes secondaires* à centre clair.

Figure 7. Coupe histologique d'amygdale palatine. Coloration HES. Faible grossissement. Accumulation de nodules lymphoïdes.



Extrait du site d'enseignement en Histologie du Dr Serge Nataf (Faculté Lyon Nord)

Figure 8. Coupe histologique d'amygdale palatine. Coloration HES. Fort grossissement. Crypte amygdalienne et nodules lymphoïdes sous-jacent.



Extrait du site d'enseignement en Histologie du Dr Serge Nataf (Faculté Lyon Nord)

2ème PARTIE : MISES AU POINT CONCERNANT LES LMNH.

I. NOSOLOGIE DES LMNH AU SEIN DES HEMOPATHIES [14 et 15]

Les syndromes lymphoprolifératifs chroniques (SLP) (lymphomes malins non hodgkiniens [LNH], maladie de Hodgkin (MH), myélomes et leucémies lymphoïdes chroniques [LLC]) sont secondaires à la transformation maligne d'un lymphocyte mature monoclonal issu d'une structure lymphoïde secondaire (ganglion lymphatique, rate ou structure lymphoïde attachée aux muqueuses comme les plaques de Peyer du tube digestif), à l'inverse des leucémies aiguës ou des syndromes myéloprolifératifs (leucémies myéloïdes chroniques, polyglobulies primitives. . .) qui dérivent de la transformation d'une cellule immature d'origine médullaire.

Les LMNH font donc partie des syndromes lymphoprolifératifs matures au même titre que les leucémies lymphoïdes chroniques. Ils doivent être distingués des leucémies aiguës, des syndromes myéloprolifératifs (immature) ou des autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques sur des critères quantitatifs et qualitatifs de la moelle osseuse et du sang qui définissent ces maladies.

Néanmoins, certains types de cellules lymphoïdes peuvent donner soit un LMNH soit une leucémie. Ainsi, il existe des formes frontières et des formes de passage ce qui rend le classement nosologique parfois arbitraire. Ainsi certains lymphomes peuvent réaliser tantôt des leucémies, tantôt des tumeurs solides, les deux formes pouvant coexister ou se succéder chez un même patient. (leucémie/lymphome lymphoblastique ou encore LLC/ lymphome lymphocytaire).

Par ailleurs, les Lymphomes Malins non Hodgkiniens (LMNH) se différencient de la Maladie de Hodgkin (définie par la présence de cellules de Reed Sternberg) et bien qu'il soit aujourd'hui admis que la maladie de Hodgkin constitue une lymphoprolifération de type B, les hématologues ont souhaité conserver cette distinction ancienne en raison des différences existant entre ces deux groupes, dans leur présentation clinique, leur évolution, leur pronostic et la stratégie thérapeutique à leur appliquer.

II. DEFINITION DES LMNH [1, 15].

On peut définir les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) comme des proliférations clonales de cellules des lignées lymphocytaires B et T bloquées à différents stades de différenciation et d'activation entraînant l'apparition de tumeurs ganglionnaires et extra-ganglionnaires.

Ils représentent un ensemble très hétérogène de pathologies, les unes très proliférantes (LNH à grandes cellules, LNH de Burkitt, LNH T périphériques) cliniquement très actives et agressives méritant d'être traitées rapidement, les autres dites indolentes beaucoup moins agressives (lymphomes à petites cellules, notamment les LNH folliculaires, les LNH de type MALT, LNH lymphocytiques) ne nécessitant parfois aucun traitement immédiat.

Chaque type de LNH représente le contre-type malin d'un lymphocyte normal bloqué à un stade précis de sa différenciation. La cellule maligne garde des caractéristiques morphologiques et phénotypiques immunologiques identiques au lymphocyte normal dont elle dérive. Une anomalie cytogénétique dite primaire est souvent restreinte à une entité clinicobiologique particulière.

Le diagnostic est donc établi à partir de l'analyse morphologique, immunologique et cytogénétique effectuée sur le tissu tumoral, ganglionnaire ou extraganglionnaire après biopsie.

Cette description multidisciplinaire, couplée à la présentation clinique, permet l'identification d'entités clinicobiologiques homogènes. Celles-ci sont classées dans la dernière classification de l'OMS 2008.

L'appartenance à une de ces entités et la définition d'un certain nombre de facteurs pronostics permettent de prévoir le comportement clinique de la maladie et conduit à des indications thérapeutiques adaptées.

III. LYMPHOMATOGENESE [16].

La complexité de l'histogenèse 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 histopathologiques modernes.

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 événements oncogéniques responsables de la malignité : chaque lymphome correspond ainsi à une contre-partie cellulaire normale : ceci est à la base de la classification anatomo-pathologique.

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)*.

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.

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).

Pour les lymphocytes B, une migration se produit de la moelle osseuse vers les organes lymphoïdes périphériques, siège de la réponse immune dépendante de l'antigène : cette maturation s'accompagne de modifications morphologiques, de l'acquisition d'antigènes de différenciation regroupés selon leur « cluster de différenciation » ou CD (CD20 en particulier), et de la capacité à synthétiser les immunoglobulines. On distingue ainsi les lymphocytes B en fonction de leur degré de maturation, et notamment selon qu'ils se situent avant, pendant ou après le passage dans le centre germinatif (ou follicule) du ganglion.

Pour les lymphocytes T et les cellules Natural Killer ou NK, un processus analogue se déroule de la moelle et du thymus vers les organes périphériques, notamment les zones inter-folliculaires du ganglion et la peau, avec acquisition de marqueurs tels CD3, CD4 (cellules T auxiliaires de la réponse immune), CD8 (T suppresseurs), et la capacité à synthétiser le récepteur T pour l'antigène ou TCR.

Le diagnostic de lymphome est établi dans environ 90% des cas sur l'examen morphologique standard associé à une étude immunohistochimique.

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. 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.

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.

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 de 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).

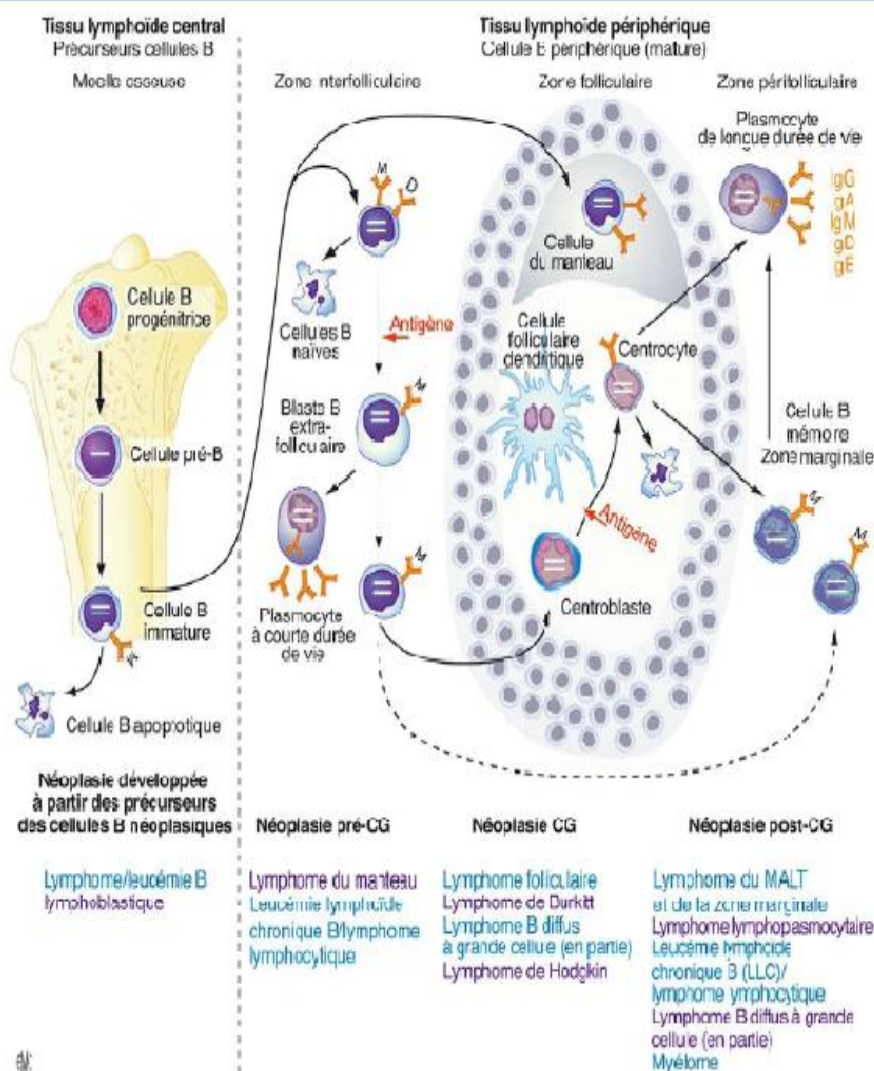
Les anomalies chromosomiques les plus étudiées en pathologie hématologique sont les suivantes :

- 1 t(14 ;18) (q32 ; q21). Elle implique le proto-oncogène BCL-2 (pour *B-cell lymphoma/leukemia* 2). Cette translocation est fréquente dans le lymphome B folliculaire.
- 2 t(11 ; 14) (q13 ;q32). Elle implique le proto-oncogène BCL-1/cycline D1. Cette translocation est fréquente dans le lymphome B du manteau.
- 3 t(8 ; 14) (q24 ; q21). Elle implique le proto-oncogène c-myc, homologue de l'oncogène v-myc du virus MC29 de la myélocytomatose aviaire. Cette translocation est spécifique du lymphome de Burkitt.
- 4 t(3 ; 14) (q27 ; q32). Elle implique 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.

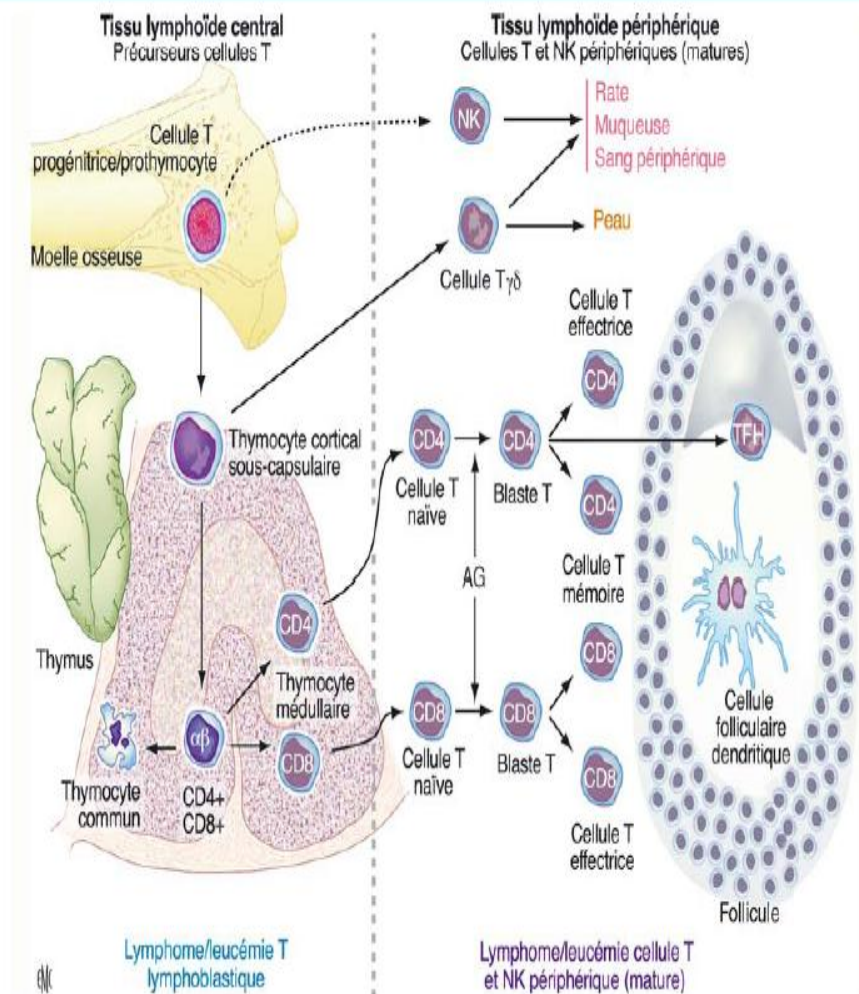
De plus, la mise en évidence de ces translocations peut permettre l'identification du type de lymphome.

Figure 9. La représentation schématique montre les précurseurs des cellules B néoplasiques. La transformation néoplasique peut survenir à tous les stades de maturation des cellules B.



Russano de Paiva 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.

Figure 10. Le schéma représente la différenciation des cellules T. La transformation maligne peut survenir à tous les stades de maturation des cellules T.



Russano de Paiva 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.

IV. EVOLUTION DES CLASSIFICATIONS HISTOPATHOLOGIQUES DES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS [17, 18 et 19]

Il y'a environ 140 années *Virchow* a souligné le caractère mésenchymateux des lymphomes, en les nommant lymphosarcomes. Mais par la suite, l'état des connaissances à fait un pas en arrière lorsque le terme de réticulosarcome est devenu populaire, car il insistait sur l'idée que ces tumeurs avaient une origine non lymphoïde au sein des ganglions lymphatiques.

En 1956, la classification de *Rappaport* a remis un peu d'ordre dans tous cela en présentant la 1^{ère} classification des LNH. Elle était basée sur le modèle évolutif microscopique du lymphome d'une part et sur la taille des cellules qui prolifèrent d'autre part. 10 sous-types de LMNH ont ainsi pu être individualisés. Sur la base des connaissances de l'époque, les grandes cellules étaient considérés comme des histiocytes, et les petites cellules comme des lymphocytes. Nous savons maintenant que, dans la grande majorité des cas, les grandes cellules sont également des cellules lymphoïdes.

La classification des lymphomes non hodgkiniens a subi de nombreuses révisions pour arriver à l'actuelle Organisation mondiale de la Santé (OMS) 2008 aujourd'hui utilisée.

Les classifications anciennes qui distinguaient les lymphosarcomes, les lympho-reticulosarcomes, les sarcomes lymphoblastiques ou lymphocytiques n'ont pas résisté aux progrès dans la physiopathogénie du système lymphoïde.

En Amérique du Nord, parmi les nombreuses classifications publiées, mentionnons *la Rappaport*, première classification des lymphomes non hodgkiniens introduite en 1956 et la classification *Lukes-Collins* introduit en 1974. La formulation de travail *Working formulation (WF)* publiée en 1982 a complètement remplacé ces 2 classifications précédentes. La formulation de travail a été une combinaison des

concepts et des termes de la classification de Rappaport, la classification Lukes-Collins, et la classification de Kiel.

Cependant la WF n'a jamais été totalement adoptée en Europe, comme c'était le cas en Amérique du Nord. La classification de Kiel est restée largement utilisée dans toute l'Europe. Mais la WF a fini par devenir la classification prédominante utilisée dans les publications. La classification de Kiel, réactualisée en 1988, est la première à avoir intégré les données de l'immunologie, en séparant les lymphomes B et T, et les données de la physiologie du tissu lymphoïde normal.

Une proposition pour une nouvelle approche pour classer les lymphomes non hodgkiniens a été introduit en 1994, par un groupe d'hématopathologistes d'Europe et des États-Unis. Cette proposition a été plus globale, en tenant compte des caractéristiques immunologiques, altérations génétiques, et les caractéristiques cliniques des troubles, au lieu de s'appuyer uniquement sur les caractéristiques histopathologiques des cellules tumorales.

Cette classification est devenue connue sous le nom "European-American Classification révisée des Tumeurs lymphoïdes"(REAL) classification. Elle était beaucoup plus reproductible que dans les systèmes précédents, et les nouvelles entités cliniques proposées dans la classification REAL étaient distincts. Cette approche a ensuite été adoptée comme et est devenue l'approche standard pour les cliniciens et les chercheurs du monde entier.

La plupart des entités de la classification de Kiel se retrouvent dans la «REAL Classification» et dans la classification OMS 2001 par la suite. Celles-ci listent les entités, fréquentes ou rares, de lymphomes actuellement reconnues. La classification OMS des tumeurs hématopoïétiques et des organes lymphoïdes, publiée en 2001, est basée sur la description d'entités définies par un ensemble de critères, morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques. Elle reprenait en la complétant la « REAL classification ».

Actuellement, on utilise depuis 2008 la classification Health Organization (WHO) qui permet de caractériser plus précisément les lymphomes, elle remplace la classification Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms/ World Health Organization (REAL/WHO) de 2001. (Annexe 1).

Comme dans la précédente elle reconnaît deux grands types de tumeurs : les lymphomes B et les lymphomes T/NK.

De plus, les lymphomes B et T sont subdivisés en tumeurs développées à partir des cellules lymphoïdes immatures (précurseurs lymphoïdes), ce sont les lymphomes lymphoblastiques (B ou T) et les tumeurs développées à partir des cellules B ou T de phénotype périphérique.

Figure 11. Formulation internationale à usage clinique. Working formulation (WF).

■ Faible malignité	A. Petits lymphocytes B. Folliculaires à petites cellules C. Folliculaire mixte à petites et grandes cellules
■ Malignité intermédiaire	D. Folliculaire à grandes cellules E. Diffus à petites cellules clivées F. Diffus mixte, à petites et grandes cellules G. Diffus à grandes cellules clivées ou non clivées
■ Malignité élevée	H. Grandes cellules immunoblastiques I. Lymphoblastique J. À petites cellules non clivées : - Burkitt - type Burkitt
■ Divers	Composite Mycosis fungoïde Histiocytaire Plasmocytome extramédullaire Inclassable Autres

The non-Hodgkin's lymphoma classification project. National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas. Summary and description of a working formulation for clinical usage. *Cancer* 1982 ; 49 : 2112-35.

Figure 12. Classification de Kiel des lymphomes non hodgkiniens.

	B	T
■ Faible malignité	Lymphocytaire Leucémie lymphoïde chronique Leucémie prolymphocytaire Leucémie à tricholeucocytes Lymphoplasmocytaire (cytoïde) (immunocytome) Plasmocytaire Centroblasto-centrocytique - folliculaire ± diffus - diffus Centrocytique	Lymphocytaire Leucémie lymphoïde chronique Leucémie prolymphocytaire Mycosis fongoïde, forme à petites cellules cérébriformes Syndrome de Sézary Lympho-épithélioïde (lymphome de Lennert) Angio-immunoblastique Lymphome des zones T Pléomorphe à petites cellules (HTLV1+)
■ Malignité élevée	Centroblastique Immunoblastique Anaplasique à grandes cellules (Ki-1+) Lymphome de Burkitt Lymphoblastique	Pléomorphe à cellules moyennes et grandes (HTLV1+) Immunoblastique (HTLV1±) Anaplasique à grandes cellules (Ki-1+) Lymphoblastique

Stansfeld AG, Diebold J, Noel H, *et al.*
Updated Kiel classification for lymphomas.
Lancet 1988 ; 1 : 292-4.

Figure 13. Classification Revised European-American Classification of Neoplasms/World Health Organisation (REAL/WHO) extrait.

Lymphomes de phénotype B
Lymphome centrofolliculaire
Lymphome du manteau
Lymphome B des zones marginales
Extra-ganglionnaire type MALT
Ganglionnaire (lymphome B à cellules monocytoides)
Leucémie/lymphome lymphoblastique B
Leucémie lymphoïde chronique B ou lymphome à petits lymphocytes
Lymphome lymphoplasmacytoïde (maladie de Waldenström)
Lymphome splénique de la zone marginale
Lymphome diffus à grandes cellules B
Lymphome de Burkitt
Lymphome B de haut grade de type Burkitt
Lymphomes de phénotype T et lymphomes à cellules NK
Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+ (de phénotype T ou nul)
Lymphome anaplasique à grandes cellules de type Hodgkin (entité provisoire)
Lymphomes T périphériques
Mycosis Fongoïde/syndrome de Sezary
Lymphome T périphérique hépatosplénique $\gamma\delta$
Lymphome T périphérique sous-cutané type panniculite
Lymphome T angio-immunoblastique
Lymphome T angiocentrique
Granulomatose lymphomatoïde (atteinte pulmonaire)
Granulome centrofacial (atteinte nasale)
Lymphome T intestinal (avec ou sans entéropathie)
Leucémie/lymphome lymphoblastique à précurseurs T
MALT : <i>mucosa-associated lymphoid tissue</i> .

L. Quero et al. / Cancer/Radiothérapie 13 (2009) 471–478

ETUDE DE CAS

MATERIEL ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service ORL de l'hôpital des Spécialités de Rabat.

La première étape de l'étude a consisté en l'analyse des registres du service d'anatomopathologie de l'hôpital des spécialités sur une période de cinq ans de 2005 à 2009.

Les critères d'inclusion des malades étaient les suivants :

- 1 Un diagnostic histologique de certitude de LMNH.
- 2 La localisation extra ganglionnaire ORL du lymphome.

Les LMNH développés à partir du tissu cutané de la tête et du cou constituent des entités à part étudiées dans le cadre des lymphomes cutanés et ne feront pas l'objet de notre étude.

La deuxième étape du travail a consisté en l'étude des dossiers de suivi de ces patients à l'institut national d'oncologie (INO) de Rabat où les patients sont adressés pour prise en charge thérapeutique.

RESULTATS

EPIDEMIOLOGIE

Nous avons répertoriés 78 cas de LMNH extra ganglionnaire de la sphère ORL au cours des cinq dernières années (2005-2009).

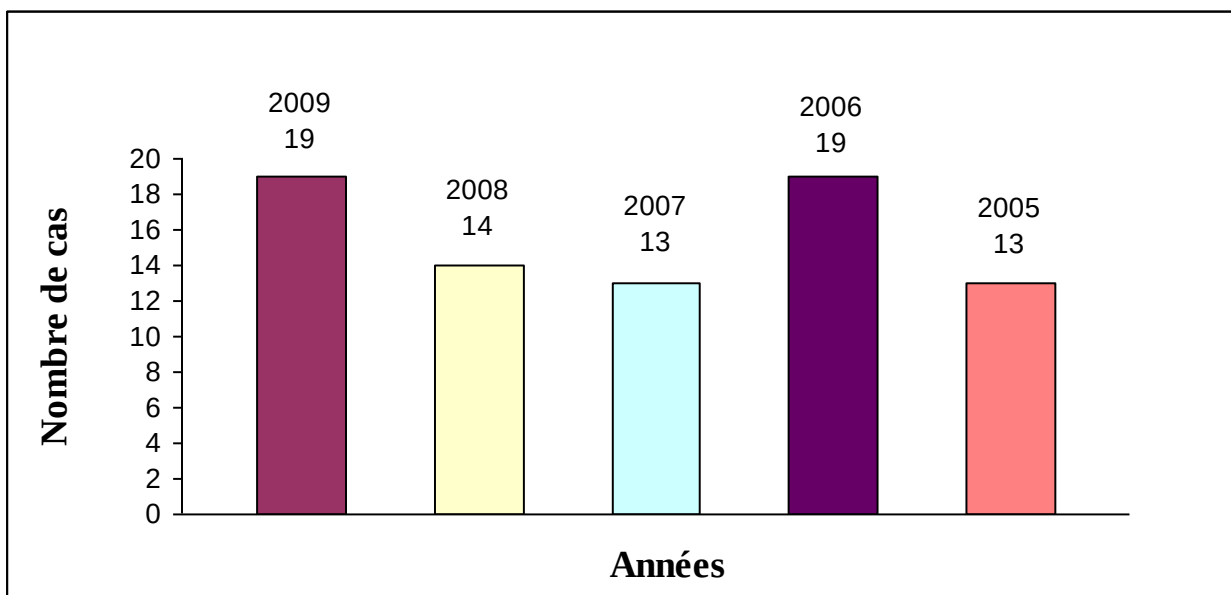


Figure 14. Graphique montrant la répartition des cas par années.

AGE ET SEXE

L'âge moyen des patients était de 51 ans avec des extrêmes de 4 et 80 ans. Les décades les plus représentées étaient la 5^{ème}, la 6^{ème} et la 7^{ème} décade. Trois cas de LMNH ont été retrouvés chez des enfants de 4, 8 et 12 ans.

Il s'agissait de 25 femmes (32%) et de 53 hommes (67%) soit un sex-ratio d'environ 1/2.

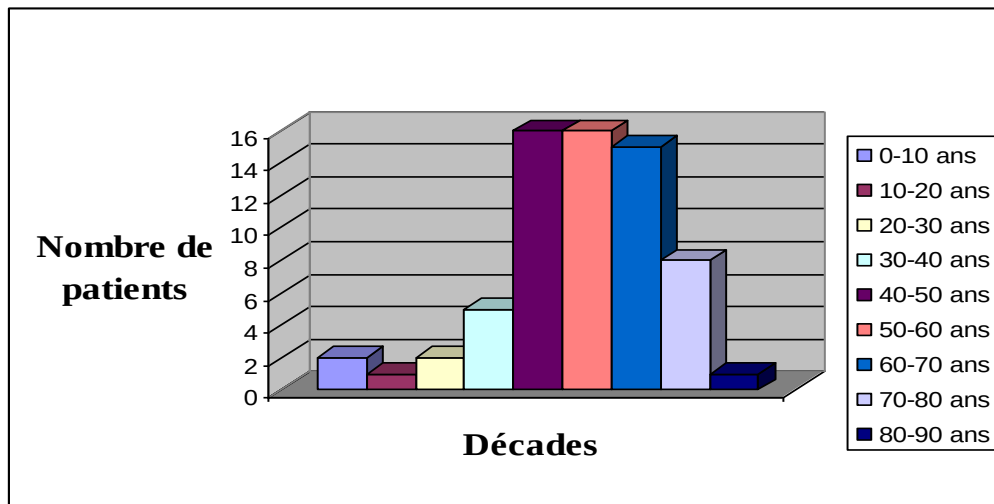


Figure 15. Graphique montrant la répartition des cas selon l'âge des patients.

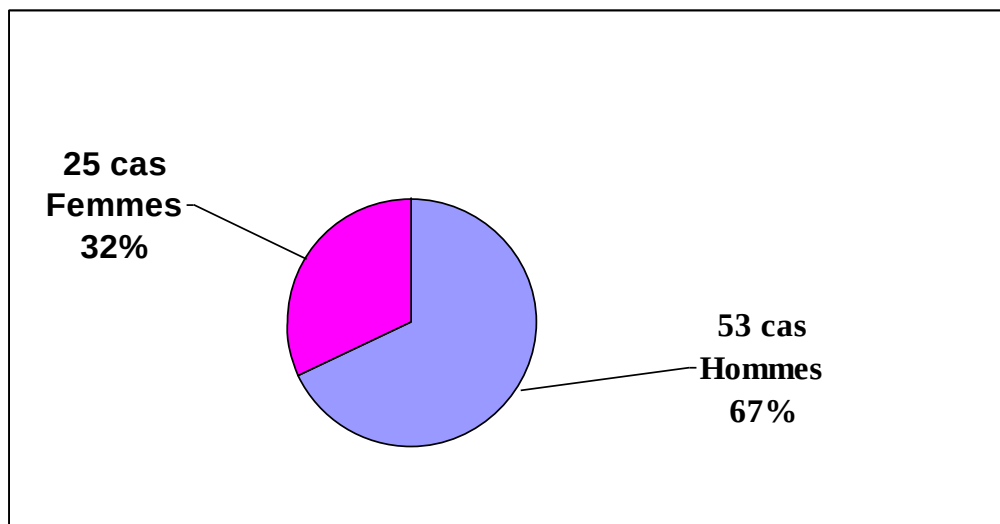


Figure 16. Graphique montrant la répartition des cas selon le sexe.

SITES DE L'ATTEINTE

41 patients présentaient une atteinte au niveau de l'anneau de Waldeyer (53% des cas).

- L'amygdale palatine était impliquée dans 17 cas (22%).
- Le cavum était concerné dans 22 cas (28%)
- La base de langue dans 2 cas (3%).

9 cas concernaient les fosses nasales et les sinus (12%).

7 patients présentaient une atteinte des glandes salivaires (9%).

La cavité buccale était atteinte dans six cas (8%).

4 autres patients présentaient une atteinte de la mandibule (5%).

4 localisations ont été rapportées au niveau du Larynx (5%).

La glande Thyroïde était atteinte dans 2 cas (3%)

<i>Site de l'atteinte</i>	<i>Nombre de cas</i>	
Anneau de Waldeyer	41	53%
Nasopharynx	22	28%
Amygdale palatine	17	22%
Base de langue	2	3%
Fosses nasales et sinus	9	12%
Glandes salivaires	7	9%
Parotide	6	
Glande sous-maxillaire	1	
Cavité buccale	6	8%
Palais	3	
Gencive	1	
Lèvre	1	
Muqueuse jugale	1	
Autres	5	6%
Pharynx (sans précision)	3	
Région massétérienne	1	
Endobuccal (sans précision)	1	
Mandibule	4	5%
Larynx	4	5%
Thyroïde	2	3%
Total	78	100%

Figure 17. Tableau montrant la répartition des cas selon le site de l'atteinte.

TYPES HISTOLOGIQUES

Le LMNH était de phénotype B dans quarante six cas (59%).

Il était de phénotype T dans onze cas (14%).

Le type histologique le plus souvent rencontré était le lymphome diffus à grandes cellules B (LDGB). Il concernait vingt sept patients soit 35% des cas étudiés.

Les autres lymphomes de type B rencontrés étaient :

- 1 le lymphome de Burkitt (5 cas).
- 2 le plasmocytome extra osseux (4 cas).
- 3 le lymphome lymphocytaire (3 cas).
- 4 le lymphome de la zone marginale (2 cas).
- 5 le lymphome folliculaire (1 cas).
- 6 le lymphome du manteau (1cas).
- 7 le lymphome lymphoblastique (1cas).
- 8 le lymphome lymphoplasmocytaire (1cas).

Parmi les lymphomes de phénotype T, trois lymphomes T/NK de type sino nasal ont été retrouvés.

L'immunohistochimie (IHC) n'a pas été réalisée chez 13 patients et le phénotype non déterminé dans ces cas.

Dans quatre cas, un doute histologique persistait :

- 1 Entre LMNH et UCNT du cavum dans 2 cas.
- 2 Entre LMNH et mélanome de la fosse nasale dans un cas.
- 3 Entre LMNH et carcinome indifférencié du larynx dans un cas.

<i>Type histologique</i>	<i>Nombre de cas</i>	
Lymphomes B	46	59%
LDGB	27	35%
Lymphome de Burkitt	5	7%
Plasmocytome extraosseux	4	5%
Lymphome lymphocytaire	3	4%
Lymphome de la zone marginale	2	3%
Lymphome du Manteau	1	1%
Lymphome folliculaire	1	1%
Lymphome lymphoblastique	1	1%
Lymphome lymphoplasmocytaire	1	1%
Lymphome diffus à petites cellules	1	1%
Lymphomes T	11	14%
A grandes cellules	8	
Lymphome T/NK de type nasal	2	
Non spécifié	1	
Phenotype non déterminé	13	17%
A grandes cellules	10	
A petites cellules	3	
LMNH sans autre indication	4	5%
Doute diagnostic	4	5%
UCNT Cavum	2	
Carcinome indif Larynx	1	
Mélanome fosse nasale	1	
Total	78	

Figure 18. Tableau montrant les différents types histologiques.

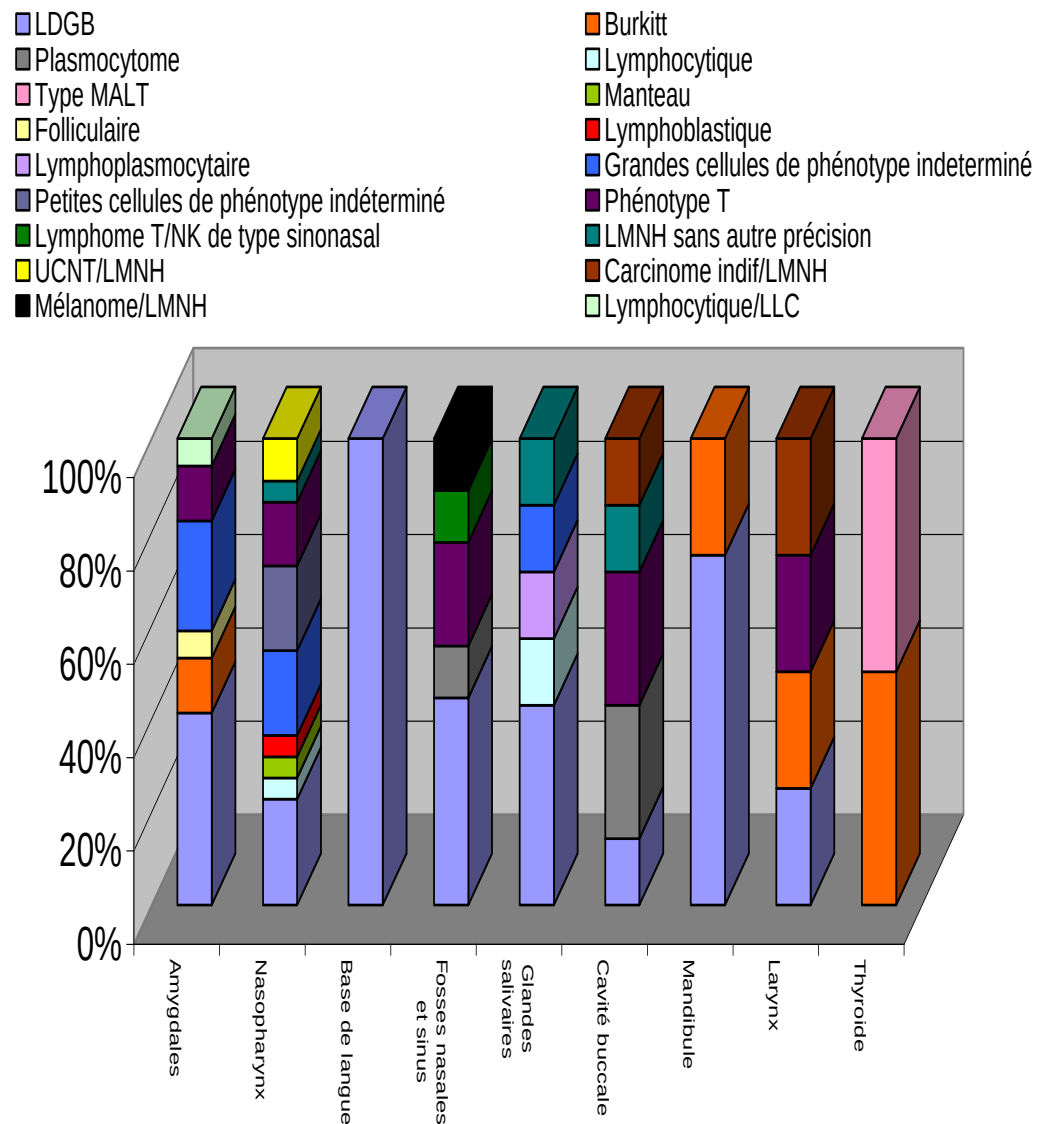


Figure 19. Tableau montrant la répartition des différents types histologiques selon la localisation.

Sur les 78 patients atteints de LMNH sur le registre d'anatomopathologie de l'hôpital des spécialités, seuls 19 dossiers de malades ont pu être retrouvés à l'INO. C'est sur les dossiers de ces malades que va être basé le reste de notre étude.

ANTECEDENTS

Dans les antécédents des patients documentés de notre étude on peut noter :

- 7 cas de tabagisme chronique dont deux alcoolo-tabagiques.
- 3 cas d'antécédents familiaux tumoraux.

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

L'ancienneté des symptômes ou délai de consultation, varie dans notre étude entre 1 mois pour les consultations les plus précoces et 2 ans et demi pour les plus tardives. Le délai moyen étant d'environ 6 mois.

Des ADP cervicales ont été retrouvées chez 16 patients. Dans 10 cas, elles étaient cliniquement palpables. Dans les 6 cas restants elles étaient de diagnostic radiologique.

Des signes généraux d'évolutivité de la maladie (B symptômes) ont été retrouvés chez 8 patients.

AMYDGALES		
	Dysphonie	2 cas
	Dysphagie	2 cas
CAVUM		
	Hypoacousie	1 cas
	Obstruction nasale	2 cas
	Epistaxis	1 cas
	Céphalées	2 cas
	Otalgies	1 cas
FOSSES NASALES		
	Hyposmie	1 cas
	Obstruction nasale	2 cas
	Masse tumorale	2 cas
	Troubles visuels	1 cas
SINUS		
	Masse tumorale	2 cas
	Exophtalmie	1 cas
	Dysphonie	1 cas
	Céphalées	1 cas
GLANDES SALIVAIRES		
	Masse tumorale	2 cas
	Otalgies	1 cas
LARYNX		
	Dysphagie	1 cas
MANDIBULE		
	Masse tumorale	2 cas
	Limitation de l'ouverture buccale	2 cas
	Paralysie faciale	1 cas

Figure 20. Tableau montrant les circonstances de découverte de la maladie en fonction de la localisation.

EXAMEN CLINIQUE

Chez un patient atteint de LMNH de l'amygdale l'examen clinique retrouvait une tumeur bourgeonnante au dépend de l'amygdale gauche comblant l'espace oropharyngé.

Chez un autre patient l'examen de la cavité buccale a retrouvé une volumineuse masse rétrovélaire refoulant le voile du palais en avant et empêchant l'examen pharyngo-laryngé.

Chez un patient atteint de LMNH du sinus maxillaire l'examen clinique a retrouvé une tuméfaction jugale droite dure et indolore associée à une exophtalmie.

Chez un patient atteint de LMNH NK/T de type nasal, l'examen a retrouvé un comblement de la fosse nasale gauche associé à une tuméfaction sous-orbitaire.

Chez un patient atteint de LMNH de la parotide, l'examen clinique a retrouvé une masse de la région parotidienne droite infiltrant les tissus sous cutanés et la peau en dehors, ulcérée et saignant au contact avec un blindage latéro-cervical droit, associée à une paralysie faciale périphérique homolatérale.

Chez un deuxième patient atteint de LMNH de la région parotidienne, l'examen clinique a retrouvé une masse immobile par rapport au plan profond, dure, indolore, avec un revêtement cutané en regard sain, sans signes inflammatoires, mesurant 6/8cm, avec une limitation de l'ouverture buccale à 1 doigt, associée à une paralysie faciale homolatérale. L'examen endobuccale a montré une voussure retro-molaire et latéropharyngée droite.

Chez un patient atteint de LMNH de la glande sous-maxillaire l'examen clinique a retrouvé une tuméfaction sous maxillaire droite non douloureuse.

Chez un patient atteint de LMNH du Larynx la laryngoscopie a montré un processus tumoral blanc nacré de siège sus-glottique occupant la partie à cheval entre la vallécule gauche et la zone des trois replis et étendu à la zone épiglottique pour

recouvrir toute la lumière du sinus piriforme sans l'envahir. Les mobilités cordales et arythénoïdiennes étaient conservées. Le reste de l'examen a retrouvé une masse jugale droite et une hypertrophie amygdalienne bilatérale.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Dans 13 cas la détermination du type histologique n'a nécessité qu'une seule série de biopsies.

Dans deux cas, il a fallu réaliser plusieurs séries de biopsies (au moins deux) avant d'arriver au diagnostic.

Dans trois cas, l'étude anatomo-pathologique a été faite sur une pièce opératoire d'exérèse chirurgicale. Il s'agissait d'une amygdalectomie gauche et d'une sous-maxillectomie droite réalisées toutes deux d'emblée. Dans le troisième cas, l'exérèse chirurgicale a été décidée après plusieurs séries de biopsies non concluantes et a consisté en une parotidectomie totale avec hémimandibulectomie droites.

Dans tous les cas documentés l'étude immunohistochimique a été réalisée par la méthode AEC peroxydase et restauration antigénique à la chaleur.

- Le CD 20 a été recherché 12 fois.
- Le CD 3 a été recherché 5 fois
- Une recherche Pan B a été réalisé 4 fois.
- La CK a été recherché 4 fois
- Le CD 23 a été recherché 3 fois.
- Le CD 10 a été recherché 3 fois.
- Le CD 5 a été recherché 3 fois
- Une recherche Pan T a été réalisée 2 fois.
- Le CD 30 a été recherché 1 fois

- Le CD 4 a été recherché 1 fois
- Le CD 99 a été recherché 1 fois.
- Les anticorps antidesmine et antiactine ont été recherché 1 fois.

La recherche de l'expression de BCL-2 par la tumeur a été dans 4 cas de LBDGC. Elle était négative dans 2 cas et positive dans 2 cas.

Dans deux de ces quatre cas, la sonde EBER a également été utilisée à la recherche du EBV. Elle était dans les deux cas négative.

EXAMENS COMPLEMENTAIRES

IMAGERIE

Les examens radiologiques réalisés chez nos patients étaient les suivants :

- Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien (Scan cTAP) chez 8 patients.
- Scanner du massif facial chez 6 patients.
- Echographie abdominale chez 2 patients.
- Scanner du Cavum chez 3 patients.
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien (Scan TAP) chez 3 patients.
- IRM de la glande parotide chez 1 patient.
- Scanner cérébral chez 1 patient.
- Echographie de la glande sous-maxillaire chez 1 patient.
- Radiographie du poumon chez 1 patient.

Aucune extension endocrânienne des LMNH n'a été notée chez nos patients.

Une lyse osseuse a été retrouvée au Scanner chez 3 patients.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un LMNH de type NK/T sinonasal localisé au niveau du sinus maxillaire droit et réalisant une ostéolyse au niveau de l'orbite gauche, de l'os malaire et de la lame criblée.

Dans le deuxième 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 le dernier cas, il s'agissait d'un LDGB de la fosse nasale droite réalisant une ostéolyse du squelette osseux du cornet inférieur droit et de l'angle inféro-interne de l'orbite.

BIOLOGIE

Les examens biologiques réalisés chez nos patients étaient les suivants :

- Bilan hépatique chez 11 patients.
- VS chez 11 patients.
- Bilan rénal chez 10 patients.
- LDH chez 10 patients.
- NFS chez 8 patients.
- Sérologies VHB et VHC chez 4 patients.
- Sérologies VIH chez 2 patients.
- Bilan protidique chez 2 patients.
- β – 2 microglobuline chez 1 patient.

AUTRES

Une échographie cardiaque a été réalisée chez 11 patients.

Une Biopsie ostéo-médullaire a été réalisée chez 10 patients.

Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale a été réalisée chez 1 patient.

STADES ANN ARBOR

Le stade Ann Arbor a été déterminé dans 12 cas. Dans 6 cas il s'agissait de stades localisés de la maladie (stade I et II), dans les 6 autres cas il s'agissait de stades disséminés de la maladie (stade III et IV). Chez 5 patients des signes d'évolutivité clinique de la maladie (B symptômes) ont été retrouvés.

Dans tous les cas, le stade Ann Arbor a été déterminé à l'aide de la TDM et de la BOM. Dans aucun cas la TEP n'a été utilisée.

Dans les LDGB de notre étude, il s'agissait de stades localisés dans 4 cas et de stades disséminés dans 4 cas.

Au niveau du Cavum, il s'agissait d'une atteinte localisée dans 1 cas. L'atteinte était diffuse dans 2 cas.

Concernant les glandes salivaires l'atteinte était diffuse dans les 2 cas répertoriés.

Au niveau des fosses nasales et sinus, l'atteinte était localisée dans les 2 cas documentés.

TRAITEMENT

Chez 12 patients un traitement a été administré. Dans les autres cas (7cas), les patients ont été perdus de vue (PDV) sans que le traitement ne puisse être mis en place.

Globalement :

- Tous les patients ont été traités par chimiothérapie. 10 patients ont reçu une polychimiothérapie de type CHOP. 2 patients ont reçu une polychimiothérapie de type mini-CHOP.
- La Radiothérapie a été utilisée chez 3 malades. Aucun malade n'a été traité par radiothérapie externe seule. Dans tous les cas, la radiothérapie externe a été précédée par une chimiothérapie de type CHOP. 4 cures de CHOP dans 2 cas, 6 cures dans 1 cas.
- L'immunothérapie a été utilisée chez 5 patients. Dans tous les cas, le produit utilisé était le Rituximab. Dans 4 cas, le Rituximab a été associé au protocole CHOP. Dans un dernier cas, le Rituximab a été administré seul en traitement d'entretien.

Les associations thérapeutiques mises en place :

- Dans 3 cas la poly chimiothérapie de type CHOP a été administrée seule.
- Dans 4 cas la polychimiothérapie de type CHOP a été associée à une immunothérapie à base de Rituximab (R-CHOP)
- Dans 3 cas la polychimiothérapie de type CHOP a été suivie d'une Radiothérapie externe. (CHOP+ Rx)
- Dans 1 cas un protocole mini-CHOP a été utilisé seul.
- Enfin dans 1cas un protocole mini-CHOP associé à du Rituximab suivi d'un traitement d'entretien par le Rituximab seul a été mis en place.

12 des 19 cas documentés étaient des LDGB. Les traitements consistaient en :

- 2 patients traités par R-CHOP
- 2 patients traités par CHOP + Rx

Pour les stades localisés

- 2 patients traités par R-CHOP
- 1 patient traité par CHOP
- 1 patient de 80 ans traité par mini-CHOP

Pour les stades diffus

RESULTATS DU TRAITEMENT

On note :

- 4 Réponses complètes (RC).
- 3 Réponses partielles (RP).
- 1 Réponse complète incertaine (RCi).

L'efficacité du traitement a été évaluée dans tous les cas à l'aide de la TDM.

DEVENIR DES PATIENTS

8 patients ont été perdus de vu avant le début du traitement.

3 patients ont été perdus de vu en cours de traitement.

5 patients ont été perdus de vu à la fin du traitement.

3 patients sont toujours vivants avec des reculs de 2mois, 19mois et 5ans.

Figure 21. Tableau résumant les dossiers des 19 malades documentés de l'étude.

	AGE	SEXE	SITE	Prélèvement	TYPE HISTO	Délai diagnostic	STADE ANN ARBOR	TRAITEMENT	EVOLUTION
Cas 1	62 ans	M	Cavum	BU	LDGB	1 an	I B b	4 CHOP+ Rx	RC puis PDV
Cas 2	60 ans	M	Larynx	BU	LDGB	1 an	III A a	6 R-CHOP	RP vivant avec un recul de 2mois
Cas 3	46 ans	M	Parotide	BU	LDGB	2 mois	III B b	R-CHOP	PDV après 2 cures
Cas 4	57 ans	M	Glande sous-maxillaire	PO	Lymphoplasmocytaire	8mois	II A b	6 R-mini-CHOP + R en entretien	RC vivant avec un recul de 19mois
Cas 5	44 ans	M	Cavum	BU	LDGB	3 mois	IV Bb	6 CHOP	RP puis PDV
Cas 6	45 ans	M	Espace masticateur	BM + PO	LDGB	2 an et demi	II A	6 CHOP + Rx	RC puis PDV
Cas 7	41 ans	F	Amygdale	BU	LDGB	1 mois	I B a	6 R-CHOP	Rci puis PDV
Cas 8	54 ans	M	Sinus maxillaire	BM	LMNH T		I	4-CHOP + Rx	RC vivant avec un recul de 5ans
Cas 9	35 ans	M	Sinus maxillaire	BU	LDGB	5mois		PDV avant début du traitement	
Cas 10	50 ans	M	Cavum	BU	LMNH à petites cellules			PDV avant le début du traitement	
Cas 11	80 ans	F	Amygdale	BU	LDGB	5 mois	III B b	miniCHOP	PDV après 1cure
Cas 12	56 ans	M	Amygdale	PO	Lymphocytaire ou LLC	1 an		PDV avant le début du traitement	
Cas 13	45 ans	M	Mandibule	BU	LDGB	6mois		PDV avant le début du traitement	
Cas 14	75 ans	M	Sinus maxillaire		LMNH à petites cellules	2 mois		PDV avant le début du traitement	
Cas 15	68 ans	M	Amygdale	BU	LDGB	6 mois		PDV avant le début du traitement	
Cas 16	64 ans	M	Fosse nasale		LDGB		I A a	6 R-CHOP	RP puis PDV
Cas 17	74 ans	M	Masse retrovellaire	BU	LDGB	4mois		PDV avant le début du traitement	
Cas 18	52 ans	M	Cavum	BU	LMNH T	3 mois	III	CHOP	PDV après 1 cure
Cas 19	49 ans	F	Fosse nasale	BU	LMNH NK/T tpe nasal	6 mois		CHOP	PDV après 5 cures

CAS CLINIQUES

Parmi les 19 patients documentés, les observations cliniques de 8 d'entre eux sont rapportées pour illustrer certaines difficultés rencontrées dans la prise en charge de ces patients.

CAS CLINIQUE N°1

Il s'agit de Mr R.A, âgé de 62ans, ayant comme antécédent un asthme, qui consulte pour une épistaxis, avec obstruction nasale, hypoacousie et céphalées. L'ensemble de la symptomatologie évolue depuis un an environ, dans un contexte de fièvre non chiffrée avec sueurs nocturnes.

L'examen clinique du patient a retrouvé une ADP jugulo-carotidienne droite.

Une TDM du Cavum réalisée a révélé un processus d'allure tumoral à ce niveau sans envahissement des espaces profonds de la face.

La biopsie du Cavum avec analyse anatomopathologique du tissu prélevé, a conclu à un LMNH à grandes cellules. L'analyse immunohistochimique a révélé des cellules de phenotype B (CD20+, CD10-, CD3-, CK-). La *recherche EBV* était négative, de même que l'expression du gène *bcl-2*. Les sérologies HIV, VHB et VHC étaient négatives.

Dans le cadre du bilan pré-thérapeutique, une NFS, un Bilan hépatique, un bilan rénal et une Echo cœur ont été demandés. Tous normaux. La VS était à 7mm/20mm et le taux de LDH a 310UI/L.

Le patient a été classé stade I Ba selon la classification d'Ann Arbor modifiée et un traitement par poly-chimiothérapie de type CHOP a été instauré.

Le patient a reçu 4 cures de CHOP, suivies d'une irradiation de l'anneau de Waldeyer à une dose de 40 Gy et une irradiation des aires ganglionnaires sus claviculaires à une dose de 46 Gy.

La maladie était en bon contrôle clinique à la fin du traitement mais le patient a été perdu de vue par la suite.

CAS CLINIQUE N°2

Il s'agit de Mr K.M, âgé de 60 ans, tabagique chronique (12PA) sevré il y'a 15ans, qui consulte pour une tuméfaction jugale droite apparue il y'a un an et augmentant progressivement de volume, associée à une dysphagie. L'état général du patient était conservé.

L'examen retrouve une hypertrophie amygdalienne bilatérale sans adénopathie palpable.

L'examen du Larynx a retrouvé un processus tumoral blanc nacré de siège sus-glottique, occupant la partie à cheval entre la vallécule gauche et la zone des trois replis et étendue à la zone épi glottique pour recouvrir toute la lumière du sinus piriforme sans l'envahir. Les mobilités cordales et arythénoïdiennes étaient conservées.

Une biopsie du processus lésionnel a été réalisée avec analyse anatomopathologique révélant un LMNH diffus à grandes cellules.

L'immuno-histochimie était en faveur d'un phénotype B du lymphome (CD20+, CD3-, CD10-, CD5-, CD23-, AE-, CK-). La recherche *bcl2* était positive.

Les sérologies HVB et HVC étaient négatives. Un bilan biologique a révélé une VS à 10/24mm, un taux de LDH à 34UI/L.

Une ETT faite était normale. La BOM était normale.

Dans le cadre du bilan d'extension un Scanner c-TAP a été réalisé et a montré :

- A l'étage cervical, une masse jugale droite de 36mm, associée à un épaississement de la paroi postérieure du Cavum et de l'oropharynx, ainsi qu'une hypertrophie des amygdales et un rétrécissement des sinus piriformes. Des bourgeons trachéaux endo lumaux ont été mis en évidence. Des ADP JC bilatérales ont été retrouvées.

- A l'étage thoracique un processus rétro sternal tissulaire de 27/19mm a été mis en évidence.
- L'analyse de l'étage abdomino-pelvien a révélé une HSMG associée à une coulée d'ADPs au niveau du hile hépatique et des ADPs lombo aortiques et iliaques bilatérales.

Le patient a été classé stade IIIESAa selon la classification de Ann Arbor modifiée.

Un traitement par 8 cures de R-CHOP 21 a été instauré, avec une évaluation clinique des résultats à chaque cure et une évaluation radiologique par TDM à la fin de la 4^{ème} cure.

L'évaluation clinique a montré un bénéfice clinique certain avec une réponse complète sur la masse jugale droite d'une part et d'autre part une amélioration de la symptomatologie clinique et notamment de la dysphagie.

L'évaluation radiologique post 4ème cure, basée sur les critères de Chesson, a conclu à une Rémission partielle supérieure à 70% avec une disparition de la masse jugale et libération de la lumière oro-pharyngée ainsi qu'une régression des ADP latéro aortiques droites de 30%.

Le patient est toujours vivant avec un recul de deux mois après la fin du traitement.

CAS CLINIQUE N°3

Il s'agit de Mr D.M, âgé de 46 ans, sans antécédents particuliers qui consulte pour une masse latéro-cervicale droite apparue il y'a deux mois et augmentant rapidement de volume, associée à une paralysie faciale périphérique homolatérale et à des otalgies droites. L'ensemble de la symptomatologie évoluant dans un contexte de fièvre et d'amaigrissement non chiffrés avec une notion de sueurs nocturnes.

L'examen clinique de la lésion retrouve une masse de la région parotidienne droite infiltrant les tissus sous cutanés et la peau en dehors, ulcérée et saignant au contact avec un blindage latéro cervical droit. Le reste de l'examen ne retrouve pas d'ADP ou HSMG.

Une TDM cervicale complétée d'une IRM a conclu à une origine parotidienne de la masse avec infiltration loco régionale. La masse était volumineuse, de 13cm de grand axe, grossièrement ovalaire avec des zones nécrotiques et hémorragiques s'étendant à l'espace para pharyngé en dedans et infiltration de la paroi latérale du cavum et de l'oropharynx et descendant à la région sus claviculaire mais sans envahir les structures vasculaires. On ne retrouve pas de lyse osseuse et pas d'extension endocrânienne de la tumeur. Des ADP rétro pharyngées, jugulo-carotidiennes et spinales homolatérales ont été retrouvées. Le côté controlatéral était libre de tout processus tumoral ou ganglionnaire.

Figure 22. Tumeur de la région parotidienne droite infiltrant la peau et les tissus sous cutanés, ulcérée et hémorragique.



Photographie du service d'ORL de l'hôpital des spécialités de Rabat

Figure 23. Patient 46 ans atteint d'une tumeur de la parotide droite avec PFP.



Photographie du service d'ORL de l'hôpital des spécialités de Rabat

Figure 24. Scanner en coupe frontale réalisé chez ce patient montrant une volumineuse masse ovale d'origine parotidienne.

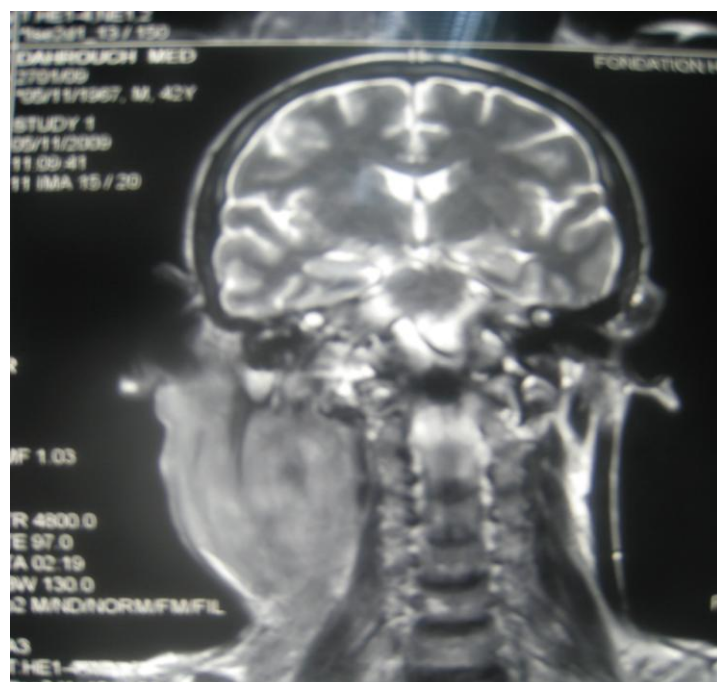


Image du service d'ORL de l'hôpital des spécialités de Rabat

Figure 25. Scanner en coupe transversale montrant la tumeur avec la présence de zones de nécrose et son extension à l'espace para pharyngé droit.

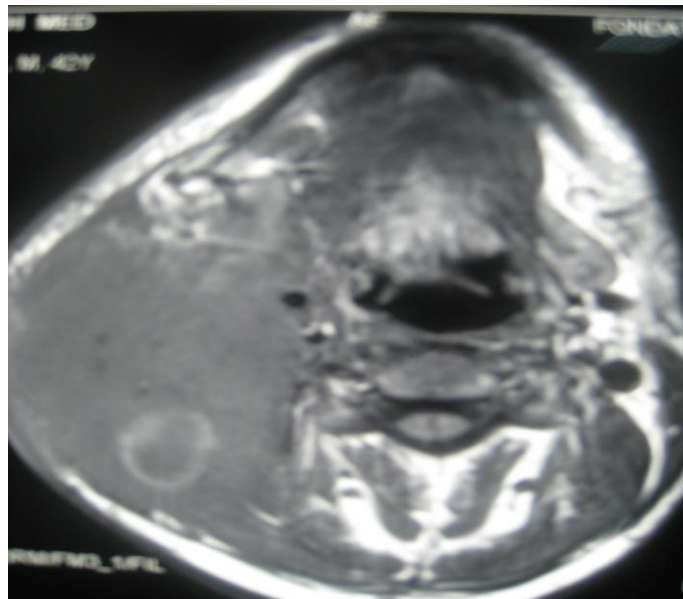


Image du service d'ORL de l'hôpital des spécialités de Rabat

Des Biopsies de la lésion ont été réalisées et deux fragments ont été adressés au service d'anatomopathologie. L'étude histologique avec analyse immuno-histochimique a révélé un LMNH diffus à grandes cellules de phénotype B (CD20+ et CD30+).

Dans le cadre du bilan d'extension un Scan TAP a été réalisé. L'examen a retrouvé à l'étage abdominal un magma d'adénopathies au niveau cœliaque et latéro aortique mais sans atteinte viscérale.

Le bilan pré thérapeutique comprenant, une Echographie cardiaque (ETT) et une NFS, fonction hépatique et rénale était sans anomalies. Le taux de LDH était de 452UI/L soit deux fois la valeur normale et la VS à 24 mm à la première heure et 53mm la deuxième heure.

Le patient a été classé stade IIIEB selon la classification de Ann Arbor modifiée, et un traitement suivant le protocole R-CHOP a été mis en place.

Le patient a reçu deux cures puis a été perdu de vue.

CAS CLINIQUE N°4

Il s'agit de Mr C.H, âgé de 57 ans, originaire de Ifrane, tabagique chronique.

Il consulte pour une tuméfaction sous maxillaire droite non douloureuse augmentant progressivement de volume évoluant depuis 8mois, sans autre signe associé, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général.

L'examen général du patient ne retrouve pas d'ADP ni d'HSMG.

Une échographie cervicale a été réalisée chez ce patient en première intention et a montré une masse sous mandibulaire droite aux dépens de la glande sous maxillaire. Une hypertrophie de la parotide gauche a été notée avec des adénopathies (ADP) intra et sous parotidiennes.

Une Sous-maxillectomie droite a été réalisée avec analyse anatomopathologique de la pièce opératoire .L'immunohistochimie a donné les résultats suivants : CD3-, CD20+, CD5- et CD23- et a conclu à un lymphome lymphoplasmocytaire.

Le bilan biologique réalisé comprenait une VS élevée à 110/125mm, un taux de LDH de 210UI/L normal, des sérologies B et C négatives.

Un bilan biologique complémentaire comprenant le dosage des protéines urinaires avec électrophorèse et recherche des protéines de Bence Jones, ainsi qu'un dosage pondéré des immunoglobulines a été fait et ce afin d'éliminer une maladie de Walderstöm et est revenu normal.

Le bilan a également été complété d'une FOGD montrant une discrète gastrite.

Un Scan c TAP a été fait dans le cadre du bilan d'extension et a montré une glande parotide augmentée de volume à gauche, des ADP jugulocarotidiennes droites, la présence de ganglions médiastinaux et un abdomen sans anomalie. La BOM était normale.

Le patient a été classé stade IIAb selon la classification de Ann Arbor modifiée et un traitement par Rituximab, associé à une poly chimiothérapie de type mini CHOP (demi dose d'adriamycine) a été décidé.

L'évaluation du traitement a été réalisée par Scan cTAP à la suite de quartes cures de R miniCHOP. Le patient était en réponse complète avec une disparition des ADP médiastinales et cervicales ainsi que de l'hypertrophie parotidienne gauche.

Le patient a ensuite reçu deux autres cures de R mini CHOP et un traitement d'entretien par Rituximab tous les 3mois, une monothérapie a été démarrée pour une durée de deux ans.

Le patient est toujours en rémission complète suivi à l'INO avec un recul de 19mois après traitement.

CAS CLINIQUE N°5

Il s'agit de Mr A.S, âgé de 44 ans, tabagique chronique qui consulte pour une obstruction nasale bilatérale avec otalgies datant d'il y'a trois mois sans épistaxis ou rhinorrhée associée. Le tout évoluant dans un contexte de fièvre et d'amaigrissement non chiffré associé à des sueurs nocturnes.

L'examen retrouve de multiples ADP cervicales fixes et douloureuses.

Une TDM du Cavum est réalisée et montre un processus tumoral à ce niveau s'étendant vers l'oropharynx sans extension endocrânienne et sans lyse osseuse, associé à des ADP cervicales bilatérales.

Une biopsie du Cavum est réalisée avec une étude histologique et immunohistochimique du tissu prélevé et montre qu'il s'agit d'un lymphome diffus à grandes cellules de phénotype B (LDGB) Pan B+ et CD20+.

Les sérologies virales VIH, VHC et VHB étaient négatives. Un taux de LDH = 919UI/L élevé par rapport à la normale. Une VS= 30/64mm. Le bilan hépatique a montré un taux de bilirubine total à deux fois la normale augmenté au profit de la bilirubine direct.

Dans le cadre du bilan d'extension, la BOM a été faite et était normale. Le Scan TAP a montré une hépato splénomégalie associée à des ADP sus et sous diaphragmatiques.

Le patient a été classé stade IV Bb selon la classification de Ann Arbor modifiée et un traitement de type CHOP a été débuté.

Après 4 cures de CHOP le patient a subi une évaluation radiologique qui a montré une régression du magma d'ADP cervicales bilatérales de plus de 80%, une importante régression du processus rhinopharyngé avec persistance d'une rigidité de la paroi postérieure.

Le patient a reçu deux autres cures de CHOP et a été perdu de vu par la suite.

CAS CLINIQUE N°6

Il s'agit de Mr A.A âgé de 45 ans qui consulte pour une tuméfaction en regard de l'angle mandibulaire droit, apparue il y'a deux ans et demi et augmentant progressivement de volume, compliquée d'une paralysie faciale homolatérale avec une légère limitation de l'ouverture buccale.

L'examen de la tuméfaction a montré qu'il s'agissait d'une masse de la région parotidienne droite, immobile par rapport au plan profond, dure, indolore, avec un revêtement cutané en regard sain, sans signes inflammatoires, mesurant 6/8cm, avec une limitation de l'ouverture buccale à 1 doigt. L'examen endobuccal a montré une voussure rétro molaire et latéropharyngée droite qui correspond à l'expression endobuccale de la masse. Le reste de l'examen ORL était normal et les aires ganglionnaires libres.

Une TDM du massif facial réalisée a montré un volumineux processus de l'espace masticateur droit développé de part et d'autre de la branche montante de la mandibule sans ADP associée.

Une première série de biopsies a été réalisée sur la tuméfaction mais l'analyse anatomopathologique n'était pas concluante, le caractère inflammatoire ou tumoral de la masse ne pouvait être déterminé.

Une deuxième série de biopsies a été entreprise et quatre fragments de la masse ont été adressés au laboratoire. Ils correspondaient tous à du parenchyme de glandes salivaires avec des remaniements inflammatoires non spécifiques sans lésion tumorale individualisable dans les limites des fragments prélevés.

Une exérèse chirurgicale de la masse a été décidée et a consisté en une parotidectomie totale droite après dissection du nerf facial avec hémimandibulectomie et résection du masséter associé à un curage ganglionnaire homolatéral.

L'analyse histologique a conclu à une tumeur maligne à cellules rondes mais ne pouvait trancher entre un lymphome à grandes cellules ou une tumeur neuroectodermique primitive périphérique (PNET).

Une analyse en immunohistochimie a été réalisée avec recherche des anticorps anti desmine et anti actine pour éliminer une tumeur d'origine musculaire, revenue négative. Les anticorps anti cytokératine étaient négatifs éliminant un carcinome, les anticorps anti CD99 étaient négatifs éliminant une PNET. La tumeur était CD4+ et anti PanB + concluant ainsi à un lymphome à grandes cellules de phénotype B.

Un scan cTAP a été fait et n'a montré aucune lésion au niveau des étages thoracoabdominopelviens. Une masse résiduelle persistait au niveau de la région parotidienne avec une atteinte de la loge amygdalienne droite et des ADP jugulocarotidiennes droites. Une volumineuse ureterohydronephrose avec lithiase pyélique droite a été révélée par le scanner nécessitant une prise en charge urologique par néphrectomie après traitement de la pathologie maligne.

La BOM, le dosage de la VS et de la LDH n'ont pas été faits.

Le patient a été gradé stade II A selon la classification de Ann Arbor modifiée et le protocole CHOP a été mis en place. Le patient a reçu six cures de CHOP suivi d'une radiothérapie à une dose de 40Gy sur l'anneau de Waldeyer, la région massétérienne, mandibulaire et sus claviculaire droites.

Le patient était en rémission complète clinique et radiologique et ce après la quatrième cure de CHOP. En effet un Scan cTAP réalisé en postC4 a montré une loge parotidienne et une fosse infra temporale droites libres ainsi que la loge amygdalienne droite. Les ADP jugulocarotidiennes droites avaient disparu. L'étage thoracique, abdominal et pelvien étaient libres de tout processus.

Le patient a par la suite été perdu de vu.

CAS CLINIQUE N°7

Il s'agit de Mme J.A, 41 ans avec pour antécédent familial une tante leucémique et qui consulte pour une dysphonie associée à une dysphagie aux solides remontant à 1 mois environ, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré.

L'examen ORL de cette patiente a montré une tumeur bourgeonnante au fond buccal aux dépens de l'amygdale gauche comblant l'espace oropharyngé. Les aires ganglionnaires cervicales, sus claviculaires, axillaires et inguinales étaient libres.

Un Scan cervical réalisé chez la patiente a montré un processus amygdalo-pharyngien gauche spontanément hyperdense, polypoïde à limites bosselées, effaçant les facias graisseux. Le rhinopharynx et l'hypopharynx étaient libres. Il n'y avait pas de lyse osseuse. Des ADP carotidiennes gauches et sous maxillaires gauches ont été retrouvées.

Une biopsie de la tumeur avec son analyse histologique et immunohistochimique a conclu à un LMNH à grandes cellules de phenotype B CD20+ et bcl2+.

Le bilan a été complété par un Scan TAP et Scan cérébral qui étaient tous les deux normaux.

Un bilan biologique a été fait, comprenant une NFS normale, un bilan hépatique et rénal normaux, un dosage de la VS= 17/40, de la LDH= 394UI/L tous deux dans la limite de la normale.

La patiente a été classée stade IBa selon la classification de Ann Arbor modifiée et un traitement par R-CHOP a été mis en place.

L'efficacité du traitement a été évaluée après quatre cures de R-CHOP cliniquement et radiologique par Scan cTAP et a montré une nette amélioration clinique avec à la radiologie une quasi disparition du processus tumoral de la loge amygdalienne gauche et des étages thoracoabdominopelviens libres.

La patiente a été classée en réponse complète incertaine et deux autres cures de R-CHOP ont été prévues mais la patiente a été perdue de vu.

CAS CLINIQUE N°8

Il s'agit de Mr A.A, âgé de 54 ans sans antécédent pathologique notable qui consulte pour une tuméfaction jugale droite dure et indolore associée à une exophtalmie.

Une TDM du massif facial a été réalisée d'emblé chez ce patient et a montré une volumineuse masse tissulaire de 12cm de grand axe occupant le sinus maxillaire droit. Cette tumeur réalise une ostéolyse du sinus maxillaire gauche, de l'orbite gauche, de l'os malaire et de la lame criblée. Elle s'étend également vers l'orbite droit. Le Scan ne retrouve pas d'envahissement cérébral. Un magma d'ADP sous angulomaxillaires droits de 8cm a été retrouvé. Les autres aires ganglionnaires étaient libres.

Une première biopsie de la tumeur avec son analyse anatomopathologique était revenue non concluante, une deuxième série de biopsies a été réalisée avec prélèvement de trois fragments tumoraux. Leur analyse a montré une prolifération tumorale maligne faite de cellules lymphoïdes de grande taille. Ces cellules forment des nappes diffuses. L'immunohistochimie a révélé une expression franche de l'anticorps anti PanT avec des anticorps anti PanB , anti CD20 négatifs. Le diagnostic de LMNH à grandes cellules de phénotype T de type sinonasal a été porté.

Le bilan d'extension comprenait un ScanTAP normal, une BOM normal. Dans le cadre du bilan pré thérapeutique une NFS – Ionog – Plaquettes- Bilan hépatique ont été faits. Tous les résultats étaient normaux. Les résultats de la VS = 35/75mm et de la LDH 260 UI/L étaient élevés. Un dosage de la Béta 2 microglobuline a été réalisé avec une valeur de 2127,8µg/L. L'ETT était normale.

Le patient a été classé stade IE de Ann Arbor modifiée et un traitement par 3 cures de CHOP suivie d'une radiothérapie ont été décidés. L'irradiation concernait la joue droite à une dose de 40Gy avec des champs d'irradiation latéral droit et antérieur réduit.

Le patient était en bon contrôle locorégional après traitement avec une diminution de 75% de la taille de la tumeur au Scanner, une régression clinique de l'exophtalmie et une disparition des ADP à la palpation.

L'évolution a été marquée par l'apparition d'une radiomucite endobuccale et nasale comme effets secondaire de la radiothérapie. Une suspicion de récurrence 1 an après la fin du traitement suite à un comblement du sinus maxillaire droit a nécessité la réalisation d'un Scan du massif facial. Le comblement était probablement d'origine inflammatoire post radique. L'évolution a également été marquée par une élévation du taux de LDH à 921UI/L ce qui a nécessité la réalisation d'un Scan TAP ayant montré la présence de deux ganglions sous mandibulaires et quelques ganglions de la chaîne jugulaire interne droite le reste étant tout à fait normal. Le taux de LDH est par la suite redescendu spontanément à un taux de 398UI/L.

Le patient est resté en bon contrôle locorégional 5ans après la fin du traitement malgré une période de 11 mois où il a été perdu de vue. Il a été revu la dernière fois le 23/06/2010.

DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE : [6,11 et 20_54]

Incidence et Fréquence :

Comme l'ont rapporté différentes études épidémiologiques, l'incidence mondiale des lymphomes malins non hodgkiniens s'accroît de façon constante depuis plusieurs décennies **[20]**.

D'après les statistiques américaines (National Cancer Institute, NCI), le nombre de LNH a augmenté d'environ 75% aux Etats-Unis depuis le début des années 1970, avec une incidence de 8,1 à 15,1 pour 100 000 habitants entre 1973 et 1992 **[20]**.

L'incidence annuelle augmente d'environ 3 à 4% par an, plus rapidement que pour les autres cancers excepté le mélanome cutané et le cancer du poumon chez la femme **[20]**.

Au Royaume-Uni, l'incidence des LMNH est de 11 cas/ 100 000 habitants par an. L'incidence a augmenté sur les cinquante dernières années **[21]**.

En France, les LMNH sont les hémopathies malignes les plus fréquentes. En 2005, il y'avait environ 10 000 nouveaux cas, soit une incidence de 20 cas pour 100 000 habitants **[22 et 23]**.

Leur incidence a doublé en vingt ans sur la période 1980-2000 pour ensuite atteindre un plateau sur la période 2000-2005. Cette stabilisation avait déjà été rapportée aux Etats-Unis et en Europe **[22 et 23]**.

Les LMNH représentent 85% des lymphomes, les 15% restant étant représentés par la maladie de Hodgkin **[24]**.

Tandis que les localisations extra ganglionnaires sont exceptionnelles dans la maladie de Hodgkin (1%), leur prévalence dans les LMNH est estimée à près de 25% des cas **[25, 26 et 27]**.

Les localisations otorhinolaryngologiques (ORL) des lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) sont le deuxième site d'atteinte extra ganglionnaire après le tube digestif **[28]**.

Ils représentent plus du tiers des lymphomes extra ganglionnaires **[25]**, avec une prévalence de 20 à 50% des cas selon les études **[11]**.

Dans la région tête et cou, 23%-30% des lymphomes ont une présentation extra ganglionnaire **[29]**.

Par ailleurs, parmi l'ensemble des cancers de la tête et du cou, les LMNH viennent en seconde position après les carcinomes épidermoïdes **[30]**.

Dans notre étude, nous avons rapporté 78 cas de LMNH extra ganglionnaire de la sphère ORL sur les 5 dernières années entre 2005 et 2009.

Age et sexe :

Les LMNH peuvent s'observer à tout âge mais l'âge médian de survenue se situe vers 55ans **[30 et 31]**.

Les LMNH extra ganglionnaires de la tête et du cou surviennent typiquement entre 50 et 60 ans **[29]**. Dans notre étude, l'âge médian est de 52 ans, avec des âges variant entre 4 et 80ans.

L'incidence des LMNH augmente régulièrement avec l'âge et chez les patients âgés, ils apparaissent relativement plus fréquents que les carcinomes **[28]**. Dans notre étude, les décades les plus atteintes sont la quatrième, cinquième et sixième décade.

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_ 37]**.

Dans notre étude, nous rapportons 3 cas de LMNH chez des enfants de 4, 8 et 12 ans.

Dans les LMNH, l'homme est plus touché que la femme, avec un sexe ratio de 1,8 **[30 et 38]**.

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 **[29]**.

Dans notre étude, le sex-ratio homme/femme est de 2.

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 **[30]**.

Plus de la moitié des LMNH extraganglionnaires ORL siègent au niveau de l'anneau de Waldeyer **[28]**.

Ils sont localisés, par ordre de fréquence décroissante :

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

L'atteinte multiple se voit dans près de 5% des cas et, en cas de lymphome amygdalien, l'atteinte est bilatérale dans 10% des cas **[30, 31, 39 et 40]**.

Dans notre étude, cinquante cinq patients présentent une atteinte au niveau de l'anneau de Waldeyer (58% des cas).

- L'amygdale palatine est impliquée dans dix sept cas (22%).
- Le Cavum est atteint dans vingt deux cas (28%).
- La base de langue dans deux cas (3%).

Les lymphomes représentent 14% des cancers nasosinusiens **[6]**. Dans notre étude nous rapportons 9 cas de LMNH des fosses nasales et des sinus (12%).

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 **[6]**. Dans notre étude, sept patients sont atteints de LMNH des glandes salivaires. Dans 6 cas, l'atteinte concerne la glande parotide, dans le cas restant il s'agit d'une atteinte de la glande sous maxillaire.

Les LMNH de la cavité buccale sont rares et compte pour 3,5% des cancers à ce niveau **[38 et 41]**. Dans notre étude, nous avons retrouvé six cas de LMNH localisés à la cavité buccale.

Les LMNH primitifs osseux sont rares. Ils représentent 5% des tumeurs osseuses primitives et 4 à 6% des LMNH extraganglionnaires. La localisation au niveau des mandibules est exceptionnelle, moins de 1% des LMNH de l'ensemble de l'organisme **[42et 43]**. Nous rapportons 4 cas de LMNH mandibulaires.

L'atteinte laryngée est peu rapportée dans la littérature, elle représente moins de 1% des cancers laryngés **[44, 45 et 46]**. Dans notre étude, nous rapportons 4 cas de 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 extraganglionnaires **[47, 48, 49 et 50]**. Dans notre étude, nous rapportons 2 cas d'atteinte thyroïdienne

Types histologiques

Les estimations de fréquence sont mentionnées à partir des données concernant l'ensemble des localisations possibles.

Les LMNH de phénotype B sont de loin les plus fréquents, les LMNH T, représentent moins du quart de tous les LMNH en général **[28 et 51]**.

Dans notre étude, 59% des lymphomes étaient de phénotype B, 14% de phénotype T dans les autres cas l'IHC n'a pas été réalisée.

Le LMNH à grandes cellules B est le plus fréquent des LMNH, représentant environ 35% des cas **[28 et 51]**.

Dans notre étude, le LDGB était le type histologique le plus fréquemment retrouvé. Nous avons reporté 27 cas de LDGB soit 35% des cas étudiés.

Les lymphomes folliculaires sont le deuxième lymphome par ordre de fréquence (20 à 25%) **[28 et 51]**.

Dans notre étude, nous n'avons reporté qu'un seul cas de LMNH folliculaire.

Les lymphomes folliculaires sont surtout de détermination ganglionnaire ce qui explique le faible nombre de cas de ce type histologique dans notre étude qui s'intéresse uniquement aux localisations extra ganglionnaires des LMNH.

Les lymphomes de la zone marginale représentent 10% des LMNH **[28 et 51]** (2 cas dans notre étude).

Les lymphomes lymphocytiques représentent 8% des LMNH **[28 et 51]** (3 cas dans notre étude).

Les lymphomes du manteau représentent 6% des LMNH **[28 et 51]** (1cas dans notre étude).

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 **[28 et 51]**.

Dans notre étude nous rapportons 5 cas de lymphomes de Burkitt dont 2 chez des enfants et 3 chez des adultes. Parmi ces cas adultes, un Burkitt atypique ou Burkitt-like.

Les plasmocytomes solitaires extra médullaires ne représentent que 10% des plasmocytomes solitaires, ils atteignent préférentiellement la sous- muqueuse des voies aériennes supérieures et représentent 0,4% des tumeurs malignes de la tête et du cou **[52 et 53]**.

Les plasmocytomes des VADS, bien que rares, sont les plus fréquents des plasmocytomes extra-osseux **[28 et 51]**.

En effet, 85% des plasmocytomes extra médullaires siègent au niveau de la tête et du cou **[6]**.

Dans notre étude, nous avons rapporté 4 cas de plasmocytomes extra osseux de la sphère ORL.

Les lymphomes T/NK de type sinonasal surviennent dans toutes les régions du monde **[54]**.

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 **[54]**.

Ce type de lymphome est rare en Europe et aux Etats-Unis **[54]**.

Dans notre étude, nous avons retrouvé 3 cas de lymphome T/NK de type sinonasal.

II. ETIOPATHOGENIE DES LMNH : [55_64]

Les lymphomes constituent une pathologie maligne dont l'incidence a particulièrement cru ces dernières décennies.

Pour autant, il n'est pas possible de l'expliquer complètement en raison des connaissances biologiques, notamment génétiques, encore insuffisantes.

Bien qu'aucune étiologie particulière de ces LMNH ne puisse être mise en évidence, peuvent être notés certains facteurs favorisants :

Association Virus et LMNH :

Cette association est reconnue, tout particulièrement pour le virus Epstein-Barr (EBV) et le rétrovirus humain HTLV-I, respectivement associés au lymphome de Burkitt et au lymphome leucémique à cellules T de l'adulte.

Ces virus partagent deux caractéristiques, le lymphotropisme et leur intégration dans le génome cellulaire aboutissant à la latence virale essentielle à la lymphomatosité.

L'EBV est fortement associé au lymphome de Burkitt dans les pays d'Afrique tropicale mais seulement dans 10 à 20% des cas de lymphome de Burkitt survenant dans des zones non endémiques comme l'Europe et les Etats-Unis.

L'EBV est également impliqué dans le développement de lymphomes de phénotype B chez les individus porteurs d'un déficit immunitaire congénital ou surtout acquis, notamment chez les transplantés d'organes sous traitement immunosuppresseur.

Dans les lymphomes B associés au sida, l'implication de l'EBV varie selon la variété histopathologique.

Chez les sujets non immunodéprimés, le virus de l'EBV apparaît plus fréquemment associé aux lymphomes T qu'aux lymphomes B.

Chez ces sujets non immunodéprimés, l'étude des lymphomes T de localisation extra ganglionnaire montre que la détection de l'EBV varie selon le site primitif et des facteurs géographiques ou ethniques.

Ainsi la détection de l'EBV est quasi-constante dans les lymphomes T/NK à localisation nasale (granulome Centro-facial).

Dans notre étude, la recherche EBV a été faite chez deux patients. Elle était négative dans les deux cas. Il s'agissait de deux LDGB l'un localisé à l'amygdale, l'autre au Cavum.

Le virus HTLV-I est fortement associé au lymphome leucémique à cellule T d l'adulte au Japon et au Caraïbes.

Le virus HHV-8 (*Human herpes virus*), associé au sarcome de Kaposi, associé ou non à l'infection VIH, est incriminé dans la survenue des lymphomes développés au niveau des cavités séreuses (plèvre, péricarde, péritoine).

Enfin, des données récentes ont suggéré un lien possible entre l'infection chronique par le virus de l'hépatite C et la survenue de lymphomes non hodgkiniens de faible grade de malignité, lien qui reste incertain vu les discordances apparaissant dans la littérature.

Dans notre étude, la sérologie VHC a été faite dans 4 cas. Elle était dans tous les cas négative.

Association bactérie et lymphomes malins :

Il est démontré que l'infection par *Helicobacter pylori* (HP) est un facteur prédisposant important au lymphome gastrique du MALT.

Ces lymphomes gastriques primitifs sont en effet associés dans plus de 60% des cas à une *gastrite à HP*. La régression du lymphome après éradication de l'HP par simple traitement antibiotique est possible.

Association immunodépression et lymphomes malins

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.

Parmi les déficits acquis deux situations ont émergé ces dernières décades : les transplantations allo géniques et le sida.

Les transplantations d'organes par le traitement immunosuppresseur qu'elles impliquent, comportent un risque de prolifération lymphomateuse. Le risque de développer un lymphome est variable selon l'organe greffé (cœur-poumon>foie>Rein>Moelle osseuse) et semble plus marqué la première année suivant la greffe.

Les facteurs de risque sont le traitement antirejet avec des anticorps anti-lymphocytes, l'association ciclosporine-azathioprine et les transplantations multiples.

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. Si bien qu'une sérologie VIH est effectuée dès qu'un lymphome est diagnostiqué.

Dans notre étude, la sérologie VIH a été effectuée chez deux patients. Elle était dans les deux cas négatifs.

Il existe également un risque de développer un lymphome au cours de l'évolution d'une maladie auto-immune chronique.

La thyroïdite auto-immune de Hashimoto provoque un lymphome des glandes thyroïdes. Dans notre étude, aucun des cas de LMNH thyroïdien n'était suffisamment documentés pour savoir si les malades étaient atteints de thyroïdite de Hashimoto.

Le Syndrome sec de Gougerot-Sjögren fréquent, provoque un lymphome des glandes salivaires. Aucun des cas documenté de LMNH de la parotide de notre série ne présentait de lésion de Gougerot-Sjögren.

Ce risque est majoré par l'utilisation de thérapeutiques immunosuppressives.

Facteurs environnementaux :

De nombreuses études liées à des expositions professionnelles ont été publiées.

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.

Dans notre étude, on retrouve un patient agriculteur.

Une augmentation significative a été notée chez les travailleurs agricoles et la plupart des études incriminées l'exposition à certains pesticides, tel que les herbicides à base d'acide phenoxy-acétique et les insecticides organophosphatés.

De même l'exposition aux fongicides et aux pesticides fumigènes est associée à un risque plus élevé de développer un lymphome.

D'autres études rapportent une élévation du risque de lymphome chez les sujets exposés aux solvants et aux dérivés de l'industrie pétrochimique.

Plusieurs études signalent une augmentation du risque de lymphome chez les travailleurs de bois et de ses dérivés, sans que les facteurs responsables n'aient été identifiés (poussières de bois ou substances chimiques utilisées).

L'utilisation de teintures capillaires, l'exposition solaire ou à des taux élevés de nitrates dans l'eau potable ont également étaient suspectées.

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

Dans notre étude sept patients sont tabagiques chroniques. Cependant le rôle du tabac dans le développement des LMNH n'est pas déterminé.

Association Maladie de Hodgkin et LMNH

Un accroissement de l'incidence des LMNH est classiquement rapporté chez les patients traités pour maladie de Hodgkin.

En règle, ces « lymphomes secondaires » surviennent entre 1 et 15 ans après le début de traitement de la maladie de Hodgkin.

Il convient de s'interroger en fait sur la réalité de ces « lymphomes secondaires » ou plutôt sur la réalité du diagnostic premier à la lumière des données histopathologiques récentes qui ont permis de sortir du cadre de la maladie de Hodgkin certaines variétés histologiques classiques.

Ainsi, des formes riches en cellules tumorales ayant la morphologie de cellules de Sternberg (classique classe 4) sont en fait des lymphomes à grandes cellules anaplasiques.

A l'opposé, des formes riches en lymphocytes (classique classe 1 nodulaire) sont en fait des lymphomes B indolents susceptibles d'évoluer vers un lymphome B à grandes cellules.

Facteurs génétiques :

Des cas familiaux de LMNH suggèrent l'intervention de facteurs génétiques dans le développement de ces tumeurs.

Le risque de développer un LMNH serait multiplié par 3 en cas d'antécédent de LMNH dans la famille.

Dans notre étude, 3 patients ont des antécédents familiaux tumoraux. Dans un cas il s'agit d'une patiente ayant une tante leucémique.

L'augmentation de l'incidence des lymphomes malins non hodgkiniens reste à l'heure actuelle encore inexplicable.

Il ne s'agit pas d'un artefact, bien que l'on ne puisse exclure qu'un meilleur enregistrement des cas, une meilleure tenue des registres des cancers, une amélioration des techniques diagnostiques et la modification des classifications histopathologiques n'en soient partiellement responsables.

De même, le vieillissement de la population apparaît comme un élément non négligeable.

L'impact de l'épidémie du Sida semble surtout flagrant aux Etats-Unis et ne permet pas d'expliquer complètement la forte hausse de l'incidence durant les dernières décennies.

D'après les données de nombreuses études épidémiologiques, l'exposition à un ou à plusieurs facteurs environnementaux d'une grande partie de la population pourrait rendre compte de l'augmentation des lymphomes.

III. CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

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.

Ces symptômes sont généralement d'installation rapide dans le temps et témoignent alors d'un lymphome à évolution agressive, mais peuvent également s'intégrer dans une symptomatologie chronique évoluant depuis plusieurs années et orientant plutôt le diagnostic vers un lymphome indolent **[1]**.

Dans la majorité des cas, le signe inaugural de la maladie est un symptôme indirect, en rapport avec un certain degré de compression ou d'obstruction des voies aérodigestives supérieures (VADS) par la tumeur **[1]**.

Ces symptômes sont variables, fonction du siège de la tumeur. Ainsi, le tableau clinique peut débiter 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 **[1]**.

L'examen spécialisé de la sphère ORL est indispensable, permettant outre d'objectiver la tumeur et ses rapports, de procéder également à des prélèvements à visée diagnostique **[1]**.

De manière générale, au moment du diagnostic, ce qui frappe lorsque l'on est confronté à un lymphome ORL c'est l'importance du volume de la tumeur, ferme sans être dure, évoluant sous une muqueuse non ulcérée, contrastant avec l'absence de douleur **[28]**.

L'examen clinique du patient doit être complet et rigoureux à la recherche notamment d'adénopathies cervicales, mais il est également indispensable de procéder à un examen soigneux des autres aires ganglionnaires périphériques et de la rate afin de s'assurer que le lymphome ne s'intègre pas dans le cadre d'une maladie générale, auquel cas l'atteinte des VADS ne représenterait que l'extension d'une maladie disséminée **[1]**.

Au niveau de l'anneau de Waldeyer :

Lorsque le lymphome survient au niveau de l'anneau de Waldeyer, les patients se plaignent le plus souvent d'une obstruction des voies aériennes, d'une altération de leur audition et de douleurs **[65]**.

En cas de localisation amygdalienne, un lymphome peut simuler un phlegmon de l'amygdale, mais ce qui doit attirer l'attention est l'absence de signe infectieux, de douleur, de trismus et d'œdème de la luette. Il n'est cependant pas exceptionnel de voir ces lésions incisées de première intention [28] **(Figure 27)**.

Dans notre étude les patients atteints de LMNH des amygdales palatines se plaignaient de dysphonie et de dysphagie **(Figure 20)**.

L'examen ORL a retrouvé dans le **cas clinique numéro 7** une tumeur bourgeonnante aux dépens de l'amygdale gauche comblant l'espace oropharyngé.

Au niveau du Cavum, les signes d'appel sont identiques à ceux de toutes les tumeurs du Cavum : Rhino logiques d'une part avec obstruction nasale, épistaxis et otologiques d'autre part en rapport avec un dysfonctionnement de la trompe d'Eustache.

L'examen montre une tumeur pâle ou violacée, molle, limitée au Cavum ou étendue aux orifices tubaires ou aux choanes **[30]**.

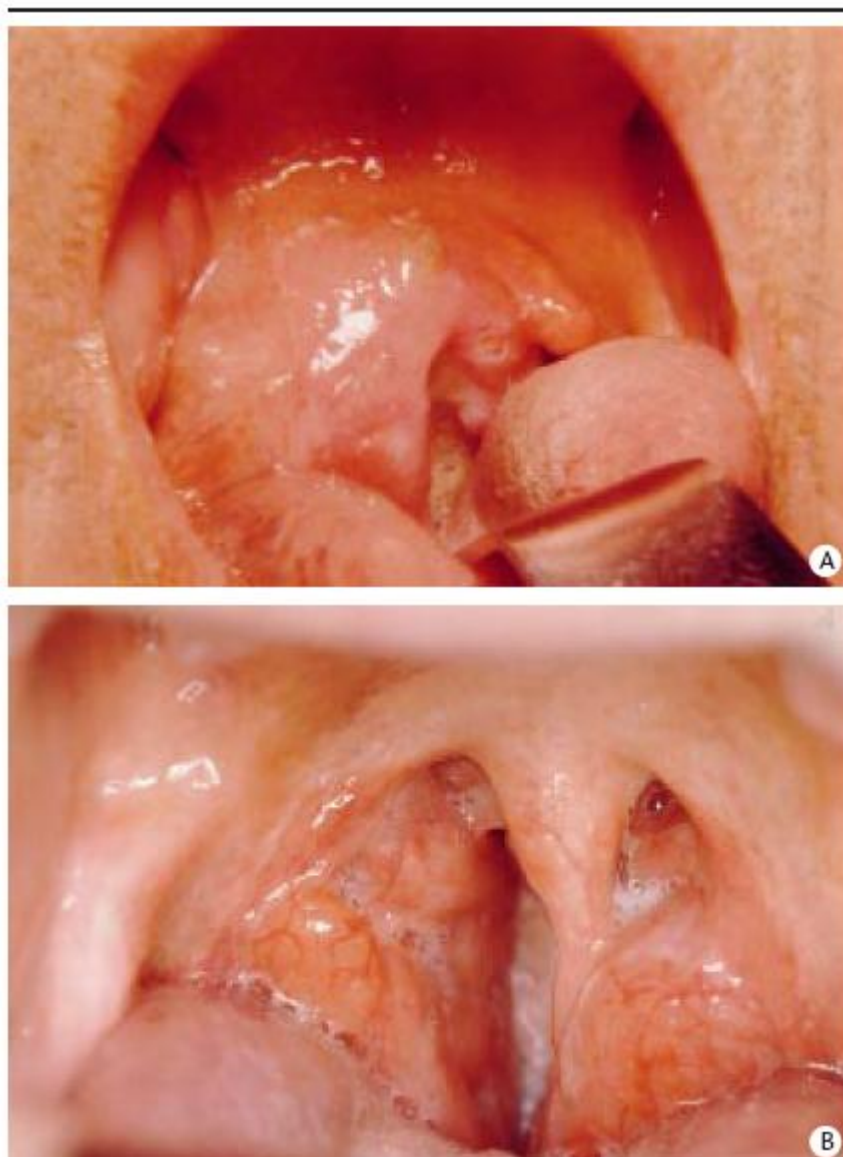
Dans notre étude les patients atteints de LMNH du Cavum se plaignaient d'hypoacousie, d'obstruction nasale, d'épistaxis, de céphalées et d'otalgies (**Figure 20**).

Les patients atteints de lymphomes de la base de langue se présentent typiquement avec une sensation de corps étranger à ce niveau.

Figure 26. Aspects caractéristiques de lymphomes non hodgkiniens (LNH) à localisation oro-pharyngée (amygdales palatines).

A. Forme pseudophlegmoneuse.

B. Forme bilatérale.



Au niveau des fosses nasales et des sinus :

Au niveau des fosses nasales et des sinus, les patients présentent le plus souvent une obstruction nasale, une masse tumorale au niveau des fosses nasales, un oedème et des dyesthésies au niveau du visage, des épistaxis, une altération de l'acuité visuelle et des maux de tête **[65]**.

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 **[65]**.

Les LBDGC 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.

Les lymphomes de phénotype T sont d'avantage associés à des destructions et perforations septales ou parfois palatines **(Figure 27)**.

Dans notre étude, les patients atteints de LMNH des fosses nasales se plaignaient d'obstruction nasale, d'une masse tumorale, de troubles visuels et d'hyposmie **(Figure 20)**.

Chez un patient atteint de LMNH de phénotype T à localisation sino nasale, l'examen a retrouvé un comblement de la fosse nasale gauche associé à une tuméfaction sous- orbitaire **(cas clinique numéro 8)**.

Chez un autre patient atteint de LMNH du sinus maxillaire l'examen clinique a retrouvé une tuméfaction jugale droite dure et indolore associée à une exophtalmie.

Figure 27. Photographie d'une patiente atteinte lymphome T/NK de type sinonasal.

On remarque une déformation de la pyramide nasale et des lésions crouteuses cutanées.



Granulome malin centrofacial ou lymphome nasal T/NK

J. Forcioli et al.

EMC-Oto-rhino-laryngologie 2 (2005) 390-400

Figure 28. Chez cette patiente l'examen de la cavité buccale retrouve une perforation du palais avec existence d'une communication bucco-nasale.



Granulome malin centrofacial ou lymphome nasal T/ NK

J. Forcioli et al.

EMC-Oto-rhino-laryngologie 2 (2005) 390-400

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 ou des douleurs associées **[65]**.

Dans notre étude, l'examen clinique a retrouvé dans un premier cas une masse de la région parotidienne droite infiltrant les tissus sous cutanés et la peau en dehors, ulcérée et saignant au contact avec un blindage latéro-cervical droit, associée à une paralysie faciale périphérique homolatérale (**figure 22**).

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 (**cas clinique numéro 4**).

Au niveau de la Thyroïde :

Au niveau de la thyroïde, la symptomatologie clinique est représentée le plus souvent par un goitre de volume important, d'évolution rapide avec des signes de compression tel qu'un stridor, une dysphonie ou une dysphagie. Le goitre peut, dans certains cas, rester asymptomatique **[47 et 65]**.

Le risque de décompensation asphyxique est réel et ne doit pas être négligé **[47]**.

L'examen de la thyroïde retrouve en général une glande augmentée de volume, est multi nodulaire ou plus rarement le siège d'un seul nodule. Elle est souvent ferme, voire dure et parfois fixée **[47]**.

Des adénopathies cervicales sont présentes dans environ 20% des cas **[47]**.

Plus rarement, il existe une paralysie récurrentielle objectivée à la laryngoscopie indirecte **[47]**.

L'hypothyroïdie est présente dans 40% des cas, du fait d'une pathologie thyroïdienne préexistante, notamment une thyroïdite auto-immune **[47]**.

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. 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 **[44]**.

Le **cas clinique numéro 2** rapporte le cas d'un patient atteint de LMNH du Larynx, la symptomatologie clinique chez ce patient est marquée par l'apparition d'une dysphagie.

Figure 29. Patiente de 54 ans, sans antécédents notables.

Hospitalisée pour la prise en charge d'un volumineux goitre augmentant rapidement de volume. La patiente se plaignait par ailleurs de douleurs cervicales et d'une dyspnée d'effort.

À l'examen clinique on observe une volumineuse masse cervicale antérieure, de consistance ferme, indolore, fixée par rapport aux plans profonds.

L'examen histologique couplé à une étude immunohistochimique était en faveur d'un lymphome malin non hodgkinien diffus à grandes cellules de phénotype B.



Photographie du service d'ORL de l'hôpital des spécialités de Rabat

Au niveau de la mandibule :

Au niveau de la mandibule, les manifestations révélatrices sont dominées par les signes locaux : tuméfaction, douleurs, névralgie dentaire, mobilités ou chutes dentaires, fractures pathologiques. D'autres signes peuvent être observés comme un trismus, ou une otalgie.

L'examen clinique retrouve le plus souvent une tuméfaction mandibulaire, associée à un envahissement des parties molles de voisinage, pouvant conduire à un trismus et/ ou une limitation de l'ouverture buccale **[42] (Figure 27).**

Le **cas clinique numéro 6** correspond à un patient atteint de LMNH de l'espace masticateur droit. Les circonstances du diagnostic étaient les suivantes : tuméfaction en regard de l'angle mandibulaire droit, paralysie faciale homolatérale avec limitation de l'ouverture buccale.

Au niveau de la cavité buccale :

Au niveau de la cavité buccale, les patients se plaignent de tuméfactions localisées ou diffuses des tissus mous, 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 **[21] (Figure 28).**

Figure 30. Tuméfaction de l'hémi-mandibule gauche avec limitation de l'ouverture de la bouche.



Primary non-Hodgkin lymphoma of the mandible: three case reports

L. Mahmal, A. Jabri, L. Jabri, M. Harif, A. Quessari, Y. Benchakroun, A. Iraqi, S. Benchekroun

Rev Stomatol Chir maxillofac, 2003 ; 104, 2 : 111-114

Figure 31. LMNH du palais osseux.



Medical management update: Non-Hodgkin lymphoma

Mawardi et al.

OOOOE
January 2009

Les LNH primitifs non ganglionnaires s'accompagnent d'adénopathies satellites dans la moitié des cas et de signes généraux dans 20% des cas **[30]**.

Ces adénopathies sont volumineuses mais restent fermes, mobiles et indolores, bien différentes des métastases de carcinomes épidermoïdes.

De volumineuses masses ganglionnaires peuvent être sensibles, voire douloureuses avec des signes inflammatoires cutanés témoignant du caractère agressif de certains lymphomes de haut grade à croissance tumorale rapide **[28]**.

L'atteinte ganglionnaire s'observe, soit de façon unilatérale pour les lésions développées à partir d'une loge amygdalienne, soit de façon bilatérale pour les lésions développées à partir de structures médianes (Nasopharynx, base de langue) **[28]**.

Sur les 19 patients documentés, 16 d'entre eux présentaient des ADP cervicales. Ces ADP étaient cliniquement palpables dans 10 cas, de découverte radiologique dans les autres cas.

Les signes généraux ou systémiques comprennent : une fièvre d'origine inconnue supérieure à 38°C, sueurs nocturnes ou amaigrissement supérieur à 10% **[28]**.

Des signes généraux d'évolutivité de la maladie (B symptômes) ont été retrouvés chez 8 de nos patients.

III. IMAGERIE : [29,47, 66_70]

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.

Les manifestations radiologiques des LMNH peuvent correspondre à des manifestations ganglionnaires, des manifestations lymphatiques mais extra ganglionnaires comme une augmentation de volume des amygdales pharyngées ou encore à des manifestations extra ganglionnaires et extra lymphatiques comme par exemple lorsque le lymphome siège au niveau des cavités sinusales **[29]**.

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 **[29]**.

Une TDM cervicale, thoracique, abdominale et pelvienne est pratiquée en routine pour évaluer l'atteinte lymphomateuse **[29]**.

La TDM ne sert pas seulement à retrouver des masses ganglionnaires et extraganglionnaires, elle est également utilisée pour détecter d'éventuelles destructions osseuses **[29]**.

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 **[29]**.

Chez un de nos patients une TDM cérébrale a été demandée pour éliminer une extension endocrânienne de la tumeur.

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 **[29]**.

Il peut s'agir de l'espace para pharyngé, de l'espace masticateur, de la fosse infra-temporale, de la langue ou encore du nasopharynx **[29]**.

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.

(Cas clinique numéro 3).

L'IRM est également utilisée lorsqu'il existe un doute sur une éventuelle extension intra crânienne ou intra médullaire du lymphome **[29]**.

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.

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 **[68]**.

Ces lyses osseuses sont difficilement différenciables de celles des autres tumeurs malignes qui siègent à ce niveau en particulier, les carcinomes épidermoïdes **[68]**.

Dans notre étude, 3 cas de lyse osseuse ont été retrouvés :

- Dans le premier cas, il s'agissait d'un LMNH de phénotype T localisé au niveau du sinus maxillaire droit. La TDM a montré une ostéolyse au niveau de l'orbite gauche, de l'os malaire et de la lame criblée.
- Dans le deuxième cas, il s'agissait d'un LDGB localisé au sinus maxillaire gauche et la TDM a montré une lyse du palais osseux et de l'arcade dentaire supérieure gauche, ainsi qu'une destruction de l'os Vomer.

- Dans le dernier cas, il s'agissait d'un LDGB de la fosse nasale droite réalisant une ostéolyse du squelette osseux du cornet inférieur droit et de l'angle inféro-interne de l'orbite.

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.

Des modèles d'imagerie des atteintes lymphomateuses au niveau de la tête et du cou ont été décrits **[66 et 67]**. Globalement, ils distinguent :

- Type 1 lorsque l'atteinte est purement ganglionnaire :
 - Type 1A lorsque l'atteinte est unilatérale.
 - Type 1B lorsque l'atteinte est bilatérale.
- Type 2 lorsque l'atteinte est purement extra ganglionnaire :
 - Type 2A lorsque l'atteinte concerne l'anneau de Waldeyer.
 - Type 2B lorsque l'atteinte siège en dehors de l'anneau de Waldeyer (extra lymphatique).
- Type 3 lorsque l'atteinte est à la fois ganglionnaire et extra ganglionnaire :
 - Type 3A lorsqu'il existe une atteinte de l'anneau de Waldeyer associée à la présence d'ADP.
 - Type 3B lorsqu'il existe une atteinte extra lymphatique associée à des ADP.
- Type 4 lorsqu'il s'agit d'un lymphome à localisations extra ganglionnaires multiples :
 - Type 4A lorsqu'il n'y a pas d'ADP associée.
 - Type 4B lorsque des ADP sont retrouvées.

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 **[29]. (Figure 32)**

Les ADP homolatérales associées sont typiquement non nécrotiques **[69]**.

Dans notre étude, une patiente (**observation numéro 7**) présentait un LMNH de l'amygdale gauche. Un Scan cervical réalisé chez cette patiente a montré un processus amygdalo-pharyngien gauche spontanément hyperdense, polypoïde à limites bosselées, effaçant les facias graisseux. Le rhinopharynx et l'hypopharynx étaient libres. Il n'y avait pas de lyse osseuse. Des ADP carotidiennes gauches et sous maxillaires gauches ont été retrouvés.

Au niveau du Cavum, la tumeur est là aussi habituellement homogène, relativement bien délimitée et atteint fréquemment l'ensemble du mur nasopharyngien mimant ainsi un UCNT **[29]. (Figure 33)**

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 **[68]**.

L'infiltration profonde lorsqu'elle survient est le plus souvent retrouvées pour des LMNH primitif et reste souvent limitée à de petits volumes **[29]**.

Les ADP sont fréquentes dans le cas des LMNH du Cavum avec des tendances extensives. Ces ADP peuvent être le siège de nécrose **[29]**.

Dans notre étude aucun des cas documentés de LMNH du Cavum ne réalisait une ostéolyse de la base du crâne.

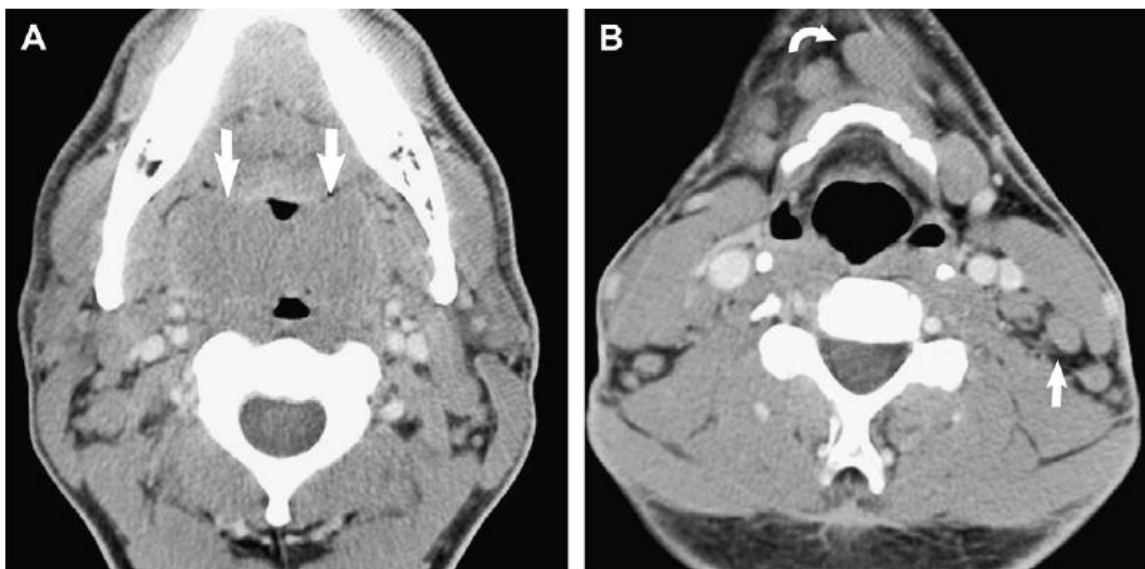
Les LMNH des formations lymphoïdes de la base de langue posent un problème de diagnostic différentiel avec les carcinomes épidermoïdes de l'oropharynx **[29]**.

Ils se présentent comme des tumeurs volumineuses au niveau de la base de la langue **[29]**.

Ils sont plus homogènes et moins souvent le siège de nécrose que les carcinomes **[29]. (Figure 34)**

Figure 32. LMNH des amygdales palatines

- 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.**

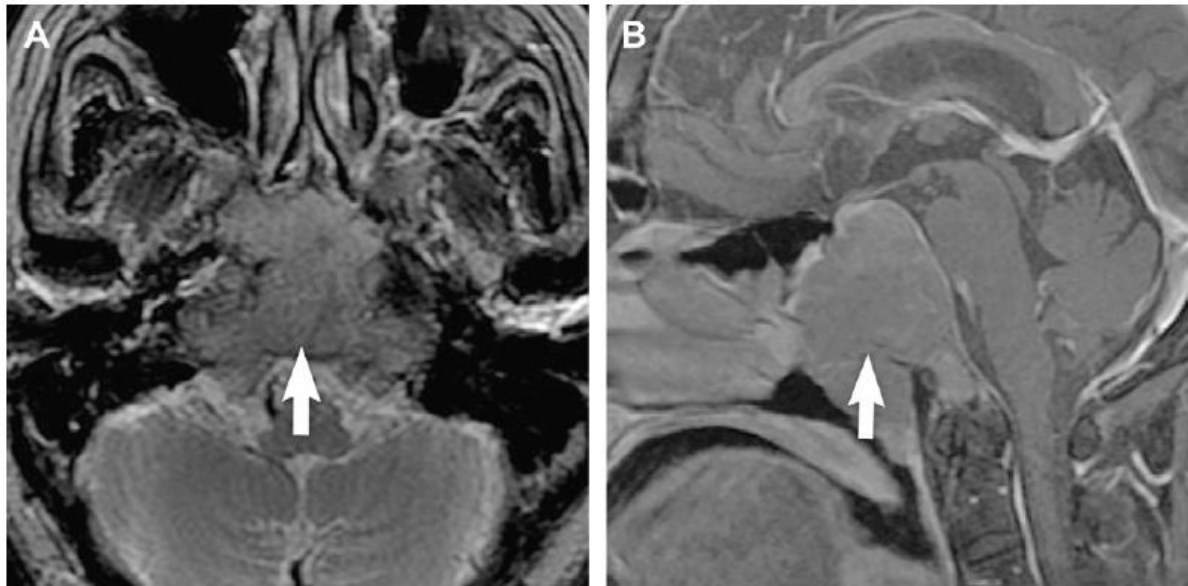


Imaging Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma

Aiken & Glastonbury

Figure 33. LDGB du Cavum mimant un UCNT. Patient de 78 ans se présentant avec des céphalées.

- A. Coupe axiale d'IRM en séquence pondérée T2 montrant une volumineuse masse tumorale iso intense par rapport au tissu cérébral refoulant et prenant la place du Clivus.**
- B. Coupe sagittale d'IRM en séquence pondérée T1 après injection de gadolinium. La tumeur est homogène avec une zone de rehaussement limitée. La masse est centrée au niveau de Cavum avec une extension en haut au Clivus et à la selle turcique.**

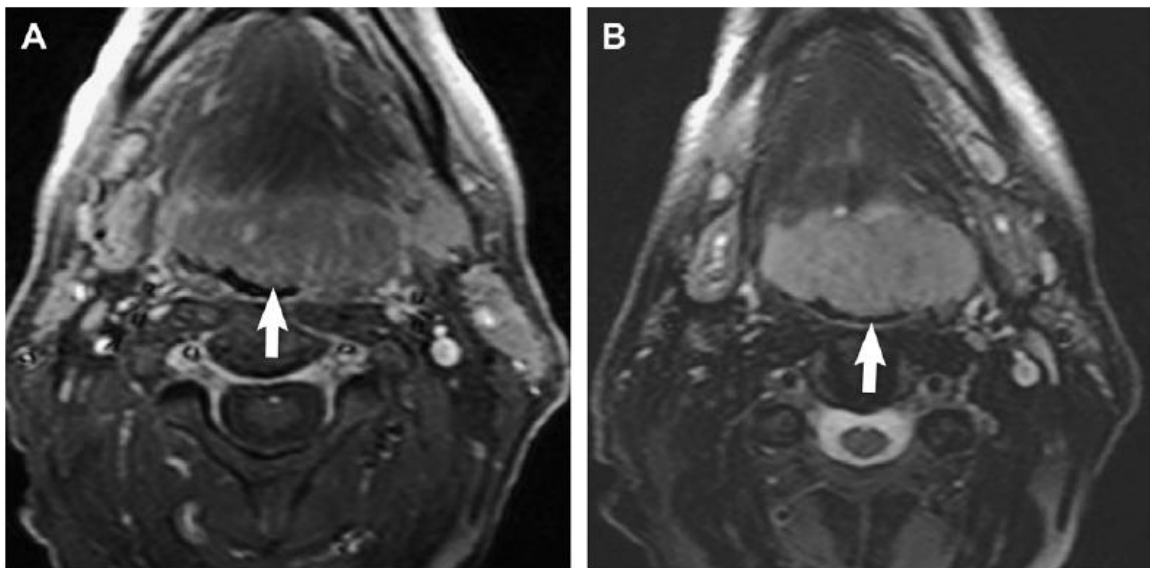


Imaging Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma

Aiken & Glastonbury

Figure 34. LMNH des amygdales linguales mimant un carcinome épidermoïde de la base de langue. Patient de 58 ans se présentant avec une volumineuse masse au niveau de la base de langue.

- A. IRM en coupe axiale après injection de gadolinium séquence pondérée T1.** L'image montre une masse à la base de la langue rehaussée faiblement mais de façon homogène par l'injection de gadolinium.
- B. IRM en coupe axiale, séquence pondérée T2.** L'image montre que la masse est homogène et relativement bien limitée avec une petite infiltration des tissus mous de voisinage.



Imaging Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma

Aiken & Glastonbury

Le caractère homogène de la masse en séquence pondérée T2 n'est pas habituel dans le cas d'un carcinome épidermoïde aussi volumineux, ce qui suggère la possibilité d'un adénocarcinome ou encore d'un lymphome.

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 **[29]**.

A savoir que les lymphomes surviennent plus souvent au niveau des cavités nasales tandis que les carcinomes sont le plus souvent sinusaux **[29]**.

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 **[29]. (Figure 35)**

Les lymphomes sinusaux sont typiquement de volumineuses masses avec un signal d'intensité modérée en IRM avec une prise de gadolinium modérée **[29]**.

Les lésions sont remodelantes et peuvent éroder les structures osseuses adjacentes **[29]**.

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 **[29]**.

Le lymphome thyroïdien peut également se présenter sous la forme de multiples nodules mimant ainsi un goitre multi nodulaire **[29]**.

Sur des images de section, les lymphomes thyroïdiens apparaissent plus homogènes que les carcinomes, les calcifications ainsi que les dégénérescences kystiques et nécrotiques sont rares, ce qui permet de les distinguer des goitres **[70]**.

Alors que dans les carcinomes thyroïdiens l'infiltration trachéale n'est pas inhabituelle, dans les LMNH thyroïdiens elle reste plutôt rare. Cependant un rétrécissement des voies aériennes peut se voir **[29]**.

L'échographie retrouve une masse hypo échogène hétérogène, et permet de rechercher des adénopathies cervicales associées **[47]**.

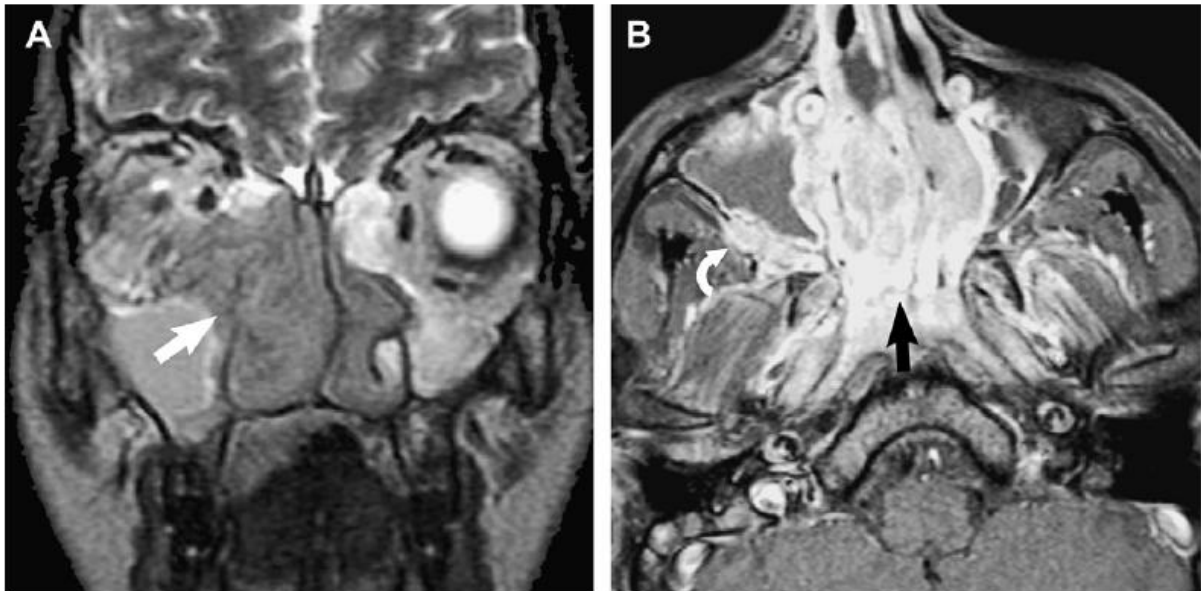
Figure 35. Lymphome NK/T de type sino nasal.

Patient de 19 ans avec un diagnostic présumé de fibrome nasopharyngé adressé après un épisode d'épistaxis.

A. 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).

B. IRM en coupe transversale (séquence pondérée T1) montrant un rehaussement homogène intense de la masse après injection de gadolinium (flèche noire). Une infiltration sans extension significative à la fosse ptérygopalatine droite a été notée (flèche incurvée).

Même si l'âge du patient, la localisation de la tumeur et la présentation clinique sont en faveur d'un fibrome naso-pharyngé, l'imagerie est clairement en faveur d'un processus malin naso sinusien et le lymphome est le premier diagnostic à évoquer.



Imaging Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma

Aiken & Glastonbury

Figure 36. Lymphome de la thyroïde versus Carcinome anaplasique de la thyroïde.

A. Il s'agit d'une femme âgée de 60 ans présentant une volumineuse masse latéro-cervicale droite.

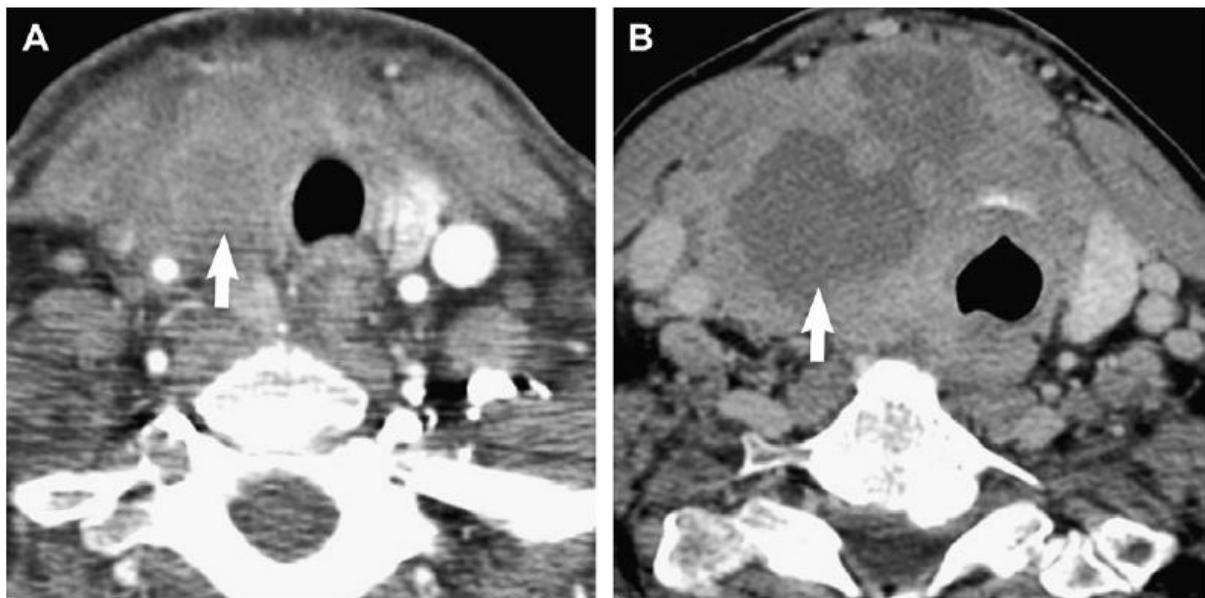
La TDM en coupe transversale après injection de produit de contraste montre une masse relativement homogène, non calcifiée se développant au dépens du lobe droit de la thyroïde et infiltrant les tissus mous de voisinage.

La biopsie de la masse a montré qu'il s'agissait d'un lymphome de phénotype B.

B. Il s'agit d'un homme de 61 ans se présentant là aussi avec une masse latéro-cervicale droite de croissance rapide.

La TDM en coupe transversale après injection de produit de contraste montre un aspect similaire au précédent cas, mais le processus est plus hétérogène avec des zones nécrotiques. La masse infiltre là aussi les tissus mous de voisinage et se développe aux dépens du lobe droit de la thyroïde.

La biopsie a révélé un carcinome anaplasique de la thyroïde.



Imaging Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma

Aiken & Glastonbury

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 **[29]**.

La lésion a tendance à être homogène à l'IRM avec un rehaussement modéré à l'injection de gadolinium **[29]**.

L'infiltration de la tumeur en profondeur vers le cartilage ou le muscle reste possible, de même que l'association avec des adénopathies cervicales **[29]**.

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 **[29]. (Figure 37)**

L'IRM, comme la TDM, montrent l'étendue de l'extension sous-muqueuse, permettant ainsi d'optimiser le choix du site à biopsier, et de mieux définir le volume tumoral et les champs d'irradiation **[44]**.

A ce titre, l'échographie transœsophagienne peut également se discuter, en particulier si des biopsies écho guidées sont nécessaires **[44]**.

Il faut rappeler que les biopsies doivent fournir un matériel suffisant pour porter le diagnostic histologique. Nous insistons sur l'importance de réaliser des biopsies profondes et d'orienter l'anatomopathologiste vers le diagnostic de LMNH, pour permettre une bonne analyse histologique **[44]**.

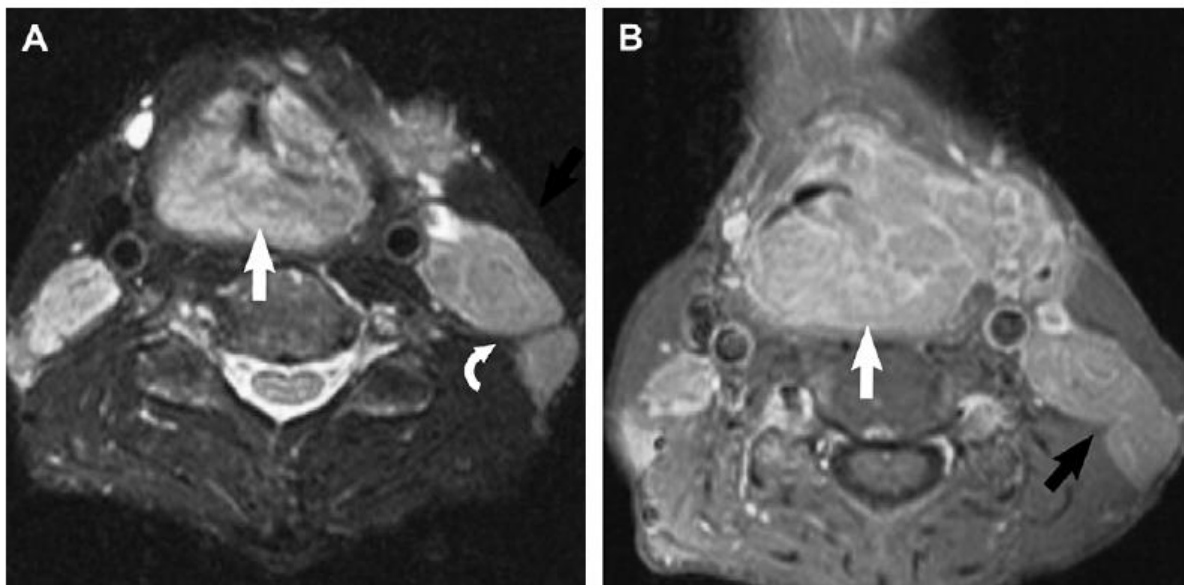
Dans notre étude, un patient présentait une localisation laryngée de lymphome **(Cas clinique numéro 2)**. La lésion était située dans la région sus glottique et une extension vers le haut à l'hypo pharynx ainsi qu'au naso pharynx a été noté à la TDM.

Au niveau de la Mandibule :

Lorsque le lymphome siège au niveau de la mandibule, la TDM montre le plus souvent une large lésion d'ostéolyse près de l'angle de la mandibule, avec une masse associée au niveau des tissus mous, sans qu'une matrice osseuse ou cartilagineuse de la masse ne soit retrouvée **[29]. (Figure 38)**

Figure 37. LMNH du Larynx

- A. IRM en coupe transversale séquence pondérée T2. L'image montre un envahissement diffus circonférentiel du Larynx (flèche blanche) 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 (flèche blanche) avec présence d'ADPs bilatérales (flèche noire).**



Imaging Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma

Aiken & Glastonbury

Figure 38. TDM numérique (après injection de produit de contraste) montrant une large zone d'ostéolyse au niveau de la zone postérieure droite de la mandibule avec ostéogénèse imparfaite.



© 2004 International Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible Report of a case

Longo et al.

V. DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE : [1, 28, 71 et 72]

Le diagnostic de certitude de LNH est avant tout histologique après biopsie d'un élément tumoral ou exérèse chirurgicale.

Le diagnostic peut être orienté par la réalisation d'un prélèvement cytologique dès la première consultation **[28]**. Mais si la ponction cytologique peut permettre d'orienter le diagnostic, sa négativité ne l'exclut pas, et seule la biopsie avec étude histologique permet d'affirmer le diagnostic **[71]**.

Pour établir le diagnostic initial de lymphome, des prélèvements de bonne qualité sont requis **[1]**. Il faut donc essayer d'évoquer le diagnostic sur la clinique et/ou l'imagerie.

La suspicion clinique de lymphome permet d'adapter et de programmer les modalités de prélèvement, en prévenant l'anatomopathologiste de la probabilité d'un lymphome **[28]**.

En effet, la méthodologie diagnostique faisant appel à un immunophénotypage sophistiqué et éventuellement à de la cytogénétique, le prélèvement doit être de taille suffisante et surtout techniqué de façon appropriée avec congélation partielle **[28]**.

La biopsie doit être prise en charge rapidement à l'état frais pour être divisée en plusieurs fragments **[1]** :

- 1 Un fragment fixé dans du liquide de Bouin 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 examens immunohistochimiques ultérieurs et des caractérisations moléculaires.
- 3 Un fragment à mettre dans des milieux de culture propices à l'obtention de suspensions cellulaires pour des examens cytogénétiques.

Le diagnostic retenu doit impérativement se référer à l'actuelle classification internationale OMS 2008, et en cas de difficultés, il est fortement recommandé de prendre l'avis d'un bio pathologiste expert dans le domaine des lymphomes **[1]**.

Les récentes classifications des lymphomes, à la différence des anciennes classifications, cherchent à faire correspondre les caractéristiques de la cellule lymphoïde tumorale avec l'une des étapes de la différenciation lymphocytaire au sein de diverses entités anatomocliniques **[28]**.

La classification OMS en vigueur ne regroupe plus les lymphomes par grades de malignité mais prend en compte plusieurs critères **[1]** :

- 1 La présentation clinique de la maladie.
- 2 L'analyse morphologique simple de la cellule tumorale (taille, aspect du noyau et du cytoplasme) **[28]**.
- 3 L'architecture du tissu prélevé (envahissement tumoral diffus ou organisé en follicules) **[1]**.
- 4 L'immunohistochimie (IHC), quelquefois utile pour affirmer le caractère lymphoïde de la cellule maligne (et éliminer un carcinome ou un mélanome indifférencié), 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. La plupart de ces antigènes de différenciation ne sont pas analysables sur coupe en paraffine, mais uniquement sur tissu frais congelé **[28]**.
- 5 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 **[1 et 28]**.

C'est dire que le geste chirurgical (exérèse ou biopsie d'une lésion des VADS) est une étape essentielle, en coordination avec l'anatomopathologiste **[28]**.

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 **[28]**.

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

- 1 Les lymphomes indolents dont la survie en l'absence de traitement est de plusieurs années.
- 2 Les lymphomes agressifs dont la survie en l'absence de traitement est de plusieurs mois.
- 3 Et les lymphomes très agressifs avec lesquels la survie en l'absence de traitement est de quelques semaines [38]

Figure 39. Classification OMS 2008 des lymphomes

Georges Delsol

Tableau 1 Classification de l'OMS des lymphomes (2008).	
Lymphomes B	Lymphomes T
Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes B	Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes T
Leucémie/Lymphome Lymphoblastique avec ou sans anomalie génétique	Leucémie/Lymphome Lymphoblastique
Tumeurs développées à partir des cellules B matures	Tumeurs développées à partir des cellules T et NK matures
Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire	Avec présentation le plus souvent leucémique
Leucémie prolymphocytaire	Leucémie prolymphocytaire
Lymphome splénique de la zone marginale	Leucémie/Lymphome agressive NK (EBV+)
<i>Lymphomes/Leucémies spléniques inclassables (lymphomes spléniques diffus de la pulpe rouge à petits lymphocytes)*</i>	Leucémie/Lymphome de l'adulte HTLV+
Leucémie à tricholeucocytes	Leucémie à grands lymphocytes granuleux
Lymphome lymphoplasmocytaire (et mal. de Waldenström)	<i>Lymphoprolifération chronique à cellules NK*</i>
Myélome	Avec présentation le plus souvent ganglionnaire
Maladie des chaînes lourdes (α , γ , μ)	Lymphome T périphérique sans autre spécification
Plasmocytome solitaire osseux	Lymphome T angio-immunoblastique
Plasmocytome extraosseux	Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK+*
Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT)	<i>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK—*</i>
Lymphome ganglionnaire de la zone marginale (variante : forme de l'enfant)	Avec présentation le plus souvent extraganglionnaire
Lymphome folliculaire (et ses variantes : lymphome folliculaire pédiatrique, lymphome primitif intestinal, autres lymphomes folliculaires extraganglionnaires, lymphomes folliculaires in situ)	Lymphome T/NK extraganglionnaire de type nasal
Lymphome centrofolliculaire primitivement cutané*	Lymphome T intestinal associé à une entéropathie
Lymphome du manteau	Lymphome hépatosplénique
Lymphome B diffus à grandes cellules sans autre spécification (variantes : centroblastique, immunoblastique, anaplasique)	Lymphoprolifération systémique EBV+ de l'enfant*
Lymphome B riche en cellules T/histiocytes*	Lymphome d'allure hydroa vacciniforme*
Lymphome B médiastinal (thymique)	
Lymphome à grandes cellules primitivement cutané (type des membres)*	Avec présentation cutanée
Lymphome à grandes cellules du système nerveux central*	Mycosis fungoïde
Lymphome intravasculaire	Syndrome de Sézary
	Lymphome T sous-cutané de type paniculite
	Lymphoprolifération primitive cutanée CD30+
	(lymphome anaplasique à grandes cellules et papuloses lymphomatoïdes)
Lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique *	Lymphome primitif cutané gamma/ delta*
Granulomatose lymphomatoïde	<i>Lymphome primitif cutané agressif épidermotrope CD8+*</i>
<i>Lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé*</i>	<i>Lymphome primitif cutané à cellules petites/moyennes CD4+*</i>
Lymphome à grandes cellules ALK+*	
Lymphome plasmoblastique	
Lymphome primitif des séreuses	
Lymphome HHV8+ associé à la maladie de Castleman multicentrique	
Lymphome de Burkitt	
Lymphome B inclassable de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Burkitt*	
Lymphome de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique*	
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation	Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation
Hyperplasie plasmocytaire	
Prolifération de type mononucléose infectieuse	Prolifération monomorphe post-transplantation
Lymphoprolifération polymorphe EBV+	
Prolifération monomorphe EBV+ ou EBV—	

* Nouvelles entités ; en italique les entités provisoires.

Figure 40.

Potentiel évolutif des principales entités de LMNH.

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.

L. Quero et al. / Cancer/Radiothérapie 13 (2009) 471–478

VI. FORMES HISTOLOGIQUES: [6, 16, 18, 73_78]

A. LNH DE PHENOTYPE B :

1. *LNH d'évolution agressive :*

a) LYMPHOMES DIFFUS A GRANDES CELLULES B (LBDGC) [16] :

Il est apparu que les hémato pathologistes n'étaient pas capables d'identifier de façon reproductible les diverses variétés cytologiques de lymphomes B à grandes cellules reconnues dans les classifications antérieures. De ce fait, toutes ces tumeurs ont été regroupées sous la dénomination de lymphomes B diffus à grandes cellules (LBDGC).

Il constitue un modèle de lymphome agressif, pouvant survenir *de novo*, soit dans l'évolution d'un lymphome indolent.

Morphologie :

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

Ces cellules correspondent soit à des *centroblastes*, soit à des *immunoblastes*, mais il existe fréquemment un mélange des 2 types de cellules et d'éléments de morphologie intermédiaire, voire des centrocytes de grande taille **(Figure 41A)**.

Immunophénotype :

Toutes ces cellules possèdent plusieurs marqueurs B (CD 19, CD20, CD22, CD79a) mais la détection d'Ig de surface et d'Ig cytoplasmiques est plus inconstante **(Figure 41B)**.

Dans notre étude, dans tous les cas de LDGB l'expression du CD 20 a été recherchée.

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

Les antigènes CD5 et CD10 sont occasionnellement retrouvés dans les LDGB.

Génotype :

Il n'existe pas d'anomalies caractéristiques de ces lymphomes.

Le réarrangement le plus fréquent implique le chromosome 3q27_ où se situe le gène BCL-6.

Il a été identifié dans environ 30% des LBDGC.

Dans les LBDGC, le réarrangement de BCL-6 semble associé à une présentation extra ganglionnaire et à un meilleur pronostic.

Clinique :

Les LDGB sont, *avec les lymphomes folliculaires, les plus fréquents des lymphomes malins*. Ils représentent 30 à 40% des lymphomes de l'adulte.

Dans notre étude, le LDGB était là aussi le plus fréquent des types histologiques rencontrés. Nous avons reporté 27 cas de LDGB soit 35% des cas étudiés. Dans 6 observations sur 8, le type histologique en présence est un LDGB.

L'âge médian de survenue est de 60 ans, mais ces tumeurs peuvent aussi s'observer chez l'enfant.

La majorité des patients se présentent avec une masse de croissance rapide et de localisation ganglionnaire ou *extra ganglionnaire (40% des cas)*.

La maladie est localisée dans un tiers des cas et disséminée dans le reste. Dans notre étude, l'atteinte était localisée dans 5 cas de LDGB et disséminée dans 3 cas

Pronostic et potentiel évolutif :

Deux marqueurs, l'expression de la protéine BCL-2 et le pourcentage de cellules en cycle (Ki-67+), susceptibles d'avoir une implication pronostique, ont été très étudiés.

Un réarrangement du gène BCL-2 a été décrit dans 20 à 30% des LDGB, associé à un mauvais pronostic.

Selon une étude française portant sur 151 cas, la forte expression de BCL-2 (44% des cas) était associée à un mauvais pronostic (fréquence élevée de formes de stade III-IV et probabilité de survie à 3 ans de 60% seulement) **[73]**.

Ce réarrangement serait beaucoup plus fréquent dans les LBDGC d'origine ganglionnaire (40% des cas) que dans les tumeurs extra ganglionnaires (5% des cas) **(Figure 42)**.

Dans notre étude, la recherche de l'expression bcl-2 a été réalisée dans 4 cas de LDGB.

De nombreux auteurs se sont aussi intéressés à *la fraction de cellules en cycle en utilisant l'anticorps Ki-67* ou des marqueurs équivalents. Bien que les résultats rapportés soient parfois discordants, un pourcentage de cellules marquées par l'anticorps Ki-67 supérieur à 60% serait un facteur de mauvais pronostic (survie médiane de huit mois contre 36 mois si Ki-67<60%).

Les études de transcriptome ont permis d'isoler deux sous groupes de lymphomes : les formes avec un phénotype de centre germinatif (*CG, de bon pronostic*) et les formes de *phénotype activé (de mauvais pronostic)* **[74 et 75]**.

Cette distinction est intéressante, mais a été obtenue dans des séries de cas traités avant l'avènement du Rituximab. Il semble que cet anticorps a gommé les différences entre les deux sous-groupes.

L'évolution spontanée d'un LDGB se fait vers une extension et une aggravation progressives de la maladie aboutissant à une issue fatale en quelque mois, ce qui implique par conséquent l'initiation d'un traitement dès la prise en charge initiale.

Ces lymphomes sont *agressifs, mais potentiellement curables avec les chimiothérapies actuelles.*

Figure 41. LBDGC

- A. Lymphome B diffus à grandes cellules. À gauche : aspect de lymphome centroblastique ; À droite : aspect de lymphome immunoblastique (coloration de giemsa).**
- B. Lymphome B diffus à grandes cellules. Immunomarquage avec l'anticorps CD20/I26 (immunoperoxydase sur coupes en paraffine).**

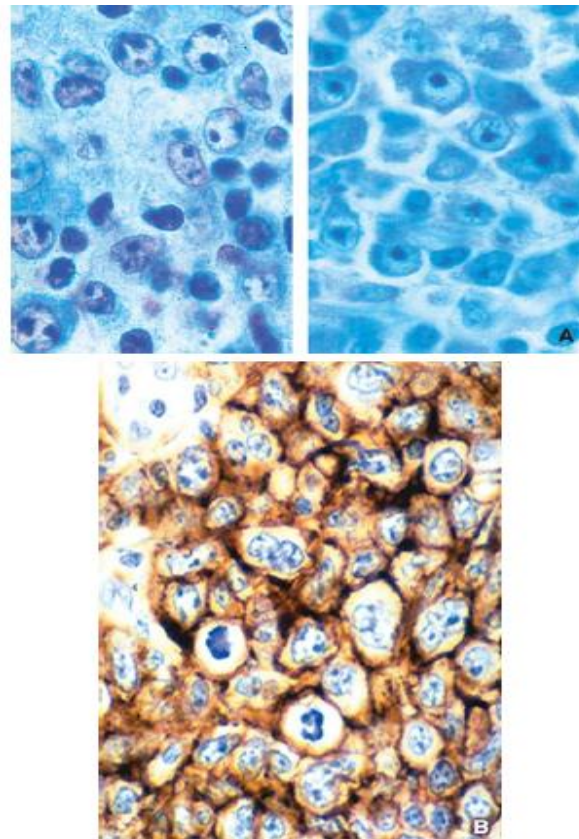
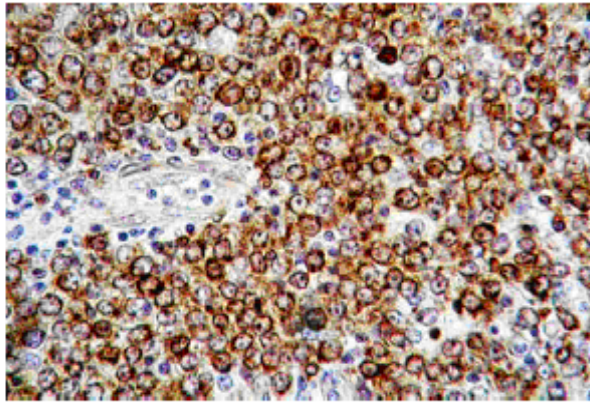


Figure 14.
A. Lymphomes B diffus à grandes cellules. À gauche : aspect de lymphome centroblastique ; à droite : aspect de lymphome immunoblastique (coloration de giemsa).
B. Lymphome B diffus à grandes cellules. Immunomarquage avec l'anticorps CD20/I26 (immunoperoxydase sur coupes en paraffine).

Russano de Paiva 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.

Figure 42. Expression de l'oncoprotéine BCL-2 dans un lymphome B diffus à grandes cellules.

Marquage cytoplasmique de la totalité des cellules tumorales. L'expression de cette protéine semble associée à un mauvais pronostic (immunopéroxydase sur coupe en paraffine avec l'anticorps anti BCL-2).



Russano de Paiva 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.

b) LYMPHOME DE BURKITT : [16]

Morphologie :

Ces tumeurs sont assez monotones, faites de cellules cohésives, de taille moyenne et à cytoplasme assez basophile contenant des *vacuoles lipidiques* bien visibles sur les empreintes. Le noyau est rond, clair et renferme de deux à cinq nucléoles. Les mitoses sont nombreuses et la prolifération est parsemée de macrophages « *aspect en ciel étoilé* » contenant des corps apoptotiques (corps tingibles) **(Figure 43)**.

Immunophénotype :

Ces tumeurs présentent des IgS (IgM) et expriment les antigènes B (CD19, CD20, CD22, CD79a) associés à CD10 (mais non à CD5).

Génotype :

Dans la plupart des cas, il existe une translocation impliquant l'oncogène d'une part *c-myc* sur le chromosome 8, d'autre part le gène des chaînes lourdes (chromosome 14) ou un gène des chaînes légères (chromosome 2 ou 22) des immunoglobulines. La translocation t (8 ; 14) est plus fréquente que les t (2 ; 8) ou t (8 ; 22).

Le génome d'*EBV* est détecté dans la majorité des lymphomes de Burkitt africains. La fréquence d'*EBV* dans les lymphomes de Burkitt non africain est diversement appréciée. En revanche, de 30 à 40% des lymphomes de Burkitt survenant chez les sujets infectés par le VIH sont associés à l'*EBV*.

Clinique :

Le lymphome de Burkitt s'observe surtout chez *les enfants* et est plus fréquent chez les garçons.

Le lymphome de Burkitt s'observe à *l'état endémique en Afrique équatoriale* et survient de façon sporadique en Europe et en Amérique du Nord.

Dans les cas africains, la tumeur touche le plus souvent *les os de la face, notamment la mâchoire.*

Dans les cas sporadiques non africains, l'atteinte des os de la face est rare et la majorité des patients se présentent avec une masse abdominale.

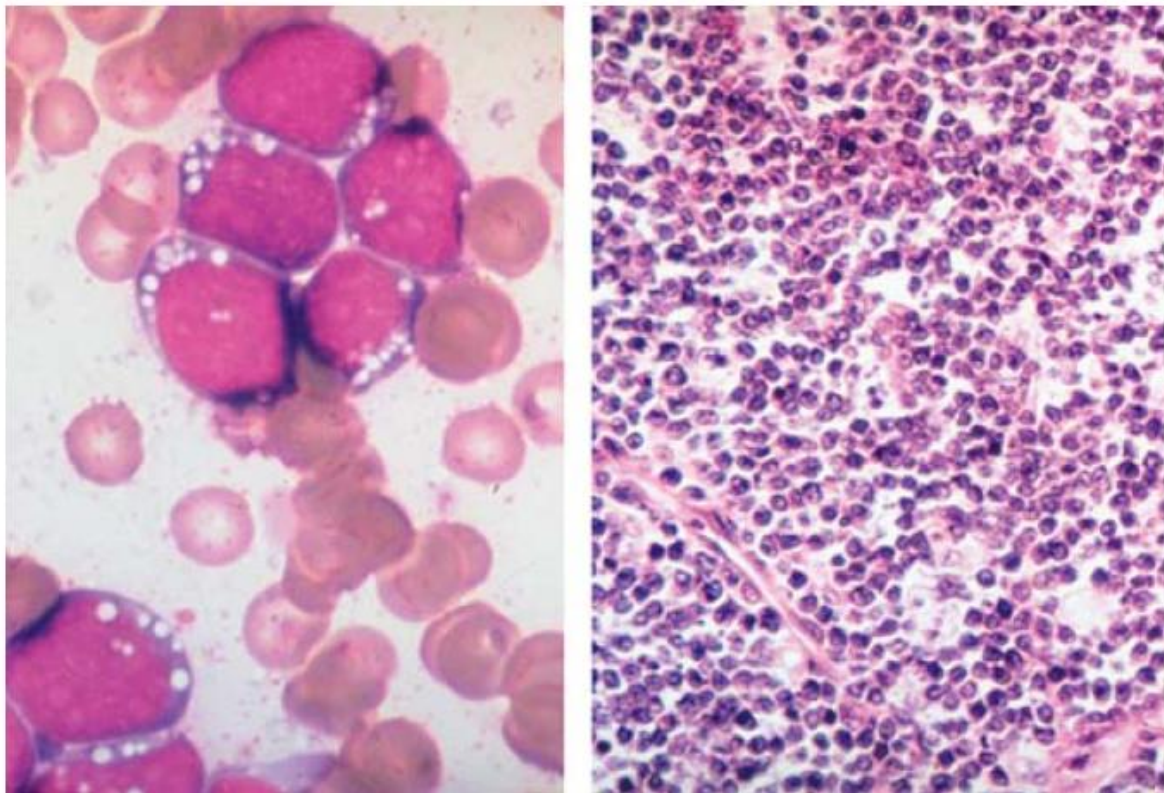
Profil évolutif et Pronostic :

Le lymphome de Burkitt est *une tumeur très agressive, mais curable, notamment chez les enfants.*

Figure 43. Lymphome de Burkitt

À gauche : aspect cytologique d'un lymphome de Burkitt. Les cellules ont un aspect blastique avec un cytoplasme basophile présentant des microvacuoles caractéristiques.

À droite, aspect histologique : la prolifération est assez monotone, avec de nombreux macrophages tatoués de corps apoptotiques. Ces macrophages sont dispersés au sein des cellules lymphomateuses et donnent à la prolifération un aspect dit en « ciel étoilé ».



Russano de Paiva 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.

2. LNH d'évolution indolente :

a) LYMPHOMES FOLLICULAIRES : [16]

Le terme de lymphome folliculaire se rattache à l'architecture de ces tumeurs et à leur origine (les follicules lymphoïdes). Il est préférable à celui de lymphomes nodulaires, parfois utilisé.

Morphologie :

L'architecture en général folliculaire de ces lymphomes est due à la présence de réseaux de cellules folliculaires dendritiques comparables aux réseaux des follicules lymphoïdes normaux **(Figure 44A).**

En cours d'évolution des zones d'aspect diffus avec sclérose peuvent apparaître. Les follicules lymphomateux sont constitués par une population prédominante de *centrocytes* identifiables à leur noyau encoché et anguleux associés à quelques centroblastes à noyau rond, nucléolé, et à cytoplasme basophile **(Figure 44B).**

Immunophénotype :

Contrairement aux lymphomes du manteau, ils expriment l'antigène CD10 et sont dépourvus de l'antigène CD5.

*Plus de 85% des lymphomes folliculaires expriment la protéine BCL-2, alors qu'elle est absente dans les follicules réactionnels (intérêt dans le diagnostic différentiel entre lymphome et hyperplasie folliculaire) **(Figure 44C).***

Genotype :

Les lymphomes folliculaires se singularisent par *la translocation chromosomique t(14.18) (q23 ;q21), qui est la plus fréquente en pathologie hémolymphatique.*

Cette translocation fusionne le gène BCL-2 présent sur le chromosome 18 au gène JH des immunoglobulines (chromosome 14).

Elle a été observée initialement dans 70 à 90% des lymphomes folliculaires.

Clinique :

Les lymphomes folliculaires représentent 30 à 40% des LMNH.

Ils affectent avec une fréquence comparable, les hommes et les femmes.

La majorité des patients présentent des localisations multiples lors du diagnostic (ganglions, rate et moelle osseuse).

La détermination de la maladie au niveau de la tête et du cou a pour site, dans la majorité des cas, les ganglions de la région cervicale. Mais, la diffusion de la maladie peut se faire au niveau des VADS comme l'anneau de Waldeyer ou les glandes salivaires [76].

Dans notre étude, nous n'avons retrouvé qu' 1 cas de lymphome folliculaire extra ganglionnaire. Ce qui concorde bien avec le fait que ce type de lymphome a surtout une détermination ganglionnaire. Il est possible que le cas retrouvé ne soit en fait qu'un site de diffusion de la maladie.

L'évolution se fait vers une *extension lente et progressive* à tous les organes lymphoïdes et hématopoïétiques **[76]**.

Malgré une évolution variable à chaque patient, la médiane de survie est de nos jours proche des 15 à 20 ans **[76]**.

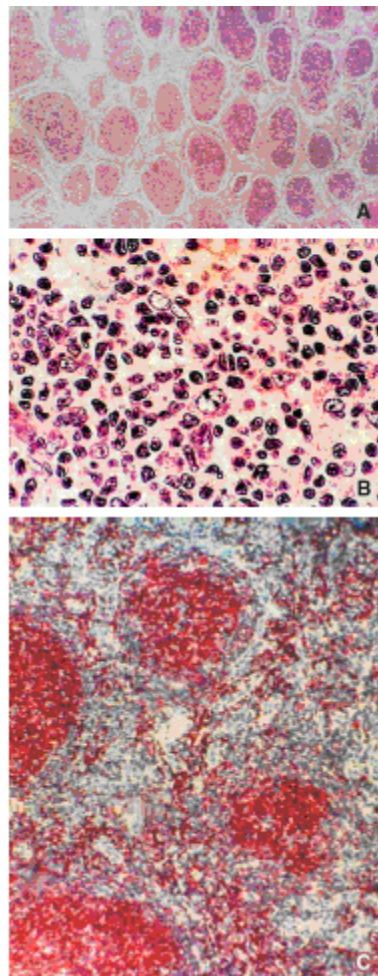
Ces lymphomes sont *en général incurables avec les traitements actuels*.

Ce type de lymphome *peut évoluer dans 20 à 25% des cas vers une forme histologique agressive de type LDGB [76]*.

Il est possible que dans notre étude, du fait d'un délai de consultation relativement long, une partie des LDGB retrouvés soit des lymphomes initialement folliculaires mais transformés.

Figure 44. Lymphome folliculaire.

- 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 en immunohistochimie pour être mis en évidence (hémalum-éosine).**
- B. L'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).**
- C. Immunoréactivité des cellules lymphomateuses avec l'anticorps anti-BCL-2. Coupe à congélation avec révélation en technique APAAP (phosphatase alcaline).**



Russano de Paiva 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.

b) LYMPHOMES DE TYPE MALT : [16]

Le concept de lymphome de type MALT a été proposé et développé par Isaacson et Wright en 1983. Des arguments morphologiques, phénotypiques et moléculaires sont en faveur du *développement de ces lymphomes à partir de la zone marginale des follicules lymphoïdes associés aux muqueuses*.

D'écrit à l'origine dans le tube digestif (principalement l'estomac), le concept de lymphome de type MALT a été ultérieurement étendu à d'autres sites extra ganglionnaires : les glandes salivaires, la thyroïde mais aussi les bronches, les annexes oculaires, peau sein...

Ces lymphomes sont souvent observés *dans des organes normalement dépourvus de tissu lymphoïde*. Celui-ci se développe dans des conditions pathologiques d'origine auto-immune (*Syndrome de Gougerot-Sjögren ou thyroïdite de Hashimoto*) [77], infectieuse bactérienne (gastrite à *Helicobacter pylori*) ou virale (virus de l'hépatite C) [78].

Morphologie :

3 faits morphologiques caractérisent ces lymphomes :

- Une prolifération lymphomateuse constituée de cellules d'allure centrocytique « *centrocyte-like* », comparable à celles observées dans la zone marginale des follicules lymphoïdes.
- Des *lésions lympho-épithéliales* définies par la présence de nids de cellules lymphomateuses dans l'épithélium, responsables d'une destruction des structures épithéliales (**figure 45A**).
- La présence de follicules lymphoïdes hyperplasiques, souvent colonisés par les cellules lymphomateuses.

Immunophénotype :

Les cellules lymphomateuses expriment les antigènes B CD19, CD20, CD22, CD79a et des Ig de surface.

En revanche les antigènes CD5, CD10 et CD23 sont absents.

Le marquage avec un anticorps anti cytokératine met en évidence une image lympho épithéliale caractéristique (**figure 45B**).

Clinique :

Il s'agit de lymphomes de l'adulte, avec une légère prédominance féminine.

La majorité des patients se présente avec une maladie localisée : stade I (localisée au viscère) ou II (avec extension aux ganglions régionaux).

La dissémination intervient dans 30% des cas, souvent dans d'autres sites extra ganglionnaires, après un long intervalle libre.

La transformation en un lymphome de haut grade est possible.

Pronostic :

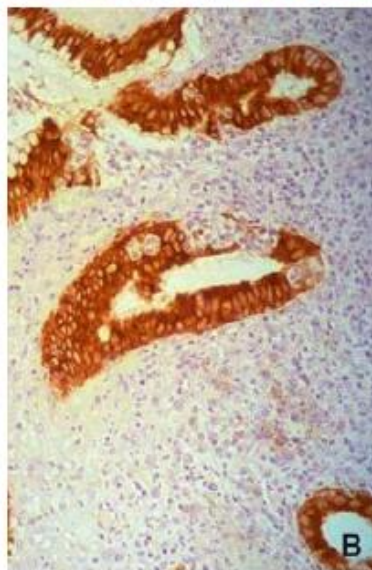
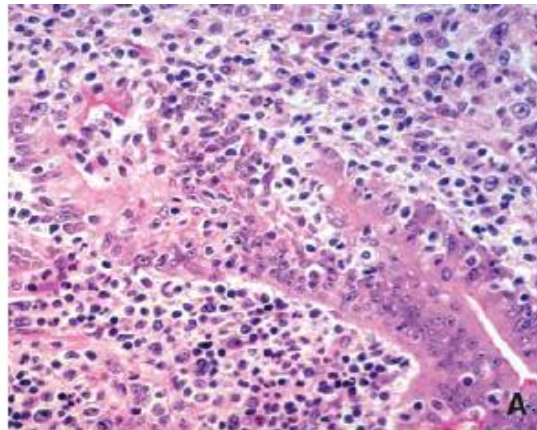
Les tumeurs localisées sont curables par un *traitement local* (chirurgie avec ou sans traitement complémentaire).

Figure 45. Lymphome de type MALT.

A. Aspect caractéristique d'un lymphome de type MALT gastrique.

Les glandes sont pénétrées et détruites par les cellules lymphomateuses (Image lymphoépithéliale). Ces cellules sont de petite taille (Centrocyte-like).

B. Marquage avec un anticorps anti-cytokératine. Images lymphoépithéliales.



Russano de Paiva 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.

c) LYMPHOMES LYMPHOCYTIQUES : [18]

Ce sont des *variants non leucémisés de la leucémie lymphoïde chronique*, ils représentent environ 8% des LMNH.

Le lymphome lymphocytaire est caractérisé par une prolifération de petits lymphocytes B matures CD5+, CD10-.

La maladie survient autour de 60ans, l'atteinte est souvent disséminée sur le plan ganglionnaire avec occasionnellement une extension au niveau de l'anneau de Waldeyer. L'envahissement médullaire est quasi-constant.

L'évolution est généralement lente, au-delà de 15 ans, avec un risque de transformation en lymphome à grandes cellules.

Dans notre étude, nous avons retrouvé 2 cas de lymphomes lymphocytaires et 1 cas où le diagnostic différentiel entre lymphome lymphocytaire et LLC n'a pas pu être fait.

d) LYMPHOME DU MANTEAU : [18]

Ils représentent environ 6% des LMNH.

L'architecture tumorale correspond à une prolifération diffuse ou nodulaire faite de cellules de petite taille à noyaux clivés qui expriment outre le phénotype B, le CD5 et le CD 43 avec négativité du CD10 et du CD23.

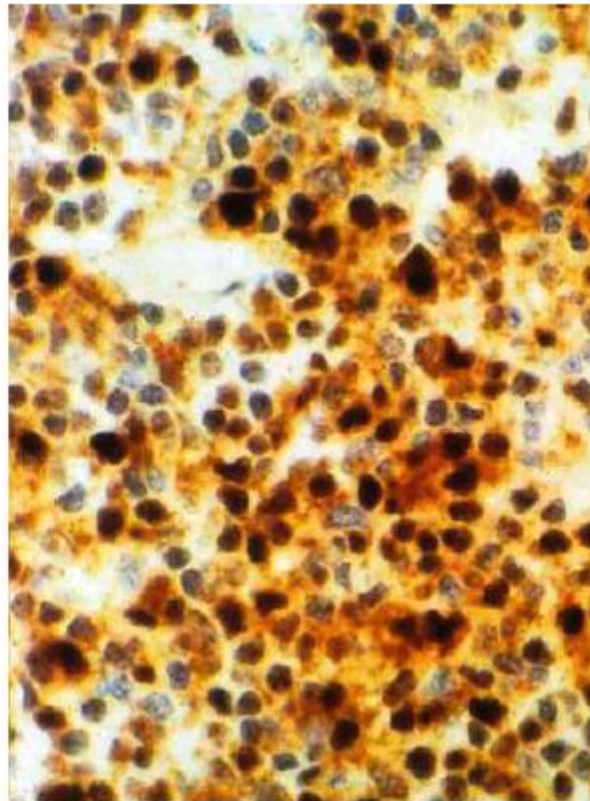
Il existe une translocation récurrente t(11,14) responsable d'une hyperactivité du gène BCL1 codant pour *la cycline D1*, souvent nécessaire au diagnostic (**Figure 46**).

La maladie survient généralement après 40ans, l'atteinte est souvent disséminée ganglionnaire et extraganglionnaire, avec une extension fréquente au niveau de l'anneau de Waldeyer, du tube digestif et de la moelle osseuse.

L'évolution est différente des lymphomes indolents avec des pronostics habituellement plus péjoratifs, les réponses prolongées étant rares, les rechutes fréquentes, et une survie à 10 ans généralement inférieure à 20%.

Dans notre étude, nous avons retrouvé 1 cas de lymphome du manteau localisé au cavum.

Figure 46. Lymphome du manteau : expression anormale de la cycline D1 (protéine BCL-1) par les cellules lymphomateuses. Les cellules négatives correspondent à des éléments lymphoïdes résiduels non néoplasiques (immunomarquage par l'anticorps anti-cycline D1).



Russano de Paiva 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.

3. Plasmocytome extraosseux [6] :

Le plasmocytome extra médullaire correspond à une *prolifération plasmocytaire clonale extra médullaire sans signe de myélome multiple* (biopsie ostéo médullaire normale, normo calcémie, pas d'anémie, pas d'insuffisance rénale).

La réalisation d'un bilan complémentaire est indispensable en permettant de différencier d'une part les formes isolées des formes systémiques (myélome multiple), les formes extra osseuses des formes osseuses.

Localisation :

80% des plasmocytomes extra médullaires siègent au niveau de la tête et du cou.

Les sites préférentiels sont les cavités nasales (28%), les sinus para nasaux (22%) et le nasopharynx (22%).

Des localisations laryngées et oro pharyngées (au niveau des amygdales notamment) ainsi que des localisations aux glandes salivaires et à la thyroïde ont été signalées.

Aspect Macroscopique :

Macroscopiquement, la lésion se présente sous la forme d'une *tumeur polypoïde ou d'une masse rubanée, molle, grise ou rougeâtre* de 2 à 5cm de grand axe qui respecte le plus souvent la muqueuse.

Histologie :

Histologiquement, les plasmocytomes se présentent comme une prolifération tumorale dense, diffuse, constituée de cellules relativement monomorphes.

Immuno histochimie :

Dans les formes différenciées, on peut se contenter de 5 anticorps : CD138+, CD45+ou-, AE1/AE3- pour confirmer la nature plasmocytaire, kappa et lambda pour confirmer la monoclonalité.

B. Lymphomes de phénotype T : [16]

1. Lymphomes de phénotype T périphérique sans autre spécification :

En se fondant sur la morphologie, la classification de Kiel distinguait plusieurs sous types de lymphomes T « pléomorphes ».

En pratique, de nombreux pathologistes ont estimé qu'il était difficile d'identifier de façon reproductible ces différents types.

De ce fait, dans la classification OMS ils ont été regroupés en une seule catégorie : « les lymphomes T périphériques sans spécification ». *Sous ce terme sont peut être regroupées des entités différentes.*

Morphologie :

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

Immuphénotype :

Ces tumeurs expriment plusieurs antigènes T (CD2, CD3, CD5, CD7), mais il n'est pas rare qu'un ou plusieurs antigène(s) T soit (-ent) absent(s) « trou phénotypique ».

Le phénotype CD4 est plus fréquent que CD8.

Génotype :

Le caryotype de ces tumeurs est assez complexe mais sans anomalie dominante.

Clinique :

Les lymphomes T périphériques sont plus *fréquents en Asie et en Amérique du sud qu'en Europe et aux Etats-Unis* où ils représentent moins de 20% des LMNH.

Les rechutes sont plus fréquentes que dans les lymphomes B de même grade.

Dans notre étude, nous avons retrouvé 9 cas de lymphomes T périphériques sans autres spécification.

2. Lymphomes T/NK de type sinonasal [16] :

La majorité de ces tumeurs correspond à l'ancien « *granulome malin centro-facial* ». À la suite de la réunion de travail organisée par l'université de Hong Kong et la Society for Hematopathology en 1995, il a été décidé d'individualiser ces tumeurs sous le nom de « lymphome nasal (ou de type nasal) de phénotype NK/T ».

Morphologie :

Il s'agit de proliférations d'architecture diffuse ayant une nette tendance à infiltrer et à détruire la paroi des vaisseaux « *lymphome angiocentrique et angiodestructeur* ».

Cette tendance rend compte de la *nécrose* qui accompagne souvent ces tumeurs. L'aspect cytologique est très variable (cellules de petite taille ou au contraire anaplasique), mais les noyaux sont souvent très irréguliers.

Des cellules inflammatoires (lymphocytes, plasmocytes, éosinophiles) sont couramment observées et par leur abondance peuvent simuler un processus inflammatoire **(figure 47B)**.

Immunophénotype :

Dans la majorité des cas, les cellules tumorales sont de phénotype NK (CD2+, CD56+). L'antigène CD3 n'est pas présent à la surface mais peut être détecté dans le cytoplasme. Les autres marqueurs T (CD4, CD5, CD8) et NK (CD16, CD57) sont en général absents.

Génotype :

Les gènes qui codent les récepteurs T et les chaînes lourdes ne sont pas réarrangées. *Dans la majorité des cas, les cellules tumorales sont infectées de façon latente par l'EBV (figure 47B).* On n'observe pas d'anomalies cytogénétiques récurrentes.

Clinique :

Les lymphomes de ce type se rencontrent essentiellement en Asie, mais s'observe également en Occident.

Il s'agit souvent d'adulte et les hommes sont plus touchés que les femmes.

En dehors du nez d'autres localisations sont possibles (peau, nasopharynx, testicules...).

Dans les localisations nasales, la prolifération tumorale est très destructrice et, au cours de l'évolution d'autres localisations extra ganglionnaires peuvent apparaître.

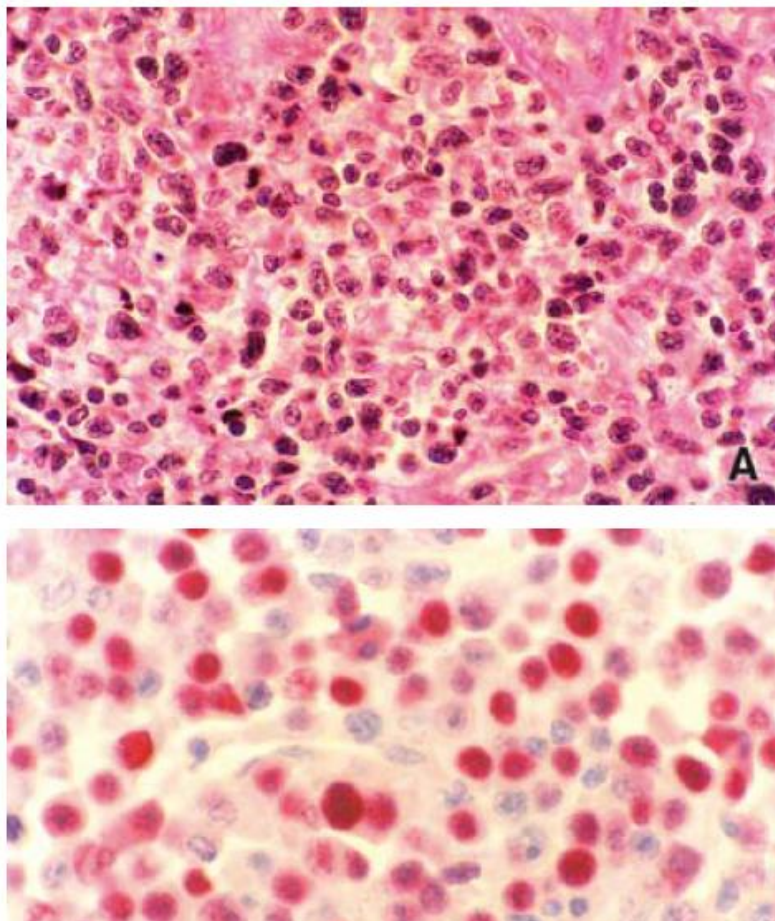
Il s'agit souvent de tumeurs agressives et certaines formes sont difficiles à différencier des leucémies à cellules NK.

Un syndrome d'activation macrophagique est une complication redoutée qui survient dans 8 à 12% des cas [6].

Dans notre étude, nous avons retrouvé 2 cas de lymphomes T/NK de type sino nasal.

Figure 47. Lymphome NK/T de type sinonasal.

- 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 angiocentrisme, responsable de nécrose (coloration par l'hémalun-éosine).**
- B. Hybritation insitu avec les sondes virus Epstein-Barr EBER.**



Russano de Paiva 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.

VII. FORMES ANATOMO-CLINIQUES :

A. PARTICULARITES SELON LE SIEGE :

1. L'anneau de Waldeyer : [19, 29, 31 et 79_81]

Fréquence :

L'espace muqueux pharyngé est riche en tissu lymphoïde et est sans surprise, au niveau de la tête et du cou, le site le plus fréquent d'atteinte extra ganglionnaire par les LMNH **[29]**.

Plus de la moitié des atteintes extra ganglionnaires de la tête et du cou par les LMNH surviennent au niveau de l'anneau de Waldeyer **[29]**.

Il est le deuxième site le plus fréquent d'atteinte extra ganglionnaire par les LMNH après le tube digestif **[29]**.

5 à 10% des LMNH sont des LMNH primitifs de l'anneau Waldeyer **[79]**.

L'anneau de Waldeyer comprend les amygdales palatines, les végétations adénoïdes et les formations lymphoïdes de la base de langue, qui sont touchés dans cet ordre de fréquence décroissante **[29]**.

Les amygdales palatines sont concernées dans plus de la moitié des cas de LMNH de l'anneau de Waldeyer **[79]**.

Âge et sexe :

Les patients atteints sont le plus souvent des adultes de plus de 50 ans et les hommes sont plus touchés que les femmes **[31, 79 et 80]**.

Particularités évolutives :

Une des caractéristiques notable dans les lymphomes de l'anneau de Waldeyer est leur tendance à présenter une atteinte gastrique associée **[29]**.

Une atteinte gastro-intestinale est retrouvée chez 10% des patients atteints d'un LMNH primitif de l'anneau de Waldeyer. Ainsi, le bilan d'extension de ces malades doit comprendre systématiquement une FOGD **[29]**.

Dans une grande étude randomisée, 30 à 35% des patients traités pour un LMNH de l'anneau de Waldeyer ont présenté une rechute au niveau gastro-intestinal **[81]**.

Par ailleurs, il est à noter que, 1/3 des patients présentant une atteinte ganglionnaire cervicale de LMNH ont une atteinte, parfois occulte, de l'anneau de Waldeyer **[29]**.

Types histologiques :

Les LMNH de l'anneau de Waldeyer sont le plus souvent de phénotype B (dans 80 à 90% des cas) **[82 et 83]**.

Le type histologique le plus fréquemment retrouvé est le LBDGB (dans 70% à 80% des cas) **[82_85]**.

Les patients atteints de LBDGC de l'anneau de Waldeyer (en comparaison avec les cas de LBDGC ganglionnaires) se présentent plus souvent avec un stade localisé de la maladie, sans B symptômes, sans infiltration de la moelle, avec des taux de LDH normaux et des index IPI faible à faible- intermédiaire **[85]**.

D'autres types histologiques de LMNH peuvent atteindre l'anneau de Waldeyer, bien qu'ils soient beaucoup plus rares à ce niveau que le LBDGC **[19]**.

Dans une étude récente de Solomites et al **[82]**, les autres types histologiques qui touchent l'anneau de Waldeyer sont :

- Les lymphomes de type MALT (15% des cas).
- Les lymphomes de phénotype T périphériques (8% des cas).
- Les lymphomes folliculaires (6% des cas).
- Les lymphomes du manteau (3% des cas).

L'anneau de Waldeyer étant considéré comme un site de tissu lymphoïde associé aux muqueuses, on aurait pu s'attendre à avoir une fréquence plus élevée de lymphomes de type MALT à ce niveau **[86]**.

Cependant, il est possible que de nombreux LBDGC diagnostiqués à ce niveau soient en fait des lymphomes initialement de type MALT ayant subi une transformation agressive en LBDGC **[86]**.

Pour les lymphomes de phénotype T périphériques, les lymphomes folliculaires et les lymphomes du manteau, la localisation à l'anneau de Waldeyer constitue souvent au moment du diagnostic un simple site de diffusion de la maladie, déjà disséminée **[82]**.

2. Fosses nasales et sinus: [6, 19, 29 et 87_91]

Dans le passé, l'expérience clinique et anatomopathologique limitée de ces lésions a créé une controverse concernant leur classification, leur histoire naturelle et le mode de leur prise en charge **[19]**.

Historiquement, une nomenclature ambiguë a été appliquée aux différentes lésions au niveau de cette région **[19]**.

On parlait de réticulose polymorphe, de pseudolymphome et de granulome malin centro-facial. Dans les quatre dernières décennies, il est apparu que ces lésions sont en réalité des lymphomes du tractus sinonasal, rendant obsolète les anciennes nomenclatures utilisées **[19]**.

Fréquence :

Les lymphomes des fosses nasales et des sinus sont relativement rares et représentent moins de 1% des tumeurs malignes de la tête et du cou **[29]**.

Les lymphomes des fosses nasales, des cavités sinusales et du nasopharynx sont rares et représentent moins de 5% de tous les lymphomes extra ganglionnaires **[87]**.

Les lymphomes représentent environ 14% des cancers naso sinusiens **[6]**.

Localisations :

Les localisations sont, par ordre de fréquence décroissante **[88]** :

- Les fosses nasales.
- Les sinus maxillaires.
- Les sinus ethmoïdaux.
- Les sinus sphénoïdaux et frontaux

Types histologiques :

2 sous-groupes de LMNH sont reconnus à ce niveau **[29]** :

- Les lymphomes de phénotype B.
- Les lymphomes de phénotype NK/T.

Dans les pays occidentaux, la plupart des lymphomes de cette région anatomique sont des LDGB. Ces tumeurs sont plus fréquentes chez les personnes âgées et sont localisées au niveau des sinus para nasaux **[89_91]**.

A l'inverse, en Asie et en Amérique du sud, les lymphomes de phénotype T ou NK sont plus fréquents et les patients sont plus jeunes avec des tumeurs localisées au niveau des fosses nasales **[89_91]**.

Par ailleurs, les fosses nasales et les sinus représentent à eux seuls le lieu de survenue de la moitié des cas de plasmocytomes extra-médullaires **[6]**.

Les autres types histologiques que l'on peut rencontrer à ce niveau sont les lymphomes de type MALT et les lymphomes de Burkitt **[19]**.

Dans notre étude, nous avons retrouvé 9 cas de LMNH localisés aux fosses nasales et sinus. Avec :

- 4 cas des LDGB.
- 3 cas des lymphomes de type NK/T sino nasal.
- 1 cas de plasmocytome.
- 1 cas où le diagnostic différentiel entre Lymphome de type T et mélanome n'a pas pu être fait.

Globalement, la plupart des patients atteints de lymphome sino-nasal présentent une atteinte localisée de la maladie : stade I ou II **[29]**.

Dans notre étude, 2 patients atteints de lymphome sino nasaux étaient bien documentés. Ils avaient tous deux une atteinte stade I.

3. Glandes salivaires: [6, 19, 92_102]

Fréquence:

Les lymphomes primitifs des glandes salivaires sont rares. Ils représentent 2 à 5% de l'ensemble des tumeurs des glandes salivaires, 10% des lymphomes de la tête et du cou **[92]**.

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 **[92]**.

Dans notre étude, 7 patients sont atteints de LMNH des glandes salivaires.

Dans 6 cas, l'atteinte concerne la glande parotide, dans le cas restant il s'agit d'une atteinte de la glande sous maxillaire.

Âge et sexe :

Les patients atteints de lymphomes des glandes salivaires sont le plus souvent d'âge adulte et du fait de l'association fréquente à des maladies auto-immunes, la prédominance féminine est marquée **[92]**.

Dans notre étude, les patients atteints de lymphomes des glandes salivaires étaient tous de sexe masculin.

Associations pathologiques :

En effet, l'incidence des lymphomes des glandes salivaires est plus élevée chez les patients atteints de la maladie de Gougerot-Sjögren **[92]**.

20% des patients atteints de lymphome des glandes salivaires ont des signes cliniques ou biologiques de maladie de Gougerot-Sjögren **[93]** et dans certaines séries, le risque chez une femme atteinte de la maladie de Gougerot-Sjögren de développer un LMNH est 40 fois plus élevé que dans la population normale **[94]**.

Les lymphomes des glandes salivaires sont aussi dans de rares cas associés aux tumeurs de Wharton, avec environ 20 cas rapportés dans la littérature **[95]**.

L'association avec l'infection par le virus de l'hépatite C est également rapportée **[92]**.

Types histologiques :

Les lymphomes primitifs des glandes salivaires sont essentiellement représentés par les lymphomes de type MALT et les LBDGC issue de la transformation des premiers **[19]**.

Tous les patients atteints de syndrome de Gougerot présenteront des lésions de MESA (sialadénite myoépithéliale) **[6]**, une lésion lymphoépithéliale bénigne mais qui constitue un précurseur de LMNH à ce niveau. La séquence MESA-MALT-LBDGC est aujourd'hui reconnue **[93]**.

Tous les lymphomes des glandes salivaires ne sont pas réellement extra ganglionnaires. La parotide est intimement liée à de nombreux ganglions au contact et intra parenchymateux **[96]**.

Ces ganglions peuvent être remplacés par des lymphomes ganglionnaires qui remplaceront secondairement le parenchyme parotidien **[96]**.

Ces lymphomes sont essentiellement représentés par des lymphomes B de bas grade, le plus souvent de type folliculaire, plus rarement de type lymphocytaire **[97 et 98]**.

Ils représentent le plus souvent l'extension d'un lymphome systémique et s'observent chez des patients sans contexte de syndrome de Gougerot-Sjögren **[6]**.

Les lymphomes T primitifs des glandes salivaires sont exceptionnels : des lymphomes NK/T de type nasal ont été rapportés chez des patients orientaux **[99 et 100]**.

Profil évolutif et pronostic :

2 situations cliniques peuvent être individualisées :

- La maladie est diffuse avec des localisations ganglionnaires généralisées.

Le lymphome parotidien n'est en fait qu'un site de diffusion de la maladie et d'autres localisations du lymphome sont retrouvées. Il s'agit de la situation la plus fréquente **[94]**.

L'atteinte parotidienne dans les atteintes généralisées est souvent bilatérale. Il peut s'agir d'une masse solitaire ou bien de plusieurs masses multifocales unilatérales ou bilatérales mimant ainsi soit des métastases ganglionnaires intra parotidiennes soit une petite tumeur parotidienne primitive **[94]**.

Ces lymphomes sont essentiellement représentés par des lymphomes B de bas grade, le plus souvent de type folliculaire, plus rarement de type lymphocytaire **[97 et 98]**.

Ils se développent à partir des nombreux ganglions au contact et intra parenchymateux **[6]**.

Ils s'observent chez des patients sans contexte de syndrome de Gougerot-Sjögren **[6]**.

- L'atteinte de la parotide par le lymphome est une atteinte primitive :

Les lymphomes parotidiens primitifs sont beaucoup plus rares et sont le plus souvent de type MALT et l'atteinte est le plus souvent unilatérale **[94]**.

Ils se développent sur du tissu lymphoïde acquis dans le cadre d'une lésion lympho épithéliale bénigne de la maladie de Gougerot-Sjögren : la sialadénite myoépithéliale (MESA) **[6]**.

L'évolution clinique est lente localisée à la glande parfois pendant des années **[6]**.

Ces lymphomes peuvent subir une transformation agressive en LBDGC **[19]**.

3 critères ont été définis pour affirmer que l'atteinte des glandes salivaires est primitive et non un site d'extension de la maladie : **[101]**

- L'atteinte de la glande constitue la première manifestation de la maladie.
- Histologiquement, l'atteinte concerne le parenchyme glandulaire et non les nodules adjacents.
- L'infiltration lymphoïde est maligne à ce niveau.

Les lymphomes primitifs parotidiens se présentent habituellement comme une infiltration diffuse de la glande mimant un carcinome parotidien de haut grade **[94]**.

Les lymphomes primitifs des glandes salivaires ont un meilleur pronostic comparé aux autres localisations de LMNH **[102]**.

Dans notre étude, 2 patients atteints de lymphome des glandes salivaires étaient bien documentés. Le premier avait une atteinte stade II et le deuxième une atteinte stade III.

4. LMNH de la Thyroïde : [19, 47_50, 70, 101 et 103_110]

Fréquence :

Les lymphomes thyroïdiens primitifs sont rares et représentent 4 à 5% de l'ensemble des tumeurs malignes de la thyroïde **[103]** et moins de 5% des lymphomes extra ganglionnaires **[48-50]**.

Dans notre étude, nous avons retrouvé 2 cas de LMNH thyroïdien : 1 cas de lymphome de type MALT de bas grade et un cas de LMNH de type Burkitt.

Âge et sexe :

Les femmes sont plus touchées que les hommes avec un sex ratio de 1H/3F. Ce ratio reflète la forte association des lymphomes thyroïdiens et de la thyroïdite de Hashimoto qui elle aussi atteint le plus souvent les femmes **[103 et 104]**.

Typiquement, il s'agit de femmes âgées de 70 à 80 ans **[101]**.

Dans notre étude, 2 lymphomes thyroïdiens ont été rapportés. Il s'agissait de 2 femmes.

Le risque relatif de développer un lymphome de la glande thyroïde chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto est estimé, de 67 à 80 fois supérieur, à celui d'une population normale **[103 et 105]**.

Par ailleurs, environ 80% des lymphomes thyroïdiens sont associés à une thyroïdite de Hashimoto **[101]**.

Types histologiques :

Comme au niveau des glandes salivaires les LBDGC et les lymphomes de type MALT sont les plus fréquents **[106]**.

Les lymphomes de type MALT représentent 6 à 27% des lymphomes à ce niveau **[70]**.

Le LBDGC est le type histologique le plus fréquent à ce niveau **[103, 104 et 107]**. Dans une étude récente, 72% des patients avec un lymphome thyroïdien de stade localisé étaient des LBDGC **[105]**.

Dans certains cas, ces LBDGC sont probablement issue d'une transformation d'un lymphome de type MALT **[19]**.

Les LBDGC sont plus agressifs et sont dans 60% des cas diagnostiqués à un stade disséminé de la maladie **[70]**.

Il est à noter que des lymphomes ganglionnaires peuvent diffuser à la glande thyroïde **[103]**.

Ainsi, des patients atteints de lymphomes ganglionnaires, avec une atteinte ganglionnaire cervicale localisée (stade I ou II) peuvent se présenter avec une masse thyroïdienne représentant un site de diffusion de la maladie à partir des ganglions cervicaux initialement atteints **[108]**.

Dans une étude réalisée dans le service d'hématopathologie du centre anti-cancer « Anderson » à Houston aux Etats-Unis, 20% des patients atteints de lymphome thyroïdien localisé étaient des lymphomes de type systémiques, dans la plupart des cas il s'agissait de lymphomes folliculaires, et plus rarement de lymphomes lymphocytiques, de lymphomes lymphoblastiques de phénotype T ou encore de lymphomes de Burkitt **[108]**.

La plupart de ces patients étaient stade II avec des preuves histologiques ou radiologiques d'adénopathies **[19]**.

Cytoponction : **[49 et 109]**

La cyto-ponction à l'aiguille fine est devenue une procédure de choix pour étudier les masses thyroïdiennes dans plusieurs établissements.

Cependant cette technique d'étude a donné des résultats insuffisants dans le diagnostic des lymphomes.

Elle est très utile pour orienter le diagnostic, mais une biopsie chirurgicale est presque toujours nécessaire pour confirmer et préciser le diagnostic.

Il est souvent difficile de distinguer l'infiltration lymphoïde de la thyroïdite de Hashimoto des lymphomes de bas grade de type MALT.

Macroscopie : **[48]**

La tumeur est molle ou ferme, lobulée, multi nodulaire ou diffuse, solide parfois kystique, avec fréquemment des foyers hémorragiques et nécrotiques, présentant un aspect de « chair de poisson ».

La lésion est habituellement bien limitée mais non encapsulée, pouvant envahir le tissu périthyroïdien dans 50 à 60% des cas.

Pronostic :

Le pronostic global des lymphomes thyroïdiens est globalement favorable, avec une survie à 10 ans de plus de 80% dans les formes localisées **[110]**.

Le lymphome malin thyroïdien est une tumeur rare, mais qu'il faut évoquer devant toute augmentation rapide du volume de la thyroïde, a fortiori en cas de thyroïdite de Hashimoto préexistante **[47]**.

Le lymphome thyroïdien étant une tumeur hautement curable, il est important d'en faire le diagnostic et de proposer le traitement adéquat **[47]**.

Dans la mesure du possible, il est important d'en faire le diagnostic avant ou pendant l'intervention pour éviter la thyroïdectomie **[47]**.

5. LMNH du Larynx : [44 et 111_113]

Fréquence :

L'atteinte lymphomateuse primaire laryngée est rare et de diagnostic difficile, elle représente moins de 1% des cancers laryngés. Moins de 100 cas de LMNH primitifs laryngés ont été rapportés dans la littérature **[111]**.

Dans notre étude, nous avons rapporté 4 cas de LMNH du Larynx. Ces cas n'étant pas suffisamment documentés, nous ne pouvons affirmer que le Larynx est le site de l'atteinte primitive de la maladie.

Types histologiques :

Les lymphomes laryngés sont le plus souvent de type MALT **[111]**. Les autres types histologiques pouvant être rencontrés à ce niveau sont : les plasmocytomes extra-médullaires et les lymphomes diffus à grandes cellules de type B **[112]**.

Les lymphomes T/NK peuvent également intéresser le larynx, mais la plupart des cas représentent une extension d'une lésion de la partie supérieure des voies respiratoires **[113]**.

Dans notre série les types histologiques retrouvés étaient les suivants : 1 cas de LDGB, 1 cas de lymphome de phénotype T à grandes cellules, 1 cas de lymphome Burkitt like, 1 cas où l'histologie était incertaine et ne pouvait distinguer entre LMNH et processus carcinomateux. (Graphique)

Localisation et profil évolutif :

Les lymphomes du larynx impliquent le plus souvent la région supra glottique, en particulier l'épiglotte et les replis ary-épiglottiques. Les régions glottique ou sous-glottique sont plus rarement intéressées **[111]**.

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 **[111]**.

L'examen du Larynx chez un de nos patient atteint de LMNH a montré un processus tumoral blanc nacré de siège sus-glottique occupant la partie à cheval entre la vallécule gauche et la zone des trois replis et étendu à la zone épiglottique pour recouvrir toute la lumière du sinus piriforme sans l'envahir. Les mobilités cordales et arythénoïdiennes étaient conservées.

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 **[111]**.

Dans notre étude, le **cas clinique numéro 2**, le patient présentait une localisation laryngée de LMNH. Une extension vers le haut à l'hypo pharynx ainsi qu'au naso pharynx a été noté à la TDM.

L'infiltration de la tumeur en profondeur vers le cartilage ou le muscle reste possible, de même que l'association avec des adénopathies cervicales **[111]**.

Pronostic :

Malgré le caractère exceptionnel de la localisation des LMNH au niveau laryngé, il s'agit d'un diagnostic à évoquer systématiquement du fait de son bon pronostic, au prix d'un traitement simple et bien toléré **[44]**.

Une tumeur laryngée, sous muqueuse, centrée au niveau sus glottique doit faire évoquer la possibilité d'un lymphome **[111]**.

6. LMNH de la cavité buccale : [6 et 114_119]

L'atteinte primitive localisée au niveau de la cavité buccale (le palais, les gencives, la langue, le plancher de la bouche, la muqueuse jugale et les lèvres) est rare **[114]**.

Elle représente environ 2% des atteintes lymphomateuses extra ganglionnaires **[114]**.

Chez les patients immunocompétents tous les âges peuvent être touchés, cependant la plupart des patients sont d'âge moyen à âgé, avec une prédominance masculine de l'atteinte **[114]**.

Dans le groupe de patients VIH positifs, il s'agit majoritairement de sujet de sexe masculin avec un âge moyen plus jeune et le pronostic est plus mauvais que pour la population générale **[114]**.

Chez les patients immunocompétents, le type histologique le plus fréquent est le LDGB, cependant des lymphomes de type MALT, les lymphomes de Burkitt, des lymphomes lymphoblastiques, des lymphomes de type T ou encore des lymphomes anaplasiques peuvent également se rencontrer **[115]**.

Par ailleurs, la cavité buccale est le siège de prédilection d'une forme rare de LMNH, le lymphome plasmoblastique **[6]**.

Ce lymphome agressif décrit pour la première fois en 1997, est considéré comme une entité particulière parmi les lymphomes B dans la nouvelle classification OMS 2008 **[116, 117 et 118]**.

Il s'observe essentiellement chez les hommes VIH positifs mais peut se rencontrer dans d'autres situations d'immunosuppression **[116, 117 et 118]**.

Le site préférentiel est représenté par les gencives, le plancher de la bouche et le palais avec une atteinte abdominale associée dans presque un cas sur deux **[116, 117 et 118]**.

Les lymphomes doivent faire parti du diagnostic différentiel de toutes les lésions observés au niveau de la cavité buccale **[119]**.

En connaissant les caractéristiques des lymphomes de la cavité buccale, les ORL peuvent jouer un rôle important en détectant précocement ce type de lésion **[119]**.

Dans notre étude nous rapportons 6 cas de lymphomes de la cavité buccale. Ces lymphomes siégeaient :

- Dans 3 cas au niveau du palais.
- Dans 1 cas au niveau des gencives.
- Dans 1 cas au niveau de la muqueuse jugale.
- Dans 1 cas au niveau de la lèvre.

Il s'agissait de :

- 2 cas de plasmocytome.
- 2 cas de LMNH de phénotype T.
- 1 cas de LBDGC.
- 1 cas de LMNH sans autre indication.

7. LMNH de la mandibule : [29, 42, 43, 120 et 121]

Les lymphomes primitifs mandibulaires sont très rares, seulement une centaine de cas est décrite dans la littérature **[43]**.

Cette affection survient à tout âge de 2 à 78 ans, avec un pic de fréquence se situant vers l'âge de 46 ans **[43, 120 et 121]**.

Il existe une légère prédominance masculine, le rapport H/F est de 1,9 **[43]**.

La localisation la plus fréquente est la branche horizontale dans 50% des cas, mais le lymphome peut siéger à n'importe quel niveau de la mandibule **[43]**.

La biopsie osseuse doit être profonde et ramener suffisamment de matériel **[42]**.

L'étude immuno-histo-chimique permet d'une part de retenir l'origine lymphoïde de la prolifération cellulaire et d'éliminer les sarcomes osseux primitifs et les métastases en montrant l'expression des marqueurs lymphoïdes **[43]**.

Les LMNH osseux primitifs sont dominés par les LDGB **[43]**.

Le lymphome de Burkitt endémique africain est un lymphome de haut grade de phénotype B qui atteint la mandibule dans plus de 50% des cas **[29]**.

Il s'agit d'une tumeur qui évolue très rapidement **[29]**.

Avant le développement des chimiothérapies agressives les enfants atteints de Burkitt mourraient très vite **[29]**.

Cette tumeur est la plus fréquente des tumeurs chez les enfants en Afrique et est fortement associée à l'EBV **[29]**.

Dans notre étude, nous avons noté 4 cas d'atteintes mandibulaires. Il s'agissait de 3 LBDGC et de 1 lymphome de Burkitt.

Le lymphome de Burkitt concernait un petit garçon de 4 ans.

Les LBDGC concernaient des hommes ayant un âge moyen de 44 ans.

B. PARTICULARITES SELON LE TERRAIN :

1. LMNH de l'enfant : [122]

Les lymphomes sont au second rang des tumeurs solides de l'enfant

15% d'entre eux sont localisés au niveau de la tête et du cou où, en dehors des ganglions, l'atteinte de l'anneau de Waldeyer prédomine nettement.

Ils sont rares avant 2 ans et l'âge moyen est d'environ 8ans.

Il s'agit uniquement de lymphomes agressifs avec architecture diffuse de la prolifération :

- de type Burkitt de phénotype B (60%)
- lymphoblastique (25%)
- anaplasique (phénotype T).

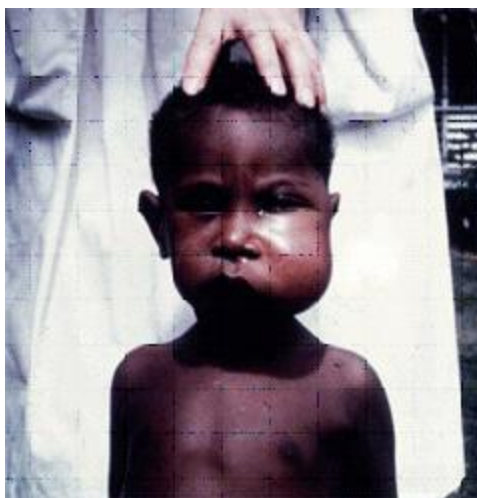
Les lymphomes de Burkitt sont ceux qui intéressent avant tout les VADS.

Dans notre étude, 3 cas de LMNH ont été retrouvés chez des enfants de 4, 8 et 12 ans. Il s'agissait de deux lymphomes de Burkitt et d'un lymphome lymphoblastique.

Le bilan doit être fait très rapidement en incluant systématiquement ponction lombaire et myélogramme en raison de la fréquence des envahissements méningés et médullaires.

Une attention particulière doit être portée au bilan rénal et à l'uricémie (syndrome de lyse qui peut exister spontanément au diagnostic ou être provoqué par le traitement).

Figure 48. Lymphome de Burkitt endémique chez un enfant africain.



Crédits : Herbert Gilles

2. LMNH du sujet VIH+ [28, 123_129]

Le risque relatif de lymphome non hodgkinien est 60 à 200 supérieur chez le sujet VIH+ comparé générale **[123]**.

Près de 15% des patients atteints du SIDA développent un lymphome. A tel point que les LMNH de type B sont devenue un critère présumé d'infection par le VIH **[124]**. Les LMNH constituent la 2^{ème} pathologie maligne chez les sujets VIH+ **[125]**.

La localisation extraganglionnaire prédominante est cérébrale et l'atteinte des VADS n'est pas particulièrement plus fréquente **[126]**.

Cependant, au niveau de la sphère ORL, les lymphomes de la cavité buccale ont une prédilection pour les sujets VIH+ **[127]**.

Les lymphomes des sujets VIH+ comprennent :

- Des lymphomes survenant également chez l'immunocompétant. Ce sont majoritairement des lymphomes de hauts grades de phénotype B tel que les lymphomes de Burkitt ou encore les LDGB.
- Des lymphomes survenant plus spécialement chez les sujets VIH+. Il s'agit de deux entités rares : Les lymphomes des séreuses et le lymphome plasmoblastique de la cavité orale **[127]**.

Le lymphome plasmoblastique est un type distinct de lymphome B diffus à grandes cellules touchant particulièrement la cavité orale des sujets infectés par le VIH **[116]**. Il représente 2,6% des lymphomes liés au VIH **[128]**.

Chez un patient sidéen connu, une prolifération lymphoïde rhinopharyngée initialement considérée comme bénigne et ne régressant pas sous trithérapie doit être suspecte de LNH **[28]**.

Les lymphomes survenant chez les sujets VIH + sont de mauvais pronostic. La moyenne de survie est de 5mois dans cette population contre 24 mois chez les sujets VIH- **[129]**.

Dans notre étude la sérologie VIH a été réalisée dans 2 cas. Elle était, dans ces deux cas, négative.

VIII. BILAN PRE THERAPEUTIQUE :

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 diagnostique **[28]**.

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 **[1]**.

A. SUR QUELS ELEMENTS FONDER LE BILAN INITIAL ? [1 ET 28]

L'approche du bilan d'extension dans un lymphome des VADS reste le même que pour tout lymphome, et commence par un interrogatoire et un examen clinique minutieux **[1]**.

Cette étape cherche à préciser les antécédents du patient, apprécie l'état général et le retentissement de la maladie sur son activité en utilisant une échelle semi-quantitative simple et reproductible **[1]**.

L'examen clinique va chercher des signes de diffusion de la maladie en faisant l'inventaire des principaux organes hématopoïétiques périphériques (ganglions, rate, foie). D'autres organes doivent être examinés car potentiellement atteints par le processus lymphomateux comme le revêtement cutané, les testicules, les seins **[1]**.

Certains examens complémentaires sont indispensables dans tous les cas, en particulier :

- Une tomodensitométrie (TDM) cervicale, thoracique, abdominale et pelvienne pour juger de l'extension profonde ganglionnaire et viscérale de la maladie **[1]**. La TDM a été réalisée chez tous nos patients.
- Les examens biologiques : Hémogramme, biochimie, bilan protidique, valeur de la lactico-déshydrogénase (LDH) et de la bêta-2-microglobuline, la recherche d'un syndrome inflammatoire, les sérologies des virus de l'immunodéficience humaine (VIH), human T-cell lymphoma virus-1 (HTLV-1) (en cas de LNH de phénotype T), Epstein-Barr virus (EBV) et de l'hépatite C, en vue de rechercher un contexte viral ayant pu favoriser la survenue du lymphome **[1]**. Les différents examens biologiques réalisés chez nos patients sont donnés dans l'étude de cas.
- La biopsie ostéomédullaire (BOM) dont le rendement est très variable selon le type de lymphome et qui peut être programmée en même temps que la biopsie tumorale si celle-ci est faite sous anesthésie générale. Cette biopsie médullaire peut alors être faite par le chirurgien au niveau de la crête iliaque antérieure, sur le patient en décubitus dorsal ; sinon elle est faite par l'hématologue sous anesthésie locale à la Xylocaïne®, le plus souvent sur la crête iliaque postérieure **[28]**. La BOM a été réalisée chez 10 de nos patients. Dans tous les cas, elle a été réalisée par les oncologues.
- La ponction lombaire n'est faite qu'en cas de lymphome agressif **[1]**. Aucun de nos patients n'a eu de Ponction lombaire.
- Une endoscopie digestive haute oeso-gastro-duodénale en cas d'atteinte de l'anneau de Waldeyer **[1]**. La FOGD a été réalisé chez un patient atteint de LMNH de la parotide dans notre étude.

- Une TDM ou imagerie par résonance magnétique (IRM) cérébrale et de la base de crâne peut être nécessaire en cas d'atteinte orbitaire, nasopharyngée ou des structures du massif facial **[28]**. Le Scanner cérébral a été réalisé chez deux patients dans notre étude.
- La Tomographie à émission de positons (TEP) est de plus en plus hautement recommandée dans le bilan initial des lymphomes (Voir paragraphe C : place de la TEP dans le bilan initial). Dans notre série, aucun de nos patients documenté n'a été stadifié à l'aide de la TEP.
- Une évaluation stomatologique doit se faire si une irradiation est envisagée. En effet celle-ci risque d'intéresser les glandes salivaires si l'atteinte siège au niveau de l'anneau de Waldeyer **[28]**. Chez aucun de nos patients cette évaluation n'a été mentionnée.
- Le bilan du malade inclut la fonction myocardique (avant un éventuel traitement par anthracyclines myocardiotoxiques) **[28]**. Chez 11 de nos patients documentés l'ETT a été réalisée. Elle était dans tous les cas normale.
- Enfin, si le patient est un homme jeune, une cryoconservation du sperme doit être proposée en cas de chimiothérapie, et chez la femme jeune, il faut prévoir une contraception pendant la durée du traitement **[28]**.

B. QUELLES CONCLUSIONS AU TERME DE CETTE ETAPE ? **[1,130_134]**

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 (**Figure 50**), afin de définir son pronostic et la stratégie thérapeutique à adopter **[130]**.

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) (**Figure 49**) [1].

Bien qu'initialement développé en 1971 pour la maladie de Hodgkin, il est devenu habituel d'utiliser la classification d'Ann Arbor pour le bilan d'extension des LMNH [131].

Cette classification reconnaît le plus souvent une extension « logique » de site en site contigu. Les atteintes extra ganglionnaires de contiguïté par rapport aux ADP sont appelées E. A et B caractérisent l'absence ou la présence de signes cliniques d'évolutivité, a et b celles d'un syndrome inflammatoire.

Le stade Ann Arbor a été déterminé chez 12 patients de notre étude. Dans 6 cas il s'agissait de stades localisés de la maladie (stade I et II), dans les 6 autres cas il s'agissait de stades disséminés de la maladie (stade III et IV). Chez 5 patients des signes d'évolutivité clinique de la maladie (B symptômes) ont été retrouvés. Dans tous les cas, le stade Ann Arbor a été déterminé à l'aide de la TDM et de la BOM. Dans aucun cas la TEP n'a été utilisée.

Malgré le classement des lymphomes en groupes de malignité différente, l'évolution clinique au sein de ces groupes reste variable [132].

Afin de mieux prédire l'évolution des patients au sein de ces groupes, de nouvelles classifications pronostiques ont été élaborées notamment concernant les lymphomes agressifs avec la classification *International Prognostic Index (IPI)* (**Figure 51**) [132] et les lymphomes indolents avec la classification *Follicular Lymphoma International Prognostic Index (FLIPI)* (**Figure 52**) [133].

Les critères utilisés dans ces scores sont prédictifs autant sur la réponse au traitement que la survie [1].

Chez aucun des patients de notre étude ces index n'ont été calculés.

Figure 49. Définition des stades selon la classification de Ann-Arbor.

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 50. Classification Ann-Arbor modifiée (Costwald).

Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire
Stade IE	Atteinte associée à une atteinte de contiguïté localisée
Stade II	Atteinte de plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
Stade IIE	Atteinte associée à une atteinte de contiguïté localisée
Stade III	Atteinte ganglionnaire située de part et d'autre du diaphragme
Stade IIIS	Atteinte associée à une atteinte splénique
Stade IIIE	Atteinte associée à une atteinte de contiguïté localisée
Stade IIIES	Atteinte associée à une atteinte de contiguïté localisée et splénique
Stade IV	Atteinte viscérale extralymphatique avec ou sans atteinte ganglionnaire
A/B	Symptômes B = perte de poids > 10 %, fièvre, sueurs nocturnes

L. Quéro et al. / Cancer/Radiothérapie 13 (2009) 471–478

The landmark International Non-Hodgkin's lymphoma Prognostic Factors Project a été un effort collaboratif de 16 institutions et coopératives aux Etats-Unis, en Europe et au Canada **[132]**.

L'analyse des caractéristiques pré thérapeutiques de 2031 patients atteints de lymphomes agressifs traités par chimiothérapie contenant des anthracyclines entre 1982 et 1987 a permis le développement de l'index pronostic international (IPI) **[132]**.

L'IPI est basé sur 5 facteurs recherchés en routine pré thérapeutique clinique à savoir : âge (≤ 60 ans contre > 60 ans), stade Ann Arbor (stades I et II atteinte localisée contre stades II et IV atteinte disséminée, le nombre de sites d'atteintes extra ganglionnaires (≤ 1 contre > 1), le Eastern Cooperative Oncology groupe Performance status (0 ou 1 contre ≥ 2) (Tableau) et enfin le taux de LDH (≤ 1 fois la normale contre > 1 fois la normale) **[132]**.

En fonction du nombre de facteurs de risques, les patients sont classés en 4 groupes pronostics avec des survies globales à 5ans variant de 26% pour le groupe à risque faible à 73% pour le groupe à risque élevé **[132]**.

Un index similaire ajusté à l'âge a été développé pour les patients de moins de 60 ans comprenant 3 facteurs de risque à savoir : le stade Ann Arbor, le PS et le taux de LDH **[134]**.

Il est à noter que l'IPI a été développé avant l'avènement de l'utilisation de la TEP dans le cadre des lymphomes et que la concordance des valeurs pronostiques de l'IPI avec les particularités de la stadification par la TEP n'a pas encore été évaluée **[134]**.

The Follicular Lymphoma International Pronostic Index (FLIPI) **[133]** a lui aussi le résultat d'un autre large effort coopératif international et est basé comme l'IPI sur 5 facteurs de risques simples : (le taux d'hémoglobine < 12g/dl, le taux de LDH augmenté, le stade Ann Arbor III et IV, plus de 4 sites ganglionnaires atteints et l'âge >60 ans). Le score basé sur ces 5 critères permet de séparer les patients en 3 groupes avec des survies à 10 ans variant de 36% dans le groupe à risque élevé à 71% pour le groupe à bas risque **[133]**.

Figure 51. Index pronostique international des lymphomes agressifs (IPI):

Groupe de risque	Nombre de facteurs	% de rémission complète	% de survie à 5 ans
Faible	0,1	87	73
Faible-intermédiaire	2	67	51
Fort-intermédiaire	3		43
Fort	4, 5	44	26

Facteurs de risque : âge (≤ 60 versus > 60), *performance status* ou indice d'activité (0,1 versus ≥ 2), stade Ann-Arbor (I, II versus III, IV), taux de lactico-déshydrogénase (LDH) ($\leq$ normale versus $>$ normale), nombre de sites extraganglionnaires (0,1 versus ≥ 2).

Figure 52. Index pronostique international des lymphomes folliculaires (FLIPI) :

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

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

A noter que d'autres indices spécifiques à différentes entités anatomo-cliniques ont été développés pour mieux refléter la biologie de ces différents groupes **[134]**.

On peut citer par exemple le MIPI (Mantle Cell International Pronostic Index), l'index pronostic pour les lymphomes T périphériques sans autres spécifications, ou encore celui des lymphomes T/NK extra ganglionnaires. Cependant l'impact de ces différents index reste controversé en pratique clinique **[134]**.

C. PLACE DE TEP DANS LE BILAN INITIAL DES LMNH

La prise en charge optimale d'un LMNH passe par une évaluation aussi précise que possible notamment au diagnostic, permettant d'établir un bilan d'extension fiable dont dépendront la classification et par conséquent le traitement mis en œuvre **[135]**.

L'apport de la TDM puis de la scintigraphie au Gallium et enfin de l'IRM, à cet égard, a été d'une contribution fondamentale dans la reconnaissance des tissus pathologiques **[135]**.

Ces examens aussi performants et sensibles soient-ils, gardent cependant leurs limites liées à la fois à l'absence de spécificité totale et à la lourdeur de certains examens comme la scintigraphie au gallium **[135]**.

Notons d'ores et déjà que toutes les études concordent sur la supériorité de la TEP au FDG par rapport à la Scintigraphie au Ga-67 qui n'a plus aucune place dans l'évaluation des lymphomes **[136]**.

La Tomographie par émission de positons (TEP), fondée sur l'utilisation d'un traceur isotopique, actuellement le 2-déoxy-2-fluoro-D-glucose (FDG) est un examen reposant sur le fait que les cellules tumorales possèdent un métabolisme glucidique plus élevé que les cellules normales et vont, de ce fait, capter le FDG de manière plus intense **[137]**.

Plusieurs études ont permis de confirmer l'hyperactivité métabolique dans les lymphomes ainsi que la supériorité apportée par cet examen par rapport à la TDM pour l'évaluation de l'extension ganglionnaire **[138 et 139]**.

De fait, la TEP est devenue de nos jours un examen indispensable dans le bilan d'évaluation tumorale des LMNH, notamment agressifs d'autant plus qu'il s'agit d'une méthode non invasive **[139 et 140]**.

Néanmoins, l'absence quasi complète de corrélation anatomo-clinique et les faux positifs induits par l'hyperfixation du FDG au niveau des sites inflammatoires font perdre à cet examen sa spécificité **[139 et 140]**.

L'idée de le coupler à la TDM (TEP-TDM) a permis de combiner les enregistrements de ces deux examens dans un seul et même temps et de corréler ainsi les foyers d'activité métabolique aux anomalies observées par le scanner **[139 et 140]**.

De plus, la possibilité d'utiliser la TDM sans injection de produit de contraste et avec des doses faibles d'irradiation rend cette technique encore plus attrayante quand on sait que ces patients vont avoir des examens radiologiques tout au long de leur prise en charge **[139]**.

Les performances diagnostiques de la TEP sont en relation avec l'avidité en FDG du type histologique considéré, influencées également par la localisation des lésions **[141]**.

Concernant la TEP au FDG, l'essentiel des données disponibles portent sur les lymphomes diffus à grandes cellules B et sur la maladie de Hodgkin **[141]**.

De nouveaux critères d'évaluation standardisés intégrant l'approche d'imagerie moléculaire ont été publiés en 2007 **[142]**.

Les auteurs ont distingué, pour la validation de la technique, les différents types histologiques de lymphomes, leur avidité pour le FDG et les objectifs du projet thérapeutique en distinguant quatre étapes du parcours thérapeutique : **[142]**

- Le bilan initial
- L'évaluation thérapeutique intermédiaire
- L'évaluation thérapeutique finale
- Et le suivi post-thérapeutique.

Concernant l'avidité des différents types histologiques au FEG on peut dire que : **[143]**

- Les LDGB sont intensément avides en FDG.
- Parmi les lymphomes indolents, les lymphomes folliculaires montrent une captation le plus souvent très significative.
- Les données sont moins claires pour des variétés moins fréquentes telles que les lymphomes du manteau ou les MALT.

Dans le bilan initial, la TEP ne remplace pas encore l'évaluation classique de Ann Arbor par la TDM et la BOM **[144]**.

Une méta-analyse portant sur 14 études a été publiée en 2005 **[145]**. La sensibilité médiane de la TEP-TDM était de 90,3% (de 70,6 à 100%) et la spécificité médiane était de 91,1%(de 50 à 100%), sur un échantillon total de 854 patients. La majorité des études associaient des MH et des LNH, souvent d'histologie et grade divers.

Cependant, une analyse plus fine montre une sensibilité médiane de 87,5% pour les LNH, avec une spécificité médiane de 93,8% **[145]**.

Les performances diagnostiques de la TEP, dans l'évaluation initiale des LNH habituellement avides en FDG apparaissent donc excellentes **[141]**.

Cependant, ces performances diagnostiques ne se répercutent que très partiellement sur la prise en charge des patients **[141]**.

Globalement, le stade de la maladie est modifié dans 15 à 20% des cas et la décision thérapeutique dans 10 à 15% des cas **[146]**.

L'impact de la TEP sur la prise en charge thérapeutique est intrinsèquement limité. En effet, le choix thérapeutique, dans les LNH agressifs, est guidé par l'index pronostique international (IPI). La TEP ne peut modifier que deux des cinq paramètres qui contribuent au score IPI, à savoir le stade suivant la classification d'Ann Arbor et le nombre de sites extra nodaux **[141]**.

La TEP-TDM apporte des informations complémentaires par rapport à la TDM pour l'évaluation des localisations ganglionnaires infra centimétriques, des atteintes hépatiques et spléniques et par rapport à la BOM pour l'évaluation des localisations ostéo médullaires en détectant des atteintes focalisées **[144]**.

Relevons, cependant, que si la TEP peut occasionnellement détecter une atteinte osseuse non révélée par la biopsie iliaque **[147]**, sa sensibilité globalement faible ne lui permet pas de se substituer à cette dernière **[148]**.

Il faut cependant rester prudent dans l'interprétation des résultats notamment dans certaines situations difficiles car, comme le rappelle Jerusalem dans son éditorial **[149]**, si seule l'étude isotopique constituait l'examen déterminant pour modifier le stade clinique, cela pourrait conduire à sur traiter des patients.

Rappelons au passage que le *gold-standard* reste la preuve histologique quand la biopsie est possible **[135]**.

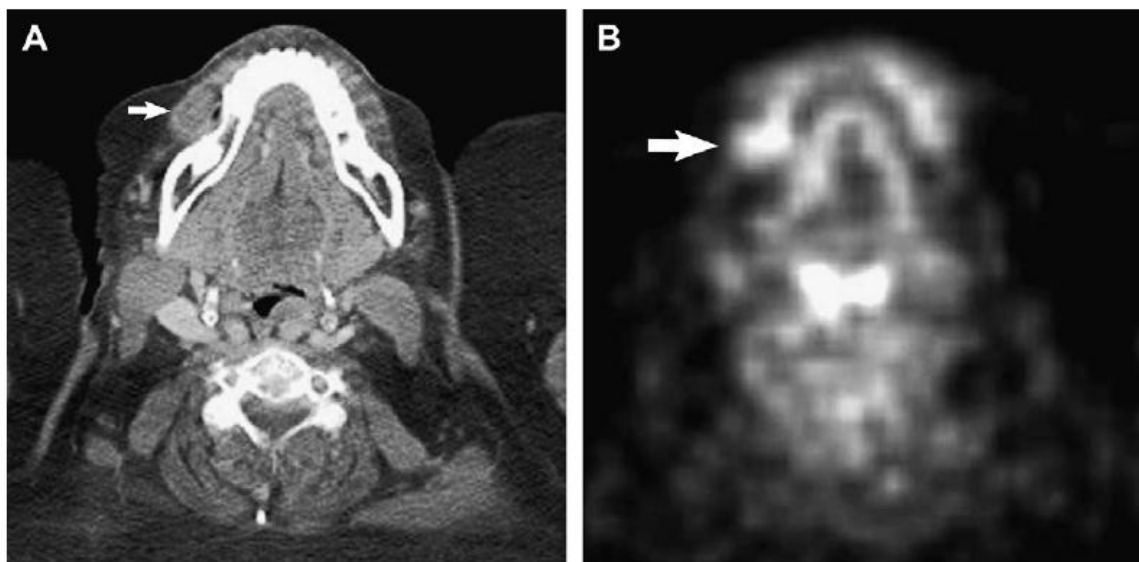
Globalement : **[144]**

- la TEP est fortement recommandée dans le bilan initial des LDGB, afin de mieux évaluer l'extension de la maladie et de faciliter l'exploration de fin de traitement.
- Pour les lymphomes considérés incurables avides de FDG, indolents ou agressifs, lymphome folliculaire (LF) ou lymphome du manteau (LM) par exemple ou encore les lymphomes captant le FDG de façon variable, la TEP peut être envisagée en début et fin de traitement dans le cadre d'essais cliniques, si le lymphome est FDG positif lors du bilan initial et que l'évaluation du taux de réponses objectives est un des objectifs principaux.

Figure 53. Il s'agit d'une patiente de 64 ans présentant une petite masse augmentant progressivement de volume au niveau de la joue droite.

- A. La TDM après injection de produit de contraste montre une petite masse au niveau de l'espace buccale droit.**
- B. La TEP révèle, à la même localisation, une prise de FDG élevée. Aucun autre site ne prenait le FDG de façon intense sur le reste de la TEP corps entier.**

La biopsie de la masse a révélé qu'il s'agissait d'un LNH de bas grade.



Imaging Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma

Aiken & Glastonbury

IX. THERAPEUTIQUES :

Le choix du traitement est une étape délicate dans le cadre des LMNH **[150]**.

Le traitement des LMNH doit être défini par une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans le domaine de l'onco hématologie **[150]**.

Il est réalisé si possible dans le cadre d'un essai thérapeutique prospectif multicentrique **[150]**.

Cette approche permet une progression des résultats thérapeutiques utile à l'ensemble des patients, tout en garantissant à chacun le respect des exigences légales et éthiques actuellement reconnues **[150]**.

Le choix du traitement est basé sur la définition précise de l'entité anatomo-clinique en cause et d'un certain nombre de critères pronostiques **[150]**.

A. BUTS DU TRAITEMENT :

Au 20ème siècle, les LMH étaient de manière assez uniforme des pathologies fatales. La radiothérapie ne permettait une survie à long terme que dans certains cas, chez des patients avec un stade localisé de la maladie **[151]**.

Cependant, l'introduction de protocoles de poly-chimiothérapie au début des années 1970 a prouvé qu'il était possible de guérir certains patients atteints de LDGB, même lorsque l'atteinte était étendue **[151]**.

Ces dernières années, il a été largement prouvé que chaque sous entités de LMNH répond différemment aux différents moyens thérapeutiques disponibles et que le but du traitement peu varier en fonction de l'entité anatomo clinique en cause **[151]**.

Les lymphomes agressifs ont une évolution spontanément rapide, mais ils sont potentiellement curables, alors que paradoxalement, certaines formes d'évolution

lente, moins fréquentes ne peuvent être contrôlées que plus difficilement, voire jamais à long terme **[28]**.

Chez les patients avec un LMNH agressif le but du traitement est la guérison, tandis que chez les patients avec un LMNH indolent le but du traitement dépend du stade de dissémination de la maladie. Ainsi chez les patients avec un LMNH indolent de stade localisé (stade I et II de Ann Arbor) le but du traitement est la guérison. Pour les stades disséminés (II et IV) il en va autrement **[151]**.

B. MOYENS THERAPEUTIQUES

Les prises en charge thérapeutiques ont évolué ces 20 dernières années et ont permis l'amélioration du pronostic **[15]**.

On peut schématiser les grandes étapes de la façon suivante: **[15]**

- les années 1950–1975, apparition de nombreuses classes de cytotoxiques (anthracyclines, poisons du fuseau, sels de platines, alkylants. . .) utilisées en monothérapie **[15]**.
- les années 1970, premières associations. Le CHOP (doxorubicine, endoxan, vincristine, prednisolone) et premières guérisons des LDGB **[15]**.
- les années 1985–1995, augmentation de la dose intensité possible avec les facteurs de croissance granulocytaire ou l'utilisation des autogreffes (ACVBP, CHOP/21, CHOP/14, conditionnements myéloablatifs) **[15]**.
- les années 1995–2000, anticorps monoclonaux anti-CD20 **[15]**.
- les années 2000, nouveaux monoclonaux, ciblage thérapeutique (antiprotéasomes, antiangiogéniques. . .), IMiD **[15]**.

Un large choix d'options thérapeutiques est actuellement disponible comprenant la chirurgie, la radiothérapie (curative ou palliative), la chimiothérapie, l'intensification thérapeutique avec autogreffe ou allogreffe de cellules souches hématopoïétiques, l'immunothérapie et autres nouvelles thérapeutiques **[21]**.

Ces options peuvent être utilisées seules ou en association **[21]**.

1. la chirurgie :

Elle n'a de place qu'à titre diagnostique ou symptomatique **[150]**.

Dans notre étude, la chirurgie a été utilisée dans 3 cas à visée diagnostique. Des pièces opératoires (PO) de glande sous-maxillaire, de mandibule et d'amygdales ont été envoyées au laboratoire pour poser le diagnostic de LMNH.

2. La radiothérapie :

La place de la radiothérapie dans le traitement des LMNH tend à diminuer en faveur de la chimiothérapie **[24]**.

Globalement, en cas de lymphome localisé (stade I et II) le traitement pourra consister en une chimiothérapie exclusive, en une radiothérapie exclusive ou une association de chimiothérapie et de radiothérapie **[24]**.

En cas de lymphome disséminé (stades III et IV) le traitement consistera en une chimiothérapie, la radiothérapie n'étant indiquée qu'à titre palliatif symptomatique **[24]**.

La tomographie à émission de positrons semble potentiellement prometteuse afin d'identifier les patients pouvant bénéficier d'une radiothérapie complémentaire **[24]**.

Néanmoins, il persiste quelques « niches » thérapeutiques dans lesquelles la radiothérapie peut apporter sa contribution, seule ou en combinaison avec la chimiothérapie **[24]**.

Afin de diminuer la morbidité tardive des combinaisons thérapeutiques, les protocoles d'irradiation devront s'efforcer à délivrer des doses aussi faibles que raisonnablement possible et inclure des volumes limités **[24]**.

L'émergence des nouvelles techniques d'irradiation comme la radiothérapie asservie à la respiration, la radiothérapie avec modulation d'intensité et la radiothérapie guidée par l'image devrait contribuer à diminuer les doses aux organes sains de voisinage, source de morbidité tardive **[24]**.

Dans notre étude, la Radiothérapie a été utilisée chez 3 malades. Aucun malade n'a été traité par radiothérapie externe seule. Dans tous les cas, la radiothérapie externe a été précédée par une chimiothérapie de type CHOP. 4 cures de CHOP dans 2 cas, 6 cures dans 1 cas.

3. La chimiothérapie : [150]

Sous forme essentiellement de poly chimiothérapie par voie veineuse, elle repose notamment sur :

- les anthracyclines (Doxorubicine ou Adribastine®, myocardiotoxique)
- les alkylants (Cyclophosphamide ou Endoxan®, mutagène)
- les alcaloïdes de la pervenche (Vincristine ou Oncovin®, neurotoxique)
- les corticoïdes
- les analogues des purines (Fludarabine ou Fludara®, immunosuppressive).

La plupart des schémas thérapeutiques comportent des cycles mensuels ou bimensuels, sur une période de 6 mois.

Les protocoles de chimiothérapie les plus couramment utilisés dans le cadre des LMNH sont résumés dans le tableau.

Les effets secondaires immédiats sont les plus fréquents et doivent être expliqués et prévenus : alopecie, nausées-vomissements (anti-émétiques conventionnels ou de type sétrons), myélotoxicité (administration prophylactique ou curative d'Erythropoïétine ou facteur de croissance granulocytaire, antibiothérapie à large spectre des épisodes fébriles intercurrents).

La contraception et la prévention de la fertilité doivent être envisagées.

Dans notre étude, tous les patients ont été traités par chimiothérapie. 10 patients ont reçu une polychimiothérapie de type CHOP. 2 patients ont reçu une polychimiothérapie de type mini-CHOP.

Figure 54. Exemples de régimes de chimiothérapie utilisés dans le cadre des lymphomes malins non hodgkiniens.

	Dose	Route	Days given
Single agents			
<i>Chlorambucil (every 3–4 weeks)</i>	10 mg/m ²	p.o.	1–7
<i>Cyclophosphamide (every 1–2 weeks)</i>	500 mg/m ²	p.o./i.v.	1
<i>Fludarabine (4-weekly)</i>	25 mg/m ²	i.v.	1–5
Combination therapy			
<i>CHOP (3-weekly)</i>			
• Cyclophosphamide	750 mg/m ²	i.v.	1
• Doxorubicin	50 mg/m ²	i.v.	1
• Vincristine	1.4 mg/m ² (maximum 2 mg)	i.v.	1
• Prednisolone	100 mg	p.o.	1–5
<i>CVP (3-weekly)</i>			
• Cyclophosphamide	750 mg/m ²	i.v.	1
• Vincristine	1.4 mg/m ² (maximum 2 mg)	i.v.	1
• Prednisolone	100 mg	p.o.	1–5
<i>FMD</i>			
• Fludarabine	25 mg/m ²	i.v.	1–3
• Mitoxantrone	10 mg/m ²	i.v.	1
• Dexamethasone	20 mg/m ²	p.o./i.v.	1–5
<i>PMITCEBO (continuous)</i>			
• Prednisolone	50 mg/m ²	p.o.	1–28, then alternate days 29–56
• Mitoxantrone	7 mg/m ²	i.v.	1
• Cyclophosphamide	300 mg/m ²	i.v.	1
• Etoposide	150 mg/m ²	i.v.	1
• Vincristine	1.4 mg/m ² (maximum 2 mg)	i.v.	8
• Bleomycin	10 mg/m ²	i.v.	8

Non-Hodgkin's lymphoma. Claire Dearden, Estella Matutes.

© 2004 The Medicine Publishing Company Ltd.

La greffe de cellules souches hématopoïétiques : l'autogreffe de cellules issues de la moëlle ou du sang permet de reconstituer l'hématopoïèse après une chimiothérapie intensive myélo-ablative, donc d'utiliser l'effet dose de certains agents tels que les alkylants.

Dans notre étude, aucun patient n'a subi d'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches.

Elle améliore le pronostic des LMNH agressifs.

La greffe allogénique à partir d'un donneur présentant une compatibilité tissulaire avec le donneur est moins utilisée.

4. Immunothérapie :

Elle fait appel à l'Interféron mais surtout aux anticorps monoclonaux **[150]**.

L'introduction des anticorps monoclonaux et plus particulièrement du Rituximab dans l'arsenal thérapeutique des lymphomes a sensiblement modifié la prise en charge thérapeutique des patients **[135]**.

Le Rituximab est le premier anticorps monoclonal à avoir obtenu l'autorisation de mise sur le marché (AMM) d'abord dans les lymphomes folliculaires réfractaires ou en seconde rechute puis dans les LDGB CD20+ en association avec une chimiothérapie de type CHOP **[135]**.

Anticorps (Ac) monoclonal chimérique non conjugué, le Rituximab (Mabthera®) est constitué de la région variable murine anti-CD20 « greffée » sur une région constante IgG1 humaine **[152]**.

Cet Ac partiellement humanisé a une demi-vie longue, permet l'activité des mécanismes Fc dépendants et cible le CD20 présent sur la quasi-totalité des lymphocytes B (LB) matures, molécule non internalisée et non relarguée **[152]**.

L'activité de cet Ac monoclonal, lorsqu'il est utilisé seul est en partie liée à la quantité de cibles présentes sur la cellule visée et à la génétique des effecteurs, en particulier la génétique du récepteur Fc gamma RIII **[152]**.

Il semble que cette dernière condition soit moins importante quand l'Ac est utilisé en association avec une chimiothérapie **[152]**.

La voie ouverte par le Rituximab est empruntée par d'autres anticorps monoclonaux de nouvelle génération, « construits » pour améliorer encore le rapport efficacité/toxicité déjà remarquable **[152]**.

HuMax-CD-20 est un nouvel anticorps monoclonal de type IgG1 complètement « humanisé » qui, comme le Rituximab, cible également l'antigène CD20 mais au niveau d'un site distinct. Ses effets biologiques sont comparables à ceux de l'anticorps monoclonal chimérique, sauf qu'il n'induit pas l'apoptose des cellules B tumorales **[135]**.

Les études *in vitro* ont démontré l'intérêt de cet anticorps capable d'induire une lyse complément-dépendant de cellules lymphomateuses B et de lignées cellulaires B résistantes au Rituximab et exprimant faiblement le CD20 **[135]**.

Les études précliniques effectuées sur l'animal ont montré un profil de tolérance comparable au Rituximab et l'absence de toxicité significative en dehors d'une déplétion lymphocytaire B attendue et sans majoration du risque infectieux **[135]**.

L'antigène CD-22 est largement présent sur les lymphocytes B normaux et malins. Sa distribution est comparable à celle du CD20 bien que son expression soit plus variable. Les essais rapportés à ce jour ont démontré l'activité antitumorale de l'anticorps antiCD22 (épratuzumab) significative à la fois dans les LF et les LDGB **[135]**.

L'anti Hu1D10 (apolizumab) est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie à la chaîne β du complexe majeur d'histocompatibilité (HLA-DR) : 70% des personnes portent l'antigène cible essentiellement au niveau des cellules B circulantes et des études immunohistochimiques ont permis de montrer qu'environ 70% des cellules lymphomateuses réagissent avec cet anticorps monoclonal. Le rôle fondamental du système majeur d'histocompatibilité dans les réactions immunitaires ainsi que le délai de réponse font de l'apolizumab un agent probablement intéressant dans l'induction d'une réponse antitumorale dans les LMNH. Là aussi les essais sont en cours **[135]**.

Campath-1H (alemtuzumab) est un anticorps humanisé de type IgG1K capable de reconnaître l'antigène CD-52 exprimé sur les lymphocytes B et T normaux et tumoraux ainsi que sur d'autres cellules comme les monocytes et les macrophages mais non sur les progéniteurs hématopoïétiques. Son expression est cependant plus importante sur les cellules T **[135]**.

Quoi qu'il en soit, les domaines d'application de ces anticorps monoclonaux restent encore très largement ouverts dans la prise en charge des LMNH et passent nécessairement par des études cliniques rigoureuses **[135]**.

Dans notre étude, l'immunothérapie a été utilisée chez 5 patients. Dans tous les cas, le produit utilisé était le Rituximab. Dans 4 cas, le Rituximab a été associé au protocole CHOP. Dans un dernier cas, le Rituximab a été administré seul en traitement d'entretien dans le cadre d'un lymphome lymphoplasmocytaire.

5. Radio-immunothérapie (RIT) : [135 et 153].

La radio-immunothérapie (RIT) est une forme de radiothérapie interne utilisant comme agent de vectorisation un anticorps monoclonal (AcM), reconnaissant un antigène (Ag) exprimé par les cellules tumorales, couplé à un radionucléide **[153]**.

Son efficacité provient essentiellement de la radioactivité émise par ce radio immunoconjugué, qui provoque, selon une exponentielle décroissante, une irradiation à bas débit de dose, déposant une dose d'irradiation de façon hétérogène **[153]**.

L'AcM peut aussi contribuer à l'effet tumoricide en stimulant les mécanismes effecteurs du système immunitaire et en induisant une mort apoptotique **[153]**.

Lorsque les AcM sont radiomarqués, l'effet antitumoral augmente car les mécanismes de toxicité radiobiologique se conjuguent aux mécanismes immunologiques et les cellules non directement ciblées par les AcM peuvent être détruites par le mécanisme dit du « feu croisé » **[153]**.

La RIT est une approche thérapeutique développée maintenant depuis plus de 20 ans, ayant connu de nombreux progrès notamment en chimie et en immunologie avec la synthèse de chélates de plus grande stabilité, l'humanisation des AcM ou les techniques de pré-ciblage **[153]**.

Son efficacité reste à confirmer pour les tumeurs solides radio résistantes mais est démontrée en hématologie **[153]**.

Le LMNH représente une indication intéressante pour la RIT : les cellules tumorales expriment des antigènes bien caractérisées, sont sensibles aux effets des rayonnements ionisants et à l'immunothérapie passive avec des AcM non radiomarqués. Par ailleurs, l'efficacité des traitements conservateurs reste insuffisante **[153]**.

A l'heure actuelle, deux produits sont disponibles en clinique, le *tositumomab* ou *Bexxar*® (Glaxo-Smithkline) utilisé principalement aux Etats-Unis, et l'*ibritumomab tiuxetan* ou *Zevalin*® (Schering) seul disponible en France **[135]**.

Le *tositumomab* est couplé avec l'iode 131 qui délivre un rayonnement β et γ et nécessite à la fois un calcul dosimétrique avant traitement et une isolation en service spécialisé afin de protéger du rayonnement émis par les rayons γ **[135]**.

L'*ibritumomab tiuxetan* est plus facile d'utilisation car couplé à l'yttrium 90 qui possède un très faible rayonnement très faible et de ce fait ne nécessite ni calcul de dose aux posologies habituellement employées ni isolement **[135]**.

Ces conjugués radio-isotopiques ont donc été utilisés dans diverses études en phase I et II permettant de déterminer la dose thérapeutique efficace ainsi que les toxicités potentielles **[135]**.

Parmi celles-ci, l'effet myélo-suppresseur est certainement le plus important, survenant souvent à distance du traitement contrairement à ce qui est observé avec la chimiothérapie **[135]**.

Malgré cela, les complications infectieuses demeurent relativement faibles **[135]**.

Par ailleurs, il est maintenant clairement établi que l'approche thérapeutique est d'autant plus efficace qu'elle est mise en place chez des patients présentant une petite masse tumorale, idéalement à un stade de maladie résiduelle c'est-à-dire un stade très précoce de récurrence ou dans une situation clinique de rémission clinique complète après un premier traitement **[153]**.

La distribution tumorale de l'AcM radiomarqué est alors supérieure et plus homogène, les cellules moins hypoxiques et plus radiosensibles. C'est également à ce stade de maladie résiduelle que l'immunothérapie apparaît la plus active **[153]**.

Aussi, les études en cours évaluent particulièrement la RIT en consolidation après un traitement initial de référence **[153]**.

Dans notre étude, la radio-immunothérapie n'a été utilisée chez aucun patient.

C. INDICATIONS

Comme le type histologique détermine le traitement et ce très spécifiquement, nous mentionnons pour chacun d'entre eux les modalités thérapeutiques **[28]**.

1. LDGB [1] :

La stratégie thérapeutique est dépendante du score pronostique international (IPI), calculé sur la base de cinq facteurs de valeurs pronostiques indépendantes, l'âge, le stade Ann Arbor, l'indice de performance ou *Performance status*, la valeur de LDH, et le nombre de sites extraganglionnaires **[1]**.

Tenant compte de ces facteurs, quatre profils évolutifs de patients ont pu être identifiés, avec des taux de réponses au traitement et des taux de survie significativement différents, impliquant un traitement « à la carte » pour chaque groupe de patients **(Figure 51)**.

La qualité du traitement de première ligne est fondamentale car elle seule conditionne la guérison à terme **[1]**.

D'autres facteurs pronostics apparaissent pertinents, notamment la qualité et la rapidité de l'obtention d'une réponse complète démontré par la normalisation complète de l'examen par TEP-Scan, au décours des deux à trois premiers cycles de traitement **[154]**.

Le traitement repose sur la chimiothérapie, ainsi que les anticorps monoclonaux introduits à la fin des années 1990 et qui ont pu démontrer un gain de survie de 15% à 20% lorsqu'ils sont associés à la chimiothérapie **[155]**.

Chez les patients à score pronostique international faible ou faible intermédiaire, le régime thérapeutique standard associe l'anticorps monoclonal antiCD-20 ou rituximab à une polychimiothérapie de type CHOP. Les résultats des différents essais

sont reproductibles avec des taux de réponse généralement supérieurs à 80% et des survies à 5ans au-delà de 75% **[156 et 157]**.

Chez les patients à IPI haut-intermédiaire et haut, la prise en charge est dépendante de l'âge **[1]**.

Chez les personnes âgées de plus de 65 ans, les résultats à long terme de l'étude du Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) montrent que 43% des patients qui ont reçu huit cycles d'un régime R-CHOP sont vivants sans maladie à 10ans, alors que la survie est inférieure à 30% chez ceux ayant reçu la chimiothérapie seule **[155]**.

Le bénéfice d'un régime « dose densifié » tel que R-CHOP 14 (cycles de 14 jours) comparé au traitement standard R-CHOP 21 tente d'être démontré dans plusieurs études randomisées actuellement en cours **[1]**. Il convient de citer à cet égard l'étude Allemande RICOVER qui a porté sur 1200 patients âgés et établi la supériorité du régime R-CHOP 14 **[157]**.

Chez les patients de moins de 65 ans, plusieurs études randomisées et non randomisées introduisant l'intensification thérapeutique suivie d'une auto-greffe de cellules souches périphériques en première réponse a permis d'établir des taux de survie à 5ans compris entre 60% et 70% **[158_160]**.

Néanmoins d'autres études ont échoué à montrer cette supériorité, et les indications de l'autogreffe sont aujourd'hui rediscutées à l'ère du rituximab mais également du fait de nouveaux facteurs pronostics disponibles. Des régimes « doses densifiés » R-CHOP 14 ou « dose intensité » pour les deux molécules majeures (alkylants et anthracyclines) sont actuellement testés dans le cadre d'études de phase II ou III **[1]**.

La place de la radiothérapie complémentaire dans les LDGB est progressivement abandonnée par les oncohématologues français au profit d'une chimiothérapie exclusive dans les formes nodales de la maladie **[1]**.

Ces conclusions ont pu être validées grâce aux résultats de deux études rapportées par le GELA chez des patients présentant des formes localisées et sans aucun autre facteur de mauvais pronostic de l'IPI **[161 et 162]**.

L'irradiation complémentaire en cas d'atteinte des VADS reste néanmoins répandue, notamment auprès des oncologues français et anglosaxons **[1]**.

Enfin, la place d'un traitement de clôture par l'anticorps antiCD-20 couplé à un radio-isotope (90Ytrium ou 131 Iode) est en cours d'évaluation, notamment dans les formes localisées de la maladie **[1]**.

Dans tous les cas, l'objectif principal du traitement est d'obtenir une réponse complète, et les critères de réponse sont de nos jours de plus en plus exigeants **[142]**.

S'il persiste le moindre doute sur la qualité de la réponse, une biopsie est fortement recommandée afin de faire la part entre un aspect de nécrose résiduelle ou la persistance d'une maladie active, auquel cas un traitement de rattrapage s'imposerait **[1]**.

Parmi les 19 dossiers documentés de notre étude, le LDGB a été retrouvé 12 fois.

6 patients ont été perdus de vue avant le début du traitement.

Pour les stades localisés

- 2 patients traités par R-CHOP
- 2 patients traités par CHOP + Rx

Pour les stades diffus

- 2 patients traités par R-CHOP
- 1 patient traité par CHOP
- 1 patient de 80 ans traité par mini-CHOP

2 patients étaient en RC après traitement.

3 Patients étaient en RP après traitement.

1 patient était en RCi après traitement.

Les 2 patients en RC étaient des stades localisés et ont été traités par CHOP+ Rx.

Les patients en RP étaient dans 2 cas disséminés et dans 1 cas localisé. Le stade localisé a été traité par R-CHOP ; Les stades disséminés ont été traités dans 1 cas par R-CHOP dans l'autre par CHOP seul.

Une RCi a été obtenue après un traitement par R-CHOP chez un patient atteint de LDGB de stade localisé.

Tous les patients ont été perdus de vue à la fin de leur traitement sauf 1, toujours vivant avec un recul de 2 mois.

2. Lymphomes folliculaires :

La stratégie thérapeutique initiale est dépendante du score pronostique international (FLIPI), qui permet de définir deux populations avec des pronostics évolutifs distincts selon la quantité de masse tumorale présente au diagnostic **[1]** (**Figure 52**).

L'attitude thérapeutique doit faire l'objet d'une décision collégiale, en réunion de concertation pluridisciplinaire, où d'autres facteurs sont considérés comme l'âge, les comorbidités associées, le contexte psychosocial, et bien sûr le(s) sites de la maladie **[1]**.

Les patients présentant une maladie de stade AA I très localisée peuvent bénéficier d'une radiothérapie, considérée comme un traitement potentiellement curatif de ces formes, même s'il a pu être observé des rechutes très tardives **[163]**.

La radiothérapie peut être particulièrement efficace dans les formes compressives, elle peut s'envisager sous la forme soit d'une irradiation conventionnelle délivrant des doses de 30 à 40 grays, ou une irradiation à faibles doses de l'ordre de 2 grays dans le but d'induire une apoptose cellulaire **[1]**.

Les patients présentant une maladie à faible masse tumorale ont généralement un bon pronostic et les différents essais thérapeutiques rapportés dans la littérature n'ont pas démontré de bénéfices sur la survie d'une attitude interventionniste par rapport à l'abstention et la surveillance **[164 et 165]**.

En effet, ni la chimiothérapie à base d'agents alkylants ni l'immunothérapie comme l'interféron n'ont pu démontrer un allongement significatif de la survie **[1]**.

Ces molécules sont de nos jours abandonnées au profit des anticorps monoclonaux, soit seuls soit couplés à des radio-isotopes, considérés comme une thérapie plus « écologique », avec des résultats prometteurs **[166 et 167]**.

Des essais multicentriques randomisés sont actuellement en cours **[1]**.

A l'opposé des patients à faible masse tumorale, ceux présentant des masses tumorales fortes bénéficient indiscutablement de la mise en route d'une thérapeutique, notamment depuis l'avènement des anticorps monoclonaux, en particulier l'anticorps anti-CD20 ou rituximab **[1]**.

Tous les essais internationaux conduits comparant l'association du rituximab à une chimiothérapie à cette même chimiothérapie seule ont démontré une amélioration significative des taux de réponse, de l'intervalle libre sans maladie et enfin de la survie globale des patients **[168 et 169]**.

En France, le régime R-CHOP (Rituximab + 6 cures de CHOP) est le plus couramment utilisé, bien que l'intérêt d'une anthracycline en première ligne ne soit pas totalement démontré et que certains auteurs réservent son utilisation à une rechute ultérieure de la maladie **[1]**.

2 cas de lymphomes à petites cellules ont été retrouvés dans notre étude parmi les dossiers documentés de patients. Ils ont tous les deux été perdus de vue avant qu'un traitement ne soit mis en place.

3. Lymphome lymphocytaire : [1]

Le traitement est superposable à celui de la leucémie lymphoïde chronique, pouvant aller de l'abstention thérapeutique pour les formes peu tumorales et en l'absence de cytopénie, à la radiothérapie localisée en cas de retentissement compressif dans une maladie localisée, jusqu'à l'association immunothérapie et chimiothérapie en cas de maladie disséminée ou s'accompagnant d'une insuffisance médullaire **[1]**.

L'association Rituximab, Fludarabine et cyclophosphamide représente la stratégie la plus adaptée dans ce contexte **[1]**.

Le cas de lymphome lymphocytaire documenté de notre étude a été perdu de vue avant le début du traitement.

4. Lymphome de la zone marginale : [170]

L'atteinte initiale est souvent localisée à l'organe infiltré par le processus malin, dans plus de deux tiers des cas.

Par conséquent, la priorité est donnée au traitement local, comme la chirurgie.

La radiothérapie peut également être discutée en tenant compte de ses effets secondaires, notamment l'aggravation d'un syndrome sec en cas de Gougerot-Sjögren.

L'immunothérapie par anticorps monoclonal plus ou moins associée à de la chimiothérapie est indiquée dans les formes disséminées ou en rechute.

Le pronostic global est bon, avec une survie à 10 ans supérieure ou égale à 80%.

Aucun cas de lymphome de type MALT bien documenté n'a été retrouvé dans notre étude.

5. Lymphome du manteau : [171]

L'évolution est différente des lymphomes indolents avec des pronostics habituellement plus péjoratifs, les réponses prolongées étant rares, les rechutes fréquentes, et une survie à 10 ans généralement inférieure à 20%.

La stratégie thérapeutique habituelle repose sur l'association du Rituximab et de la polychimiothérapie suivie d'une intensification de type autogreffe.

Des stratégies innovantes sont développées afin d'améliorer le pronostic des patients (bortézomib, immunothérapie allogénique...).

Aucun cas de lymphome du manteau bien documenté n'a été retrouvé dans notre étude.

6. Lymphomes de BURKITT :

Le lymphome de Burkitt représente dans tous les cas une urgence thérapeutique du fait d'une croissance tumorale extrêmement rapide, et des régimes de chimiothérapie calqués sur le principe des régimes adressés aux patients porteurs de leucémies aiguës permettent de guérir plus de 90% des enfants, alors que le taux de guérison chez l'adulte ne dépasse pas 50% à 60% tous stades confondus **[172 et 173]**.

Les facteurs de mauvais pronostics sont une infiltration médullaire, une invasion du système nerveux central, une masse tumorale de plus de 10 cm et des taux élevés de LDH **[6]**.

Aucun cas de lymphome de Burkitt bien documenté n'a été retrouvé dans notre étude.

7. Lymphome NK/T de type sinonasal :

Le traitement ne fait pas encore aujourd'hui l'objet d'un consensus et repose sur les principes d'un traitement de lymphome agressif **[174]**.

Ce traitement associe dans des proportions variables et en fonction de l'accessibilité des lésions : une radiothérapie externe, une chimiothérapie comprenant de l'anthracycline ou une association radio chimiothérapie **[174]**.

Ainsi, historiquement on peut résumer les choses de la façon suivante : **[175]**

- Un traitement par radiothérapie exclusive fut employé chez la plupart des patients diagnostiqués avant 1980 **[175]**.
- Après 1980, le traitement comprend le plus souvent une poly-chimiothérapie à base d'anthracycline suivie par une radiothérapie externe de consolidation pour les patients ayant un âge inférieur à 60 ans et, enfin, le même protocole avec une poly-chimiothérapie sans anthracycline pour les patients de plus de 60 ans **[175]**.

Une étude récente compare les résultats de ces différentes thérapeutiques et arrive à la conclusion suivante : le taux de rémission complète définie par résolution complète des symptômes et signes cliniques et radiologiques est supérieur en cas de radiothérapie première **[175]**.

Ceci implique une survie globale meilleure chez les patients ayant bénéficié d'une radiothérapie première **[175]**.

Cette conclusion de Chim confirme le résultat d'études un peu antérieures **[175]**.

De même, le taux d'échecs du traitement par chimiothérapie première atteint 40% et une part importante des patients qui bénéficient d'une seconde ligne de chimiothérapie décèdent en cours de traitement **[174]**.

En revanche, il semblerait que les patients bénéficiant d'une radiothérapie après échec de la chimiothérapie aient un meilleur pronostic de survie **[174]**.

La conclusion de ces travaux tend à prouver que la radiothérapie confère un meilleur pronostic aux patients qui sont susceptibles d'être irradiés, ceci étant d'autant plus facile que les lésions sont relativement peu évoluées **[177]**.

En outre, le bénéfice en termes de survie de la radiothérapie externe persiste lorsqu'elle est employée en seconde ligne, chez les patients en échec après traitement par chimiothérapie **[174]**.

Néanmoins, ces résultats doivent être confirmés par des séries de patients plus importantes **[174]**.

La radiothérapie, lorsqu'elle est employée, délivre 40 à 50 Gy sur la zone prédéfinie de façon précise à l'aide de l'imagerie **[176]**.

Le champ d'irradiation comprend la pyramide nasale, les cavités para nasales, le naso pharynx ainsi que l'anneau de Waldeyer **[176]**.

L'irradiation des ganglions cervicaux est discutée en cas d'adénopathie clinique **[176]**.

La radiothérapie de consolidation délivre une dose généralement comprise entre 45 et 50 Gy avec un champ d'irradiation comparable aux patients irradiés de façon exclusive **[174]**.

Cette irradiation est donnée en général 6 à 8 mois après le diagnostic **[174]**.

Il faut souligner le risque particulier de la chimiothérapie sur ce terrain. En effet, la surinfection chronique des lésions entraîne des cellulites faciales graves dès la première aplasie **[174]**.

Le taux de survie global, tous traitements confondus, est aux alentours de 37% **[174]**.

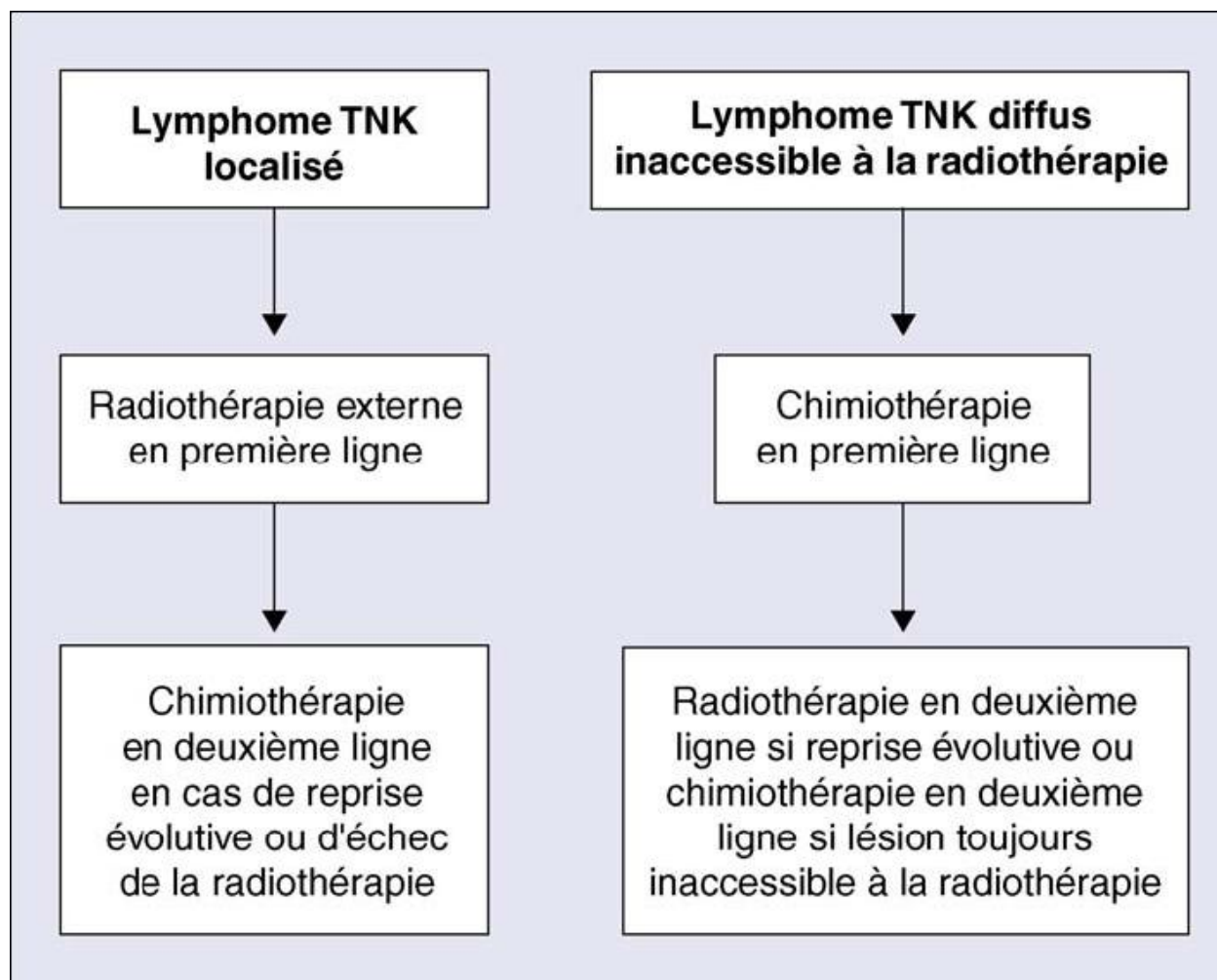
Les lymphomes T/NK ont été classés dans les lymphomes non hodgkiniens intermédiaires et de haut grade. Les facteurs pronostiques ne sont pas encore déterminés de façon claire **[174]**.

Un schéma thérapeutique peut être proposé malgré l'absence de toute étude prospective ayant mesuré le bénéfice/risque de chaque traitement **[174]**. **(Figure 55)**.

Les nouvelles stratégies développées dans le cadre d'essais cliniques cherchent à tester l'intérêt de drogues de chimiothérapie autres que les agents alkylants et les anthracyclines (exemple de la cytarabine, de l'asparaginase, du méthotrexate, de la gemcitabine), d'anticorps monoclonaux (alentuzumab ou anticorps monoclonal anti CD 52), ou enfin d'une immunothérapie allogénique **[178]**.

Parmi les patients documentés de notre étude, 1 patient était atteint de lymphome T/NK de type sinonasal son traitement a consisté en un protocole CHOP. On ne sait pas si l'atteinte était localisée ou diffuse. Le patient a été perdu de vue après 5 cures de traitement.

Figure 55. Schéma thérapeutique proposé pour le lymphome nasal NK/T.



Granulome malin centrofacial ou lymphome nasal T/NK

J. Forcioli et al.

EMC-Oto-rhino-laryngologie 2 (2005) 390-400

8. Plasmocytome extr médullaire :

Le plasmocyte est un cancer radiosensible **[179]**.

La radiothérapie constitue le traitement de référence du plasmocytome solitaire extra médullaire des voies aérodigestives supérieures, soit exclusivement, soit après une chirurgie à visée essentiellement diagnostique **[52]**.

Certaines formes localisées peuvent bénéficier d'une chirurgie si celle-ci s'avère complète et non mutilante **[28]**.

La radiothérapie seule permet d'assurer le contrôle local dans selon les séries entre 70 et 100% des cas **[52]** et une survie à dix ans sans récurrence de 50 à 65% **[179]**.

La dose recommandée varie selon les auteurs, elle est de 45 Gy à 50 Gy (en cas de tumeur volumineuse) **[52]**.

Dans la plupart des séries la récurrence est inférieure à 10% et la survie globale sans maladie varie de 55 à 80% **[179]**.

X. SURVEILLANCE A LONG TERME :

But :

Elle a pour but de dépister une éventuelle récurrence tumorale locale ou une dissémination à distance de la maladie **[150]**.

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 **[150]**.

Modalités :

Cette surveillance doit être régulière, rapprochée durant les deux premières années puis espacée par la suite [150].

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 et 5 ans, tous les ans ensuite [180].

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 [180].

Ensuite, si l'état clinique est normal les examens complémentaires apportent peu d'informations utiles [180].

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 [180].

Rôle de l'ORL : [181]

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 ou des sinus.

Ils peuvent être amenés à accomplir des biopsies des lésions suspectes de récurrence à ce niveau.

Des biopsies aux niveaux des ganglions cervicaux s'ils sont suspectés d'être un siège de récurrence de la maladie peuvent également être réalisées.

Place de TEP : [144]

L'usage de la TEP par exemple n'est pas recommandé dans le suivi post thérapeutique au long cours des patients.

En effet, et en dehors de l'aspect économique et même si l'examen permettrait sans doute de détecter plus précocement les récurrences, l'impact pour le patient n'a pas été établi.

De plus, il est logique que le taux de faux positif soit supérieur dans le suivi, ce qui impose de confirmer histologiquement tout hyper métabolisme pathologique suspect.

Dans notre série 3 patients étaient toujours vivants à la fin du traitement avec des recul de 2 mois, 19 mois et 5ans. La surveillance a été réalisée à l'aide de l'examen clinique, du Scanner et de la biologie notamment grâce à la mesure de la VS et du taux de LDH.

CONCLUSIONS

Notre étude a porté sur l'ensemble des localisations extra ganglionnaires possibles des LMNH au niveau de la sphère ORL et a retrouvé 78 cas au cours des 5 dernières années 2005-2009.

Vue la nature très hétérogène de ces tumeurs, la plupart des études actuelles se limitent à un site spécifique de l'atteinte et il s'emblerait que ces études sont plus profitables que celles qui envisagent l'ensemble des sites collectivement. Néanmoins, notre étude permet d'obtenir une vision globale sur laquelle pourra se baser par la suite des études plus spécifiques.

Ainsi, on peut dire que le site de l'atteinte 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 mandibule, le larynx ou encore la glande thyroïde.

Histologiquement c'est le LDGB qui est le plus fréquent représentant plus de la moitié des cas répertoriés dans notre étude. Les autres types histologiques retrouvés sont les lymphomes indolents, les lymphomes de Burkitt, les plasmocytomes extra-médullaires et des lymphomes de phénotype T dont le lymphome NK/T de type sinonasal.

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 d'étude anatomopathologique dans de bonnes conditions.

La prise en charge des LMNH a beaucoup évolué ces dernières années. L'index pronostic international (IPI) a permis l'élaboration de programmes thérapeutiques adaptés en fonction du risque et de la probabilité de survie. La construction de protocole 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 (AcMo), en particulier du Rituximab (Mabthera®), 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 (RIT) 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 positrons dans le champ des LMNH 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 (ORL), puisque 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 quel qu'en soit le siège
- Radiothérapeutique lorsque localisés, ces lymphomes peuvent faire appel à une irradiation adaptée très précisément à la topographie de l'atteinte initiale.

RESUMES

RESUME

Titre : Lymphomes malins non hodgkiniens extra ganglionnaires de la sphère ORL.

Auteur : Bakr REGRAGUI

Mots clés : LMNH-extra ganglionnaires-histologie-immunohistochimie-bilan d'extension-Rituximab.

Les LMNH constituent une pathologie maligne dont l'incidence a particulièrement cru ces dernières décennies. Pour autant, il n'est pas possible de l'expliquer complètement en raison des connaissances biologiques, notamment génétiques, encore insuffisantes. Ils correspondent à des proliférations clonales de cellules des lignées lymphocytaires B et T bloquées à différents stades de différenciation et d'activation entraînant l'apparition de tumeurs ganglionnaires et extra-ganglionnaires. 25% d'entre eux ont un développement extra-ganglionnaire et on les retrouve dans 60% des cas au niveau de la tête et du cou. Dans la région tête et cou, 23%-30% des lymphomes ont une présentation extraganglionnaire. L'atteinte concerne dans plus de la moitié des cas l'anneau de Waldeyer mais la maladie peut également intéresser les cavités nasosinusiennes, les glandes salivaires, la cavité buccale, la mandibule, le Larynx ou encore la thyroïde. Dans notre étude, nous rapportons 78 cas de LMNH extraganglionnaire de la sphère ORL. L'âge moyen était de 51 ans avec des extrêmes de 4 et 80ans, le sex ratio de 1H/2F. Le site d'atteinte était dans 53% des cas l'anneau de Waldeyer. La symptomatologie clinique est fonction du site d'atteinte. Le scanner a été réalisé chez tous nos patients. L'analyse histologique couplée dans la majorité des cas à l'IHC a permis de porter le diagnostic. Le protocole thérapeutique le plus souvent mis en place était le CHOP associé à la Radiothérapie. Nous déplorons dans notre série un manque de suivi à long terme des malades du fait de la non compliance des malades au traitement. Les circonstances du diagnostic et l'imagerie ne sont guère spécifiques. Seule la biopsie tumorale permet de poser le diagnostic. Pour établir le diagnostic initial de lymphome, des prélèvements de bonne qualité sont requis. En effet, la méthodologie diagnostique faisant appel à un immunophénotypage sophistiqué et éventuellement à de la cytogénétique, le prélèvement doit être de taille suffisante et surtout techniqué de façon appropriée avec congélation partielle. Le diagnostic retenu doit impérativement se référer à l'actuelle classification internationale OMS 2008. Histologiquement c'est le LDGB qui est le plus fréquent représentant plus de la moitié des cas répertoriés dans notre étude. Les autres types histologiques retrouvés sont les lymphomes indolents, les lymphomes de Burkitt, les plasmocytomes extra-médullaires et des lymphomes de phénotype T dont le lymphome NK/T de type sino nasal. Le bilan d'extension de la maladie et l'évaluation des facteurs pronostiques représentent une étape fondamentale de la prise en charge, indispensable à la décision thérapeutique. Les traitements ont considérablement évolué au cours des 10 dernières années grâce aux avancées dans le domaine de la chimiothérapie et de la radiothérapie, mais également grâce à l'introduction de thérapeutiques ciblées comme les anticorps monoclonaux. Les résultats thérapeutiques à long terme laissent envisager de véritables guérisons dans certaines entités anatomopathologiques, alors que d'autres sous-types de lymphomes restent des maladies soit incurables soit fatales.

SUMMARY

Title: Extra nodal non Hodgkin's lymphomas of the ORL area.

Author: Bakr REGRAGUI

Key words : Non Hodgkin's lymphoma- extra nodal- histology-immunohistochemistry- staging investigations-Rituximab.

NHL are a malignant pathology whose incidence has particularly increased in recent decades. Although, we can't explain it completely because of biological knowledge, including genetic, still insufficient. They correspond to clonal proliferation of cells of B and T lymphocytic lines blocked at different stages of differentiation and activation leading to the appearance of nodal and extra nodal tumors. 25% of them have an extra-nodal development and are found in 60% of cases in the head and neck. In the head and neck region, 23%-30% of lymphomas have an extra nodal presentation. The affection is localized in more than half of cases in the Waldeyer's ring but it can also be retrieved in the Sino nasal cavities, salivary glands, oral cavity, mandible, larynx or thyroid. In our study, we report 78 cases of extra nodal NHL in the ORL area. The average age was 51 years with extremes of 4 and 80 years, the sex ratio of 1M/2W. In 53% of cases the Waldeyer ring was the affected site. Clinical symptomatology is function of the localization. CT was performed in all patients. Histological analysis coupled in most cases to IHC allowed making the diagnosis. The most used therapeutic protocol was CHOP associated with radiotherapy. We deplore in our study, a lack of long term monitoring of patients due to non compliance of patients to treatment. The circumstances of diagnosis and imaging are not specific. Only tumor biopsy allows the diagnosis. Samples of good quality are required to establish the initial diagnosis. Indeed, the diagnosis methodology that uses a sophisticated immunophenotyping and eventually to the cytogenetics, the biopsy must be of sufficient size and especially made with appropriate way with partial freezing. The diagnosis must refer to the current WHO international classification 2008. Histologically, it's the diffuse large B cell lymphoma which is the most frequent, representing more than half of the cases listed in our study. Other histological types found are indolent lymphomas, Burkitt's lymphomas, extramedullary plasmacytomas and lymphomas of T type of witch NK/T lymphomas of Sino nasal type. The staging of disease and the evaluation of prognosis factors represent a fundamental step in the management, essential for treatment decisions. Medical treatments have evolved considerably over the past 10 years thanks to advances in the field of chemotherapy and radiotherapy, but also through the introduction of targeted therapies such as monoclonal antibodies. The long term therapeutic results presage of true healing in some pathological entities, while other subtypes of lymphomas remain incurable or fatal diseases.

ملخص

العنوان: الأورام اللمفاوية غير مودجينية غير عقدية في الأنف والحنجرة
من طرف: بكر الركراكي
الكلمات الأساسية: الأورام اللمفاوية غير هودجكينية غير عقدية - علم النسيج - التدريب - ريتوكسيماب.

يعتبر مرض اللمفوم الغير هودجكين الخبيث مرض غير مفهوم خاصة في العشرية الأخيرة إذ يتسم بعدم فهمنا الكامل لتطوره بسبب نقص في المعرفة البيولوجية و خاصة الوراثية إذ تتكاثر الخلايا بصورة غير طبيعية للكوريات "ب" و "ث" في مختلف مراحل التمييز مما يؤدي لظهور أورام عقدية و خارج عقدية.

ف25% من الحالات تتطور خارج العقد إذ نصادف60% من الحالات تتمركز على مستوى الرأس و العنق.

ففي منطقة الرأس و العنق اللمفوم، فما بين 23% و 30% تكون خارج الحلقة و الدبر . و يمكن أن يتفشى ليصيب الجيوب السينية و الغدد اللمفاوية- التجويف أقمي- الفك السفلي- الحنجرة أو الغدة الدرقية.

و في دراستنا هته، اعتمدنا 87 حالة مرضية لمفاوية خارج عقدية لدائرة الأذن، الحلق و الحنجرة، يتراوح سن المرضى مابين 4 إلى 80 سنة و متوسط السن هو 51 سنة، و بالنسبة للجنس رجل لكل امرأتان و بؤرة المرض تتموقع في الحلقة و الدبر بنسبة 53%، وجميع المصابون خضعوا للأشعة بالمفراس و التحاليل النسيجية و تأكد التشخيص بالفعل .

بروتوكول العلاج يرتكز أساسا على المعالجة الكيميائية و الأشعة ، في حين نتأسف على عدم متابعة المرضى للعلاج على المدى الطويل، فظروف التشخيص تكون نوعية إذ تبقى الخزعة هي الطريقة المثلى لتشخيص المرض إذ تركز على تمنيع ظاهري مصطنع حيث نأخذ عينة بما فيه الكفاية بطريقة جيدة مع تجميد جزئي .

ويسند التشخيص إلى منظمة الصحة العالمية.

في علم النسيج يعتبر (اللمفوم داء منتشر كبير الخلية) هو السائد إذ يصيب أكثر من نصف المرضى، و في دراستنا هته مقارنة مع الأنواع الأخرى كالأورام الغير المؤلمة وورم (بوركيت) و المصوريات خارج النخاع و ورم النمط الظاهري (تي) و ورم (القاتلة الطبيعية ذي النمط الظاهري) نوع جيبي أنفي . الحكم في نتائج تقويم المرض و تقديرات عوامل التشخيص تمثل مرحلة هامة و ضرورية للتكفل بالعلاج إذ تطورت العلاجات بصورة مهمة خلال العشرية الأخيرة خاصة الكيميائية منها أو المداواة بالأشعة و أيضا العلاجات.

BIBLIOGRAPHIE

- [1]** Bouabdallah R. Lymphomes des voies aérodigestives supérieures. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-Laryngologie, 20-957-A, 2010.
- [2]** Festini G, Longaro F, Volpe C. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Recenti Prog Med*. 1997; 88: 169-172.
- [3]** Mendenhall NP. Lymphomas and related diseases presenting in the head and neck. *Management of head and neck cancer: A multidisciplinary approach*, Second Edition, Edited by Rodney R. Million and Nicolas J. Cassisi, Philadelphia 1994; pp 857-879.
- [4]** Site internet de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer. www.fnclcc.fr
- [5]** Histologie par Thomas S. LEESON et C. Roland LEESON, traduit par J. CHEVREAU, MASSON ET Cie, EDITEURS, 1971.
- [6]** Valérie Costes. Pathologie lymphoïde de la tête et du cou. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), [Annales de Pathologie Volume 29, Issue 4](#), September 2009, Pages 323-334.
- [7]** Anatomie des voies aérodigestives supérieures. Site internet du Réseau de cancérologie d'Aquitaine. www.canceraquitaine.org
- [8]** Site internet www.orl-info.com. Editeur : GIE Santé et retraite. Rédacteurs : Dr David EBBO, ORL et Dr Jacques FIORENTINO, expert en accompagnement santé.
- [9]** Henry Gray. *Anatomy of the Human Body*. 1918.
- [10]** GULLO Giuseppe. Echographie des glandes thyroïde et parathyroïdes. TRM, Octobre 2005.
- [11]** Mr. M. AZHARI. Thèse en médecine dentaire de. Faculté de médecine dentaire de Rabat. Année 2007. Les lymphomes malins non hodgkiniens des os maxillaires.
- [12]** Stevens, Lowe. *Histologie humaine*. 3^{ème} édition. 2006 Elsevier SAS.
- [13]** J P. Dadoune. *Histologie. De la biologie à la clinique*. 2000. FLAMMARION
- [14]** J Diebolda, T Molinaa, A Le Tourneaua, J Audouina. Hémopathies malignes : définition et différentes variétés selon la classification de l'OMS 2001. *REVUE FRANCOPHONE DES LABORATOIRES* - JANVIER 2008 - N°398 // © 2007 – Elsevier Masson SAS.

- [15]** R. Gressin. Diagnostic et nosologie des lymphomes au sein des hémopathies. *mednuc* 33 (2009) 482_485.
- [16]** 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.
- [17]** P Gaulard. Lymphomes non hodgkiniens. Aspects anatomocliniques. *Rev Med Interne* 1998 ; 19 Suppl 1 : 14-17. Elsevier, Paris
- [18]** D J. Good, RD Gascoyne. Classification of non hodgkin's lymphomas *Hematol Oncol Clin N Am* 22 (2008) 781–805.
- [19]** *MR Smith. Non Hodgkin's lymphoma. Curr Probl Cancer, January/February 1996.*
- [20]** Félix Reyes. Les lymphomes malins non hodgkiniens. John Libbey Eurotext, 2000.
- [21]** C Dearden, E Matutes. Non Hodgkin's lymphoma. 2004 The Medicine Publishing Company Ltd.
- [22]** Morton LM, Turner JJ, Cerhan JR, Linet MS, Treseler PA, Clarke CA, et al. Proposed classification of lymphoid neoplasms for epidemiologic research from the Pathology Working Group of the International Lymphoma Epidemiology Consortium (InterLymph). *Blood* 2007;110(2):695–708.
- [23]** Adamson P, Bray F, Costantini AS, Tao MH, Weiderpass E, Roman E. Time trends in the registration of Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas in Europe. *Eur J Cancer* 2007;43(2):391–401.
- [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 Wulfrank, Thierry Speelman, Carlos Pauwels, Hendrik Roels and André De Schryver. Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. 1987 Elsevier Science Publishers 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]** Peto, R, Pike, Armitage, P , Breslow, N E Cox, D R, Howard, S V, Mantel, N Mc Pherson, K Peto, J and Smith, P.G Design and analysis and randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient.II. Analysis and examples. Br. J. Cancer 35: 1-39, 1977.
- [28]** 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.
- [29]** AH Aiken, C Glastonbury. Imaging Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma in the Head and neck. Radiol Clin N Am 46 (2008) 363-378.
- [30]** MD Brette, J.-P. Monteil. Manifestations oto-rhino-laryngologiques des hémopathies de l'adulte. EMC- Oto- rhino-laryngologie 1 (2004)56-72.
- [31]** 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.
- [32]** Jong-Lyel Roh, Jooryung Huh, Hyung Nam Moon. Lymphomas of the head and neck in the pediatric population. International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology (2007) 71, 1471-1477.
- [33]** J.L. Young Jr., L.G. Ries, E. Silverberg, J.W. Horm, R.W.Miller, Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years, Cancer 58 (2 Suppl.) (1986) 598—602.
- [34]** E. Steliarova-Foucher, C. Stiller, P. Kaatsch, F. Berrino, J.W. Coebergh, B. Lacour, et al., Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCIS project): an epidemiological study, Lancet 364 (2004) 2097—2105.
- [35]** P. Kaatsch, E. Steliarova-Foucher, E. Crocetti, C. Magnani, C. Spix, P. Zambon, Time trends of cancer incidence in European children (1978—1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project, Eur. J. Cancer 42 (2006) 1961—1971.
- [36]** S. Dubey, S.K. Sengupta, L.K. Kaleh, J.T. Morewaya, Paediatric head and neck lymphomas in Papua New Guinea: a review and analysis of 67 cases, Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol. 43 (1998) 235—240.

- [37]** M.P. La Quaglia, Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck in childhood, *Semin. Pediatr. Surg.* 3 (1994) 207–215.
- [38]** Epstein JB, Epstein JD, Gorsky M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma. A population-based review of 361 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;**92**:519–525.
- [39]** Hanna E, Wanamaker J, Adelstein D. Extranodal lymphomas of the head and neck. A 20-year experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;**123**:1318–1323.
- [40]** Soto Varela A, Lozano Ramirez A, Fraga Garcia M, Forteza Vila J, Quesada Mario P, Fernandez Garcia J, et al. Lymphomes de l'anneau de Waldeyer. Étude épidémiologique de 55 cas. *Rev Laryngol Otol Rhinol* 1997;**118**:167–171.
- [41]** H Mawardi, C Cutler and N Treister. Medical management update: Non-Hodgkin lymphoma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009;107:e19-e33.
- [42]** L. Mahmal, A Jabri, L. Jabri, M. Harif, A. Quessari, Y. Benchakroun, A. Iraqi, S. Bencheckroun. Lymphome non hodgkinien mandibulaire primitive. A propos de trois observations. *Rev Stomatol. Chir. Maxillofac*, 2003; 104,2,111-114. 2010 Elsevier Masson SAS.
- [43]** Bachaud JM, Coppin D, Douchez J, Boutault F, Paty E, Saboye J et al Les lymphomes malins primitives de la mandibule. Etude de 3 cas et revue de la littérature. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*, 1992, 93-372-6.
- [44]** 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.
- [45]** Ansell S. Habermann T Hoyer J. Stricker J. ChenM, Mc Donald T. Primary Laryngeal lymphoma. *The Laryngoscope* 1997; 107: 1502-1506.
- [46]** Andratsche M Stelter K Ihrler S Hagedorn H. Subglottic tracheal stenosis as primary manifestation of marginal zone B-cell lymphoma of the larynx. *In vivo* 2005; 19: 547-550.
- [47]** 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.

- [48]** Ruggiero FP, Frauenhoffer E, Stack BC Jr. Thyroïde lymphoma : a single institution's experience. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 133:888-96.
- [49]** Matsuzuka F, Miyauchi A, Katayama S et al. clinical aspects of primary thyroid lymphoma: diagnosis and treatment based on our experience 119 cases. *Thyroïd* 1993; 3:93-9.
- [50]** Paccalin M, Gouet D, Ribouleau V et al. Lymphome malin primitif de la thyroïde: à propos de huit cas. *Rev Med interne* 2001 ; 22 : 934-8.
- [51]** Amitage JO, Dennis D, Weinsburg for the non hodgkin's lymphoma classification project New approach to classifying non hodgkin's lymphomas: clinical features of the major subtypes. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2780-2795.
- [52]** Nasr Ben Ammar C, et al. Plasmocytome solitaire extramédullaire de la tête et du cou : à propos de cinq cas. *Cancer Radiother* (2010), doi:10.1016/j.canrad.2010.03.016.
- [53]** Bourjat P, Kahn JL, Braun JJ. Imagerie des plasmocytomes solitaires maxillo- mandibulaires. *J Radiol* 1999;80:859-62.
- [54]** Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type. Dalal Abdullah Al-Hakeem a, Stefano Fedele a, Roman Carlos b, Stephen Porter a,* . 1368-8375/\$ - see front matter _c 2006 Elsevier Ltd. All rights reserved. doi:10.1016/j.oraloncology.2006.03.011.
- [55]** Kosary CL, Ries LAG, Miller BA, Hankey BF, Harras A, Edwards BK. SEER cancer statistics review, 1973-1992. Bethesda: NIH Publication 1995; n° 96-2789: 331.
- [56]** 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.
- [57]** Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publication n° 143. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997: 1240.
- [58]** Menegoz F, Black RJ, Arveux P, Magne V, Ferlay J, Buemi A, Carli PM, Chapelain G, Faivre J, Gignoux M, Grosclaude P, Mace-Lesec'h J, Raverdy N, Schaffer P. Cancer incidence and mortality in France in 1975-95. *Eur J Cancer Prev* 1997; 6; 442-66.

- [59]** Morgan G, Vornanan M, Puitinen J, Nakkarien A, Brincker H, Oisen J, Coeburgh JW, Vrints LW, Clayden D, McNally R, Jack A, Carli PM, Petrella T, Tomino R, D’Lollo S, Barchielli A, Cartwright R. Changing trends in the incidence of non hodgkin’s lymphoma in Europe. Biomed Study Group. *Ann Oncol* 1997; 8: 49-54.
- [60]** Harris NL, Ferry JA, Swerdlow SH. Posttransplant lymphoproliférative disorders: summary of Society for Hematopathology Workshop. *Semin Diagn Pathol* 1997; 14: 8-14.
- [61]** Devesa SS, Fears T. Non Hodgkin’s lymphoma time trends: United states and international data. *Cancer Res* 1992; 52: 5432s-40s.
- [62]** Sandlung JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin’s lymphoma in childhood. *N Engl J Med* 1996; 334: 1238-48.
- [63]** Chassagne-Clement C, Blay JY, Treilleux I, Sebban C, Bergeron C, Biron P, Philip T. Epidemiology of non-Hodgkin’s lymphoma : recent data. *Bull Cancer* 1999; 86: 529-34.
- [64]** The Non-Hodgkin’s Lymphoma Classification Project. A clinical evaluation of the international Lymphoma Study Group classification of non Hodgkin’s lymphoma. *Blood* 1997; 89: 3909-18.
- [65]** F Vega, Pei Lin, LJ Medeiros. Extranodal lymphomas of the head and neck. *Annals of Diagnostic Pathology* 9 (2005) 340-350.
- [66]** Lee YY, Van Tassel P, Nauert C et al. Lymphomas of the head and neck : CT findings at initial presentation. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149(3):575-81.
- [67]** Harnsberger HR, Bragg DG, Osborn AG, et al. Non- Hodgkin’s lymphoma of the head and neck: CT evaluation of nodal and extranodal sites. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149(4):785–91.
- [68]** King AD, Lei KI, Richards PS, et al. Non-Hodgkin’s lymphoma of the nasopharynx: CT and MR imaging. *Clin Radiol* 2003;58(8):621–5.
- [69]** Harris NL, Jaffe ES, Stein H, et al. A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994;84(5):1361–92.
- [70]** Widder S, Pasiëka JL. Primary thyroid lymphomas. *Curr Treat Options Oncol* 2004;5(4):307-13.

- [71]** Sebahoun G. Hématologie clinique et biologique. Paris : Arnette ; 1998.
- [72]** 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.
- [73]** Hermine O, Haioun C, D'agay M-F, Briere J, Lavignac C, Fillet G, et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression in aggressive non-Hodgkin's lymphoma. Blood 1996 ;87(1) :265-72.
- [74]** Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE, Ma C, Lossos IS, Rosenwald A, et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. Nature 2000;403:503-11.
- [75]** Hans CP, Weisenburger DD, Greiner TC, Gascoyne RD, Delabie J, Ott G, et al. Confirmation of the molecular classification of diffuse large B-cell lymphoma by immunohistochemistry using a tissue microarray. Blood 2004;103:275-82.
- [76]** Salles G. Clinical features prognosis and treatment of follicular lymphoma. Hematology (Am Soc Hematol Educ Program) 2007: 216-25.
- [77]** Troch M, Whoehner S, Streubel B, Weissel M, Hoffmann M, Mullauer L, et al. Chronic autoimmune thyroiditis (Hashimoto's thyroiditis) in patients with MALT lymphoma. Ann Oncol 2008;19:1336-9.
- [78]** Du MQ. MALT lymphoma: recent advances in aetiology and molecular genetics. J Clin Exp Hematop 2007;47:31-42.
- [79]** Yuen A, Jacobs C. Lymphomas of the head and neck. Semin Oncol 1999;26(3):338-45.
- [80]** Nathu RM, Mendenhall NP, Almasri NM, Lynch JW. Non Hodgkin's lymphoma of the head and neck; a 30 years experience at the University of Florida. Head Neck 1999; 21:247-54.
- [81]** Aviles A, Delgado S, Ruiz H, et al. Treatment of non Hodgkin's lymphoma of Waldeyer's ring: radiotherapy versus chemotherapy versus combined therapy. Eur J Cancer B Oral Oncol 1996;32B(1): 19-23.
- [82]** Solomides CC, Miller AS, Christman RA, Talwar J, Simpkins H. Lymphomas of the oral cavity: histology, immunologic type, and incidence of Epstein-Barr virus infection. Hum Pathol 2002;33:153-7.

- [83]** Menarguez J, Mollejo M, Carrion R, et al. Waldeyer's ring lymphomas. A clinicopathological study of 79 cases. *Histopathology* 1994;24:13-22.
- [84]** Barton JH, Osborne BM, Butler JJ, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the tonsil. A clinicopathologic study of 65 cases. *Cancer* 1984;53:86-95.
- [85]** Lopez-Guillermo A, Colomo L, Jimenez M, et al. Diffuse large B-cell lymphoma : clinical and biological characterization and outcome according to the nodal or extranodal primary origin. *J Clin Oncol* 2005;23:2797-804.
- [86]** Wright DH, Lymphomas of Waldeyer's ring. *Histopathology* 1994;24:97-9.
- [87]** Cleary KR, Batsakis JG. Sinonasal lymphomas. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1994;103:911-4.
- [88]** Das S, Kirsch CF. Imaging of lumps and bumps in the nose: a review of sinonasal tumors. *Cancer Imaging* 2005; 5:167-77.
- [89]** Abbondanzo SL, Wenig BM. Non Hodgkin's lymphoma of the sinonasal tract. A clinicopathologic and immunophenotypic study of 120 cases. *Cancer* 1995; 75:1281-91.
- [90]** Logsdon MD, Ha CS, Kavadi VS, Cabanillas F, Hess MA, Cox JD. Lymphoma of the nasal cavity and paranasal sinuses : improved outcome and altered prognostic factors with combined modality therapy. *Cancer* 1997; 80:477-88.
- [91]** Cheung MM, Chan JK, Lau WH, et al. Primary non Hodgkin's lymphoma of the nose and nasopharynx: clinical features, tumor immunophenotype, and treatment outcome in 113 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:70-7.
- [92]** 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.
- [93]** Daniels T. Benign lymphoepithelial lesion and Sjogren's syndrome. In: Ellis GL, Auclair PL, Gnepp DR, editors. *Surgical pathology of the salivary glands. Major problems in pathology series, vol25*. Philadelphia: WB Saunders;1991.P1-83.
- [94]** Stafford ND,Wilde A. Parotid cancer. *Surg Oncol* 1997;6(4):209-13.

- [95]** Park CK, Manning Jr, Battifora H, Medeiros LJ. Follicle center lymphoma and Warthin tumor involving the same anatomic site. Report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 2000;113:113-9.
- [96]** Barnes L, Myers EN, Prokopakis EP. Primary malignant lymphoma of the parotid gland. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:573-7.
- [97]** Kojima M, Shimizu K, Nishikawa M, Tamaki Y, Ito H, Tsukamoto N, et al. Primary salivary gland lymphoma among Japanese: a clinicopathological study of 30 cases. *Leuk Lymphoma* 2007;48:1793_8.
- [98]** Nakamura S, Ichimura K, Sato Y, Nakamura S, Nakamine H, Inagaki H, et al. Follicular lymphoma frequently originates in the salivary gland. *Pathol Int* 2006;56:576-83.
- [99]** Chan JK, Tsang WY, Hui PK, Ng CS, Sin VC, Khan SM, et al. T and T/natural killer-cell lymphomas of the salivary gland: a clinicopathologic, immunohistochemical and molecular study of six cases. *Hum Pathol* 1997;28:238-45.
- [100]** Hew WSR, Carey FA, Kernohan NM, Heppsleston AD, Jackson R, Jarrett RF. Primary T-cell lymphoma of salivary gland: a report of a case and review of the literature. *J Clin Pathol* 2002; 55: 61-3.
- [101]** Hyman GA, Wolff M. Malignant lymphomas of the salivary glands: review of the literature and report of 33 new cases, including four cases associated with the lymphoepithelial lesion. *Am J Clin Pathol* 1976.65(4):421-38.
- [102]** Mehle ME, Kraus DH, Wood BG, et al. Lymphoma of the parotid gland. *Laryngoscope* 1993;103(1 Pt 1): 17_21.
- [103]** Kossev P, Livolsi V. Lymphoid lesion of the thyroid: review in light of the revised European-American lymphoma classification and upcoming World Health Organisation classification. *Thyroid* 1999;9:1273-80.
- [104]** Isaacson PG. Lymphoma of the thyroid gland. *Curr Top Pathol* 1997;91:1-14.
- [105]** Kato I, Tajima K, Suchi T, et al. Chronic thyroiditis as a risk factor of B-cell lymphoma in the thyroid gland. *Jpn J Cancer Res* 1985;76: 1085- 90.
- [106]** Burt AD, Kerr DJ, Brown IL, Boyle P. Lymphoid and epithelial markers in small cell anaplastic thyroid tumours. *J Clin Pathol* 1985; 38:893- 6.

- [107]** Hyjek E, Isaacson PG. Primary B cell lymphoma of the thyroid and its relationship to Hashimoto's thyroiditis. *Hum Pathol* 1988;19: 1315- 26.
- [108]** Ha CS, Shadle KM, Medeiros LJ, et al. Localized non-Hodgkin lymphoma involving the thyroid gland. *Cancer* 2001;91:629 - 35.
- [109]** Ansell SM, Grant CS, Habermann TM. Primary thyroid lymphoma. *Semin Oncol* 1999;26(3): 316-23.
- [110]** Belal A, Allam A, Kandil A et al. Primary thyroid lymphoma: a retrospective analysis of prognostic factors and treatment outcome for localized intermediate and high grade lymphoma. *Am J Clin Oncol* 2001;24:299-305.
- [111]** King AD, Yuen EH, Lei KI, et al. Non-Hodgkin lymphoma of the larynx: CT and MR imaging findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004;25(1):12-5.
- [112]** Horny HP, Kaiserling E. Involvement of the larynx by hemopoietic neoplasms. An investigation of autopsy cases and review of the literature. *Pathol Res Pract* 1995;191:130- 8.
- [113]** Mok JS, Pak MW, Chan KF, Chow J, Hasselt CA. Unusual T- and T/NK-cell non-Hodgkin's lymphoma of the larynx: a diagnostic challenge for clinicians and pathologists. *Head Neck* 2001;23:625- 8.
- [114]** Ferry JA, Harris NL. Lymphomas and lymphoid hyperplasia in head and neck sites. In: Pilch BZ, editor. *Head and neck surgical pathology*. 2001. pp 476-533.
- [115]** Hicks MJ, Flaitz CM. External root resorption of a primary molar: Incidental histopathological finding of clinical significance. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:4-8.
- [116]** Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Dallenbach F, Hummel M, Marafioti T, Schneider U, et al. Plasmablastic lymphomas of the oral cavity: a new entity associated with the human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997;89:1413-20.
- [117]** Stein H, Harris NL, Campo E. Plasmablastic lymphoma. In : Swerdlow S, XCampo E, Harris N, Jaffe E, Pileri S, Stein H, Thiele J, Vardiman J, editors. *WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC;2007.
- [118]** Stein H. Plasmablastic lymphoma (or diffuse B-cell lymphoma, plasmablastic subtype). USCAP 2003 annual meeting. <http://www.uscap.org>.

- [119]** Kobler P, Borcic J, Filipovic Zore I, Nola M, Sertic D. . Primary non-Hodgkin's lymphoma of the oral cavity. *Oral Oncology EXTRA* (2005) 41, 12–14.
- [120]** Folwaczny M, Hickel R. Impaired dentofacial development after radiotherapy of a non-Hodgkin lymphoma: report a case. *ASDC JDent Child*, 2000;67:428-30.
- [121]** Saint-Blancard P, Denhez F, Seigneuric JB, Patte JH, Cantaloube D. Malignant lymphoma of mandible. A new case. *Ann Pathol*, 2001;21:157-9.
- [122]** Patte C. Paediatric update on non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Cancer* 1998;34:359-363.
- [123]** Biggar R, Curtis R, Cote T, et al. Risk of other cancers following Kaposi's relation to acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Epidemiol* 1994;139:362—8.
- [124]** Urquhart A, Berg R. Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. *Laryngoscope* 2001;111(9):1565–9.
- [125]** Zapater E, Bagan JV, Campos A, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck in association with HIV infection. *Ann Otolaryngol Chir Cervicofac* 1996;113(2):69–72.
- [126]** Barry B, Matheron S, Cehanno P. Manifestations ORL observées au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine. *Encycl Med Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris), Oto-rhino-laryngologie ,20.956-A-10,1996 :1-8.
- [127]** Carbone A, Gloghini A. AIDS-related lymphomas: from pathogenesis to pathology. *Br J Haematol* 2005;130(5):662–70.
- [128]** Folk G, Abbondanzo S, Childers E, et al. Plasmablastic lymphoma: a clinicopathologic correlation. *Ann Diagn Pathol* 2006;10:8—12.
- [129]** Marsot-Dupuch K, Quillard J, Meyohas MC. Head and neck lesions in the immunocompromised host. *Eur Radiol* 2004;14(Suppl 3):E155–67.
- [130]** 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 Hodgkin's disease: Costwolds meeting. *J Clin Oncol* 1989;7:1630-6.

- [131]** Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* 1971;31(11):1980-1.
- [132]** 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.
- [133]** 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.
- [134]** Johnston A, Salles G. Prognostic Systems for Lymphomas. *Hematol Oncol Clin N Am* 22 (2008) 839-861.
- [135]** Bouabdallah K, Milpied N. Actualités sue les lymphomas malins non hodgkiniens. *Bull Cancer* 2007 ;94(1) :43-52.
- [136]** Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphiy in evaluation of lymphoma. *Cancer* 2002;94:879-88.
- [137]** Juweid ME, Cheson BD. Current concepts: positron-emission tomographiy and assessment of cancer therapy. *N Engl J Med* 2006;354:496-7.
- [138]** **[138]** Burron C, Ell P, Lynch D. The role of PET imaging in lymphoma. *Br J Haematol* 2004;126:772-84.
- [139]** Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomes-Leon N, Coya J, Rodriguez-Vigil B, Madero R, et al. Positron emission tomography/computed tomography : diagnostic accuracy in lymphoma. *Br Haematol* 2006 ;135 :293-302.
- [140]** Allen-Aeurbach M, Ouon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH, et al. Comparaison between 2-deoxy-2 [18F] fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma. *Mol Imaging Biol* 2004;6:411-6.
- [141]** Hustinx R, Jerusalem G, Depriek B. Tomographie à emission de positons et lymphomas. *Médecine Nucléaire* 32(2008) 449-455.
- [142]** Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME. The international harmonization project on lymphoma. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007;25:579-86.

- [143]** Jerusalem G, Hustinx R. Nuclear Medicine. In: Canellos CP, Lister TA, Young B, editors. The lymphomas. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 189–202.
- [144]** Bodet-Milin C, Salaun P-Y, Crespin C, Vuillez J-P, Kraeber-Bodéré F. La place de la TEP au FDG dans l'évaluation des lymphomes. Médecine nucléaire 33 (2009) 486-490.
- [145]** Isasi CR, Moadel RM, Blaufow MD. A meta-analysis of 18F-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose positron emission tomography in the staging and restaging of patients with lymphoma. Cancer 2005;104:1066–74.
- [146]** Seam P, Juweid ME, Cheson D. The role of FDG-PET scans in patients with lymphoma. Blood 2007;110:3507–16.
- [147]** Moog F, Bangerter M, Kotzerke J, Guhlmann A, Frickhofen N, Reske SN. 18-F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography as a new approach to detect lymphomatous bone marrow. J Clin Oncol 1998;16: 603–9.
- [148]** Jerusalem G, Warland V, Najjar F, Paulus P, Fassotte MF, Fillet G, et al. Whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for the evaluation of patients with Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma. Nucl Med Com 1999;20:13–20.
- [149]** Jerusalem G, Begui Y. The place of positron tomography imaging in the management of patients with malignant lymphoma. Haematologica 2006; 91:442-4.
- [150]** Site internet de la faculté de médecine de Toulouse. Ressources pédagogiques. DCEM 3. Module 10. Cancérologie, Onco-hématologie. Item 164. Diagnostiquer un lymphome malin. <http://www.medecine.upstlse.fr>
- [151]** P L Zinzani. Lymphoma: Diagnosis, Staging, Natural History, and Treatment Strategies. Seminoncol.2005.01.008.
- [152]** Milpied N, Anti-CD20 en oncohématologie, Presse Med (2009),doi :10.1016/j.lpm.2009.02.005.
- [153]** C. Bodet-Milin, A. Oudoux, F. Kraeber-Bodéré. La radio-immunothérapie. Médecine Nucléaire 33 (2009) 148–151. doi:10.1016/j.mednuc.2009.01.009

- [154]** Haioun C, Itti E, Rahmoumi A, Brice P JD, Belhadj K et al. 18F fluoro-2-desoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) in aggressive lymphoma : an early pronostic tool for predicting patient outcome. *Blood* 2005;106:1376-81.
- [155]** Coiffier B, Lepage E, Briere J, Herbrecht R, Tilly H, Bouabdallah R, et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compare with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2002;346:235-42.
- [156]** Pfreundschuh M, Trümper L, Osterborg A, Pettengell R, Trneny M, Imrie K, et al. CHOP like chemotherapy plus rituximab versus CHOP-like chemotherapy alone in young patients with good-prognosis diffuse large B-cell lymphoma: a randomized controlled trial by the Mabthera International Trial (MInT) Group. *Lancet Oncol* 2006, 7:379-91.
- [157]** Pfreundschuh M, Schubert J, Ziepert M, Schimts R, Mohren M, Lengfelder E, et al. Six vs Eight cycles of bi-weekly CHOP-14 with or without rituximab in elderly patients with aggressive CD20+ B cell lymphomas: a randomised controlled trial (RICOVER-60). *Lancet Oncol* 2008;9:105-16.
- [158]** Bouabdallah R, Stoppa AM, Rossi JF, Lepage G, Coso D, Xerri L, et al. Intensive sequential chemotherapy (ISC 95) with growth factors and blood stem cell support in high-intermediate and high-risk (IPI 2 and IPI 3) aggressive non-Hodgkin's lymphoma: an oligocentric report on 42 patients. *Leukemia* 1999;13:950-6.
- [159]** Haioun C, Lepage E, Gisselbrecht C, Salles G, Coiffier B, Brice P, et al. Survival benefit of high dose therapy in poor-risk aggressive non hodgkinien's lymphoma final analysis of the prospective LNH87-2 protocol- a Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte study. *J Clin Oncol* 2000;18:3025-30.
- [160]** Milpied N, Deconinck E, Gaillard F, Delwail V, Foussard C, Berthou C, et al. Initial treatment of aggressive lymphoma with high-dose chemotherapy and autologous stem-cell support. *N Engl J Med* 2004;350:1287-95.
- [161]** Reyes F, Lepage E, Granem G, Molina TJ, Brice P, Coiffier B, et al. ACVBP versus CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:1197-205.
- [162]** Bonnet C, Fillet G, Mounier N, Ganem G, Molina TJ, Thiéblemont C, et al. CHOP alone compared with CHOP plus radiotherapy for localized aggressive lymphoma in elderly patients : a study by the groupe d'étude des lymphomes de l'adulte. *J Clin Oncol* 2007; 25:787-92.

- [163]** Seymour JF, Pro B, Fuller LM, Manning JT, Hagemeister FB, Romaguera J, et al. Long term follow up of a prospective study of combined modality therapy for stage I-II indolent non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2003;21:2115-22.
- [164]** Brice P, Bastion Y, Lepage E, Brousse N, Haïoun C, Moreau P, et al. Comparison in low-tumor-burden follicular lymphomas between an initial no-treatment policy, prednimustine, or interferon alpha : a randomized study from the Groupe d'Etude des lymphomes Folliculaires. Groupe d'Etude des lymphomas de l'Adulte. *J Clin Oncol* 1997;15:1110-7.
- [165]** Ardeschna KM, Smith P, Norton A, Hancock BW, Hoskin PJ, MacLennan KA, et al. Long-term effect of a watch and wait policy versus immediate systemic treatment for asymptomatic advanced stage non-Hodgkin's lymphoma: a randomized controlled trial. *Lancet* 2003;362:516-22.
- [166]** Colombat P, Salles G, Brousse N, Eftekhari P, Soubeyran P, Delwail V, et al. Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody) as single first-line therapy for patients with follicular lymphoma with a low-tumor-burden : clinical and molecular evaluation. *Blood* 2001;97:101-6.
- [167]** Kaminski MS, Tuck M, Estes J, Kolstad A, Ross CW, Zasadny K, et al. 131I-Tositumomab therapy as initial treatment for follicular lymphoma. *N Engl J Med* 2005;352:441-9.
- [168]** Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, Schmitz N, Lengfelder E, Schimts R, et al. Front-line therapy with rituximab added to the combination of CHOP significantly improves the outcome for patients with advanced-stage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade lymphoma Study Group. *Blood* 2005;106:3725-32.
- [169]** Salles G, Mounier N, de Guibert S, Morschhauser F, Doyen C, Rossi JF, et al. Rituximab combined with chemotherapy and interferon in follicular lymphoma patients : results of the GELA-GOELAMS FL 2000 study. *Blood* 2008;112:4824-31.
- [170]** Thieblemont C, Berger F, Dumontel C, Moullet I, Bouafia F, Felman P, et al. Mucosa associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000.95:802-6.
- [171]** Dreyling M, Buske C, Hiddemann W. Advances in molecular biology and treatment of B cell malignancies: indolent B cell lymphoma. *Ann Oncol* 2005;16(suppl2)99-104.

- [172]** Patte C, Michon J, Frappaz D, Leverger G, Rubie H, Soussain C, et al. Therapy of Burkitt and other B-cell acute lymphoblastic leukemia and lymphoma : experience with the LMB protocols of the SFOP (French Paediatric Oncology Society) in children and adults. *Baillieres Clin Haematol* 1994;7:339-48.
- [173]** Diviné M, Casassus P, Koscielny S, Bosq J, Sebban C, Le Maignan C, et al. Burkitt lymphoma in adults : a prospective study of 72 patients treated with an adapted pediatric LMB protocol. *Ann Oncol* 2005;16:1928-35.
- [174]** J Forcioli, B Meyer, B Fabiani. Granulome malin centrofacial ou lymphoma nasal NK/T. doi:10.1016/j.emcorl.2005.09.002.
- [175]** Chim CS, Ma SY, Au WY, Choy C, Lie AK, Liang R, et al. Primary nasal natural killer cell lymphoma : long term treatment outcome and relationship with the international Prognostic Index. *Blood* 2004;103:216-21.
- [176]** Chen HH, Fong L, Su IJ, Ting LL, Hong RL, Leung HW, et al. Experience of radiotherapy in lethal midline granuloma with special emphasis on centrofacial T-cell lymphoma: a retrospective analysis covering a 34-year period. *Radio-ther Oncol* 1996;38:1-6.
- [177]** You JY, Chi KH, Yang MH, Chen CC, Ho CH, Chau WK, et al. Radiation therapy versus chemotherapy as initial treatment for localized nasal natural killer (NK)/T-cell lymphoma: a single institute survey in Taiwan. *Ann Oncol* 2004;15:618-25.
- [178]** Le Gouill S, Milpied N, Buzyn A, DE Latour RP, Vernant JP, Mohty M, et al. Graft versus lymphoma effect for aggressive T-cell lymphomas in adults : a study by the société Française de Greffe de Moelle et de Thérapie cellulaire. *J Clin Oncol* 2008 ;26 :2264-71.
- [179]** Weber D. Solitary Bone and extramedullary plasmocytoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005:373-6.
- [180]** Site internet du réseau de santé en cancérologie de la région Lorraine. Référentiel : lymphomes malins non hodgkiniens.
www.oncolor.org
- [181]** K M Dunleavy, E Kass, W Wyndham. Lymphomas of the Head and Neck. Article extrait du site internet: www.medscape.com.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم أقسم بالله العظيم

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

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

الأورام اللمفاوية غير مودجينية
غير عقدية في الأنف والحنجرة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

السيد : بكر الزكراكي
المزاداد في: 29 دجنبر 1984 بنانسي (فرنسا)

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الأورام اللمفاوية غير هودجينية غير عقدية – علم النسيج – التدريج – ريتوكسماب.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيسا

السيد: محمد قزادري

أستاذ في طب الأنف، الأذن والحنجرة

مشرف

السيدة: ليلى اصقلي

أستاذة في طب الأنف، الأذن والحنجرة

السيدة: زيتونة الحمانى

أستاذة في التشريح الدقيق

السيد: محمد عدناوي

أستاذ في الطب الباطني

السيد: مالك بولعدس

أستاذ في أمراض الفم والجراحة الوجهية والفكية

أعضاء

