

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2013

Thèse N° 084/13

LES LYMPHOMES EXTRA-GANGLIONNAIRES (A propos de 06 cas)

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 27/05/2013

PAR

M. EL AMRANI REDA

Né le 08 Octobre 1987 à Taounate

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Lymphome primitif extra-ganglionnaire - Morphologie

Immunohistochimie - Chimiothérapie

JURY

M. CHAOUI EL FAIZ MOHAMMED.....	PRESIDENT
Professeur de Neurochirurgie	
Mme. BONO WAFAA.....	RAPPORTEUR
Professeur de Médecine interne	
Mme. AMARTI RIFFI AFAF.....	JUGES
Professeur d'Anatomie pathologique	
M. MAAROUFI MUSTAPHA.....	
Professeur agrégé de Radiologie	
Mme. BERRADY RHIZLANE.....	MEMBRE ASSOCIE
Professeur assistant de Médecine interne	

LISTE DES ABREVIATIONS :

ABC	: lymphocytes B activés
ACFA	: arythmie complète par fibrillation auriculaire paroxystique
ADP	: Adénopathie
ADN	: acide désoxyribonucléique
AEG	: altération de l'état général
AID	: induced cytidine deaminase
ATB	: antibiotique
BK	: bacille de Koch
BOM	: biopsie osteo-médullaire
CRP	: protéine C réactive
CT	: chimiothérapie
EBV	: virus d'Epstein-Barr
ECG	: électrocardiogramme
ECOG	: eastern cooperative oncology group
ELSG	: groupe international d'étude des lymphomes extra ganglionnaires
ELT	: entéropathie lymphomateuse T
ETT	: Echographie trans-thoracique
FE	: fraction d'éjection
GCB	: cellules B des centres germinatifs
HP	: helicobacter pylori
HTA	: hypertension artérielle
IG	: immunoglobuline
ILSG	: groupe international d'étude des lymphomes
IPI	: international Prognostic Index
IPSID	: immunoproliferative small intestinal disease
IRM	: imagerie par résonnance magnétique
LAO	: le lymphome orbitopalpebral ou des annexes oculaires

LBGC	: lymphome B diffus à grandes cellules
LCP	: lymphome cérébral primitif
LDH	: lactico-déshydrogénase
LEP	: le lymphome épidural primitif
LF	: le lymphome folliculaire
LM	: lymphome malin
LNH PE	: lymphome non hodgkinien primitif extra-ganglionnaire
LNH	: lymphome non hodgkinien
LPSNC	: lymphomes primitif du système nerveux central
MALT	: mucosae associated lymphoid tissue
MTX	: methotrexate
MZL	: marginal zona lymphoma
NK	: Natural Killer
NOS	: not otherwise specified
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PET	: tomographie par émission de positons
PL	: ponction lombaire
REAL	: revised european american lymphoma
RT	: radiothérapie
RTOG	: radiation therapy oncology group
SNC	: système nerveux central
TCR	: le récepteur de la cellule T pour l'antigène
TDM CTAP	: tomodensitométrie cervico – thoraco – abdomino -pelvienne
TDM	: tomodensitométrie
TDT	: terminal désoxynucléotidyl transférase
TFH	: lymphocytes T auxiliaires folliculaires
VS	: vitesse de sédimentation
WF	: working formulation for clinical usage

PLAN

INTRODUCTION	9
MATERIEL ET METHODES	11
A- Fiche d'exploitation	14
B- Résumés des observations	15
RESULTATS	18
A- Données épidémiologiques	19
B- Données cliniques	20
C- Données radiologiques	22
D- Données biologiques	27
E- Données histologiques	28
F- Bilan d'extension	33
G- Classification et stades de la maladie	36
H- Bilan préthérapeutique.....	38
I- Traitement.....	40
J- Evolution	43
1) Evolution à court et à moyen terme.....	43
2) Evolution à long terme : recul et survie	45
DISCUSSION	47
A- Définition	48
B- Rappel du système lymphoïde	49
1) Organisation du tissu lymphoïde	49
2) Physiologie du tissu lymphoïde.....	50
3) Différenciation des cellules lymphoïdes	51
a. La différenciation des cellules B normales.....	51
b. Les modifications morphologiques des lymphocytes B secondaires à une stimulation antigénique	51
c. La différenciation des cellules T normales.....	54

d. Les modifications morphologiques des lymphocytes T secondaires à une stimulation antigénique	54
e. Les données générales sur les réarrangements des gènes qui codent les récepteurs aux antigènes.....	57
C- Etude épidémiologique	58
1) Epidémiologie descriptive des lymphomes extra-ganglionnaires :.	58
a. Sites, classification et types histologiques	58
b. Les facteurs influençant la localisation anatomique	60
c. Incidence	60
d. Variations par ethnie et par localisation géographique.....	60
e. Variations dans le temps	61
f. Variations selon le sexe	62
g. Variation selon l'âge	63
h. Variations par site anatomique.....	63
2) Etiologies et facteurs de risque :.....	65
a. Susceptibilité génétique	65
b. Lymphomes et maldies infectieuses	65
c. Lymphomes et maladies systémiques	66
d. Lyphomes et toxiques	66
D- Classifications :	67
1) Historique de la classification des lymphomes	67
a. La formulation internationale à usage de travail	68
b. La classification de Kiel	69
c. La classification REAL	71
2) La classification histologique : classification OMS 2008.....	73
a. Les lymphomes B	75
b. Les lymphomes T	77

3) Les classifications cliniques	79
a. Classification d'Ann Arbor modifiée par Cotswolds.....	80
b. Echelle d'activité de l'ECOG.....	82
c. Echelle d'activité selon Karnofski	82
4) La classification pronostic : International prognostic index (IPI)	83
a. Facteurs définissant l'IPI.....	83
b. Groupes de risque de l'IPI des lymphomes agressifs	84
E- Formes topographiques :	84
1) Type de description : Le lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale ou MALT	84
a. Définition.....	84
b. Epidémiologie	87
c. Caractéristiques cliniques.....	89
d. Anomalies cytogénétiques	89
e. Evaluation du stade de la maladie.....	90
f. Traitement	91
g. Evolution et pronostic	92
2) Lymphome primitif du système nerveux central (LPSNC).....	94
a. Incidence et épidémiologie.....	94
b. Etude anatomopathologique et biologique	94
c. Données cliniques.....	98
d. Données neuroradiologiques	99
e. Diagnostic et bilan d'extension	102
f. Facteurs pronostiques	103
g. Traitement.....	104
g-1) La chirurgie	105
g-2) La corticothérapie.....	105

g-3) La radiothérapie	105
g-4) Le traitement de combinaison	107
01. L'efficacité	107
02. La neurotoxicité	109
g-5) La chimiothérapie seule	110
g-6) Autres modalités de chimiothérapie	112
g-7) Traitement du lymphome cérébral primitif associé au VIH	113
3) Lymphome primitif orbito-palpébral ou des annexes oculaires (LPAO)	114
a. Diagnostic clinique : l'atteinte conjonctivale	114
b. Diagnostic para clinique : Imagerie	116
c. Diagnostic Histologique	118
01. Biopsie	118
02. Prélèvement chirurgicaux	118
03. Analyse histologique	118
d. Anomalies génétiques et moléculaires.....	119
e. Anomalies infectieuses.....	119
f. Bilan préthérapeutique.....	120
g. Histoire naturelle et facteurs pronostiques	121
h. Traitement.....	121
01. Radiothérapie	122
02. Chimiothérapie, Immunothérapie.....	122
03. Surveillance.....	123
04. Antibiothérapie	124
05. Indications thérapeutique	124
4) Lymphome primitif cardiaque	125

a. Définition et incidence	125
b. Présentation clinique	125
c. Explorations para-cliniques.....	127
01. Radiographie thoracique.....	127
02. L'électrocardiogramme.....	127
03. L'échographie transthoracique.....	127
04. La tomodensitométrie et l'IRM	127
05. L'étude cytologique du liquide de ponction péricardique.....	128
06. PET scan.....	129
d. Etude histologique	129
e. Traitement	130
f. Pronostic	130
5) Lymphome primitif épidural (LPE)	131
a. Incidence	131
b. Mécanismes de développement et localisation anatomique.....	132
c. Présentation clinique	132
d. Présentation radiologique	133
e. Diagnostic histologique.....	134
f. Traitement	135
g. Pronostic	136
h. Evolution	136
Conclusion	137
Résumés	139
Références	146

INTRODUCTION

Les lymphomes malins constituent un groupe de cancers du tissu lymphoïde, ganglionnaire ou extra ganglionnaire, liés à la transformation néoplasique d'une cellule lymphocytaire. Cet ensemble constitue le plus grand groupe des hémopathies malignes, les plus fréquents et environ 5% des cancers rencontrés chez l'adulte. On y distingue classiquement la maladie de Hodgkin et les lymphomes non Hodgkiniens (LNH) [1]. Le terme de lymphome évoque en premier lieu une pathologie ganglionnaire. Cependant, 25 à 40 % des lymphomes surviennent en dehors des ganglions, ce qui est expliqué par l'existence du tissu lymphoïde dans certains organes, en particulier le tube digestif qui est le site le plus fréquent des lymphomes extra-ganglionnaires, suivi par l'anneau de Waldeyer et la peau [2].

Les lymphomes primitifs extra ganglionnaires sont définis comme des lymphomes localisés qui apparaissent dans un tissu extra ganglionnaire avec ou sans envahissement des ganglions régionaux. Ils posent des difficultés concernant le bilan d'extension, le diagnostic histologique et l'attitude thérapeutique (traitement local ou général) que nous allons illustrer dans la présente étude [2].

Nous rapportons à travers cette étude six cas de lymphomes extra ganglionnaires primitifs à savoir trois lymphomes primitifs cérébraux, un conjonctival, un cardiaque et un épidural. Ces derniers sont des entités rares, de pronostic sombre en raison de leurs localisations, malgré leurs chimio-sensibilités. Un suivi régulier et prolongé s'avère nécessaire en raison des récives locales ou à distance.

MATERIEL ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle et descriptive au service de médecine interne du CHU Hassan II de Fès, durant la période s'étendant de janvier 2009 à décembre 2012. Nous avons consulté le registre des hospitalisations et nous avons répertoriés six cas de lymphomes primitifs extra-ganglionnaires particuliers par leur localisation rare et leur difficulté de prise en charge. Suivis et traités durant cette période au sein dudit service.

Tous les patients ont bénéficié :

- ▼ D'un bilan clinique précisant leurs tares, les signes fonctionnels et les signes physiques.
- ▼ D'un bilan biologique comportant : la Numération formule sanguine, le bilan hépatique, la fonction rénale, l'ionogramme sanguin, le dosage de la déshydrogénases lactique (LDH) et de la Beta 2 microglobuline, le dosage de la protéine C réactive (CRP), les sérologies virales (hépatites virales, virus de l'immunodéficience humaine, l'Epstein Barr virus), la recherche du bacille de Koch dans les crachats et d'une étude cyto bactériologique des urines.
- ▼ D'un bilan radiologique initial : orienté par les signes d'appel cliniques (Radiographie standard, tomodensitométrie, imagerie par résonance magnétique).
- ▼ D'une biopsie d'organes accessibles avec étude anatomopathologique au microscope optique, complétée d'une étude immunohisto chimique.
- ▼ D'un bilan d'extension contenant une radiographie pulmonaire, une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne, complétée au besoin par d'autres explorations spécifiques.
- ▼ D'un bilan préthérapeutique contenant essentiellement, une échographie cardiaque, un électrocardiogramme, un bilan hématologique et infectieux.

- v D'un traitement de première intention
- v Et d'un suivi clinique, biologique et radiologique.

Une fiche d'exploitation était dédiée au recueil de ces données. L'étude statistique était réalisée par le logiciel MS Excel 2010

A - FICHE D'EXPLOITATION:

Caractéristiques cliniques et radiologiques (Tableau 1)							
Cas/Ag e/Sexe	Origine/ Profession	Antécédents	Signes fonctionnels	Signes physiques	Bilan radiologique initial		
		PERSONNELS - Médicaux - Chirurgicaux - Environnementaux et toxiques FAMILIAUX			- Radiographie standard - TDM - IRM		
Données biologiques et anatomopathologiques (Tableau 2)							
Biologie				Anatomie pathologique			
NFS	LDH	B2MG	Autres	Site de biopsie	Microscope optique	Immunohistochimie	Conclusion
			- CRP - VS - Sérologies virales (HIV, HVB, HVC, TPHA, VDRL) - BK crachats - Bilan rénal - Fonction hépatique				
Bilan d'extension (Tableau 3)							
Radiographie pulmonaire	TDM Cervico-thoraco-abdomino-pelvienne	Biopsie ostéo-médullaire	Ponction lombaire	Autres			
				- IRM - PET SCAN			
Classification et stades de la maladie (Tableau 4)							
Classification OMS 2008		Degré de malignité (WF, REAL)		Stade selon la classification d'Ann Arbor modifiée			
Bilan préthérapeutique							
Antécédents et examen clinique		Biologie	ECG	Echographie cardiaque (Tableau 5)			
		- Sérologies virales - BK crachats - Bilan rénal - Fonction hépatique					
Protocoles et modalités de la chimiothérapie (Tableau 6)							
Type Histologique	Protocole de chimiothérapie		Modalités				
Traitement, surveillance et évolution (Tableau 7)							
Protocole	Traitement adjuvant	Effets secondaires et complications	Conduite à tenir	Surveillance et Evolution		Recul	

B-RESUMES DES OBSERVATIONS :

Les observations cliniques de nos patients se résument comme suit :

Cas n°1: Patient âgé de 33 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, avait présenté une crise tonico-clonique généralisée avec un coma postcritique et signes d'hypertension intracrânienne, le tout évoluant dans un contexte de fièvre non chiffrée. L'examen clinique avait noté une dysarthrie avec aphasie et troubles cognitifs, sans déficits neurologiques. La tomodensitométrie et l'imagerie par résonnance magnétique cérébrales avaient objectivé un processus lésionnel tissulaire fronto-pariétale gauche mesurant 50\40\30 mm. La biopsie stéréotaxique permettait d'affirmer le diagnostic d'un lymphome non hodgkinien de type B à petites cellules. Le bilan d'extension était négatif. Le patient avait reçu une chimiothérapie de type SLOAN. L'évolution était marquée par une rémission complète.

Cas n°2: Patiente âgée de 63 ans, connue hypertendue depuis plus de 5 ans, suivie pour arythmie complète par fibrillation auriculaire paroxystique (ACFA), et une gonarthrose bilatérale au stade chirurgicale. Elle avait présenté une amnésie rétrograde avec une désorientation temporo-spatiale, des céphalées, des vomissements et une lourdeur des membres inférieures, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et de conservation de l'état général. L'examen clinique avait noté une hémiparésie et une hémiplégie droite associées à des troubles de la coordination et de la sensibilité profonde. La tomodensitométrie et l'imagerie par résonnance magnétique cérébrales avaient objectivé un processus lésionnel du corps calleux. La biopsie stéréotaxique avait révélé un lymphome non hodgkinien de type B à petites cellules. Le bilan d'extension était négatif. Un protocole de chimiothérapie de type SLOAN était instauré. L'évolution était marquée par le décès de la patiente suite à une complication infectieuse.

Cas n° 3: patient âgé de 44 ans, sans antécédents pathologiques notables. Avait présenté de façon brutale des céphalées, vomissements, vertiges rotatoires avec baisse de l'acuité visuelle et lourdeur de l'hémicorps gauche. L'examen clinique avait noté une hémiparésie gauche avec paralysie faciale droite. La tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique cérébrales avaient objectivé un processus lésionnel nodulaire fronto-pariétale droit. Une exérèse de la tumeur était réalisée, dont le compte rendu anatomopathologique était revenu en faveur d'un lymphome non hodgkinien B à grandes cellules. Le bilan d'extension était négatif. Le patient avait reçu une chimiothérapie de type SLOAN. L'évolution était marquée par une rémission complète.

Cas n°4 : Patiente âgée de 56 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, avait présenté une tuméfaction au niveau de l'œil droit, augmentant progressivement de volume, associée à une rougeur, sensation de picotements oculaire et photophobie, le tout évoluant dans un contexte de conservation de l'état général. L'examen avait montré une infiltration conjonctivale millimétrique au niveau de l'angle interne de l'œil droit, avec une légère rougeur oculaire, sans hépato-splénomégalie ni adénopathies périphériques. Elle avait bénéficié d'une exérèse d'un nodule caronculaire mesurant 3mm de diamètre dont le résultat de l'examen anatomopathologique permettait d'affirmer le diagnostic d'un lymphome folliculaire B grade 3A. Le bilan d'extension était négatif. Une chimiothérapie à base de Rituximab était démarrée. La réévaluation avait objectivé une rémission complète.

Cas n° 5 : Un homme de 29 ans, sans antécédents pathologiques notables, asymptomatique sur le plan clinique. Découverte fortuite d'une masse péricardique à la radiographie du thorax lors d'un examen systématique d'embauche. L'échographie cardiaque avait montré une masse kystique péricardique non compressive. La tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique

avaient objectivé une masse kystique de l'angle cardio phrénique antérieure droit, mesurant 72/66 mm de diamètre, sans adénopathies profondes. Le patient avait bénéficié d'une exérèse de cette masse, dont l'examen histologique est revenu en faveur d'un lymphome T lymphoblastique. Le bilan d'extension ne décelait aucune seconde localisation. Le patient avait reçu une chimiothérapie de type GRALL avec une rémission complète.

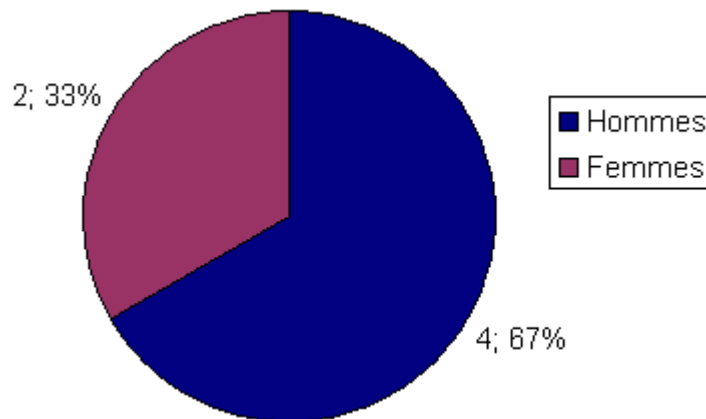
Cas n° 6 : Patient âgé de 23 ans, ayant comme antécédents, un tabagisme chronique pendant 8 ans, à raison d'un paquet par jour. Avait présenté de façon progressive une lourdeur des deux membres inférieurs avec des troubles sphinctériens évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'amaigrissement non chiffré. L'examen avait trouvé une paraplégie des deux membres inférieurs sans niveau sensitif. L'imagerie par résonance magnétique lombaire avait montré un aspect tuméfié des racines de la queue de cheval avec une masse pré sacrée de L4-L5 mesurant 35/60 mm et qui se continuait avec les racines tuméfiées. Le patient avait bénéficié d'une exérèse tumorale partielle dont l'examen anatomopathologique était revenu en faveur d'un lymphome B de la zone marginale. Le bilan d'extension était négatif. Une chimiothérapie de type RCHOP était démarrée. La réévaluation est en cours.

RESULTATS

A- DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES :

1) Sexe :

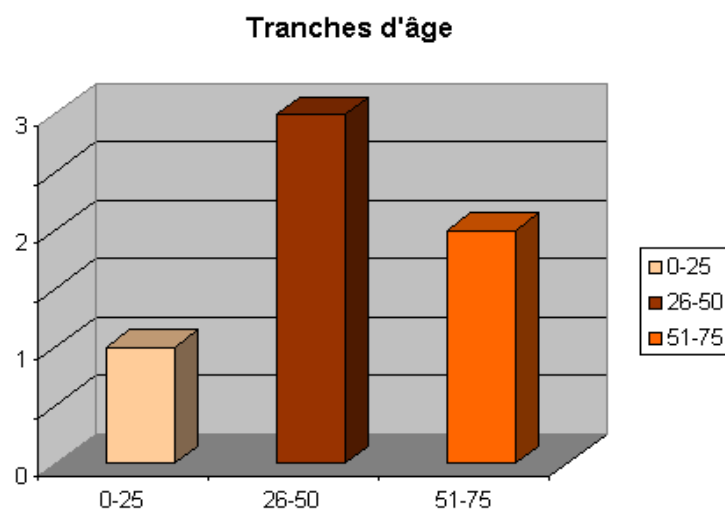
Il s'agit de 4 hommes et de 2 femmes (sexe ratio à 2) (Graphique 1).



Graphique 1 : Répartition des patients selon le sexe.

2) Age :

L'âge moyen de nos patients était de 41,3 ans avec des extrêmes entre 23 et 63 ans. La moitié de nos patients était âgés de 26 à 50 ans (graphique2).



Graphique 2 : Répartition des patients selon les tranches d'âge.

3) Provenance géographique:

Nos patients sont issus des régions de *Fès-Boulemane* , *Meknès-Tafilalet* et *Taza-Taounate Al Hoceïma*: Trois (cas 1, 2 et 5) sont originaires de la ville de *Fès* , tandis que trois autres (cas 3, 4 et 6) proviennent respectivement de la ville de *Meknès*, de la province de *Taounate* et de la province de *khénifra*.

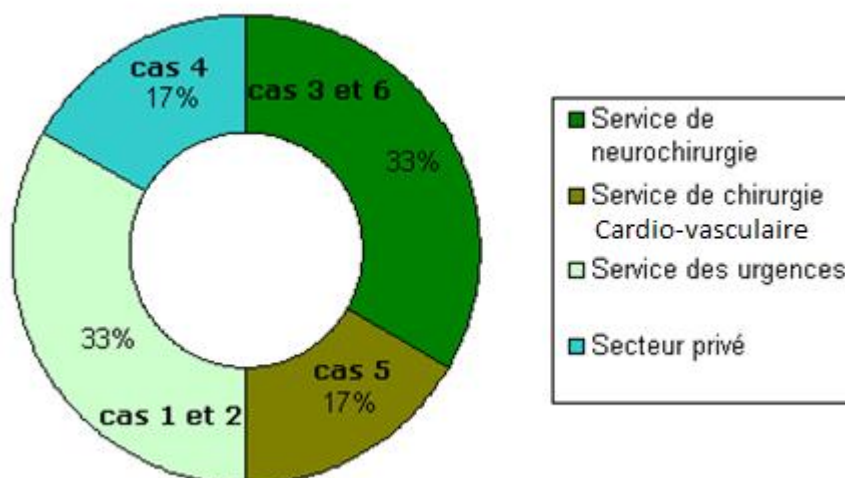
B- DONNEES CLINIQUES:

1) Les voies d'admission:

Trois patients étaient référés de deux services situés au sein du centre hospitalier universitaire Hassan II de Fès, pour complément de prise en charge diagnostique et thérapeutique : le service de neurochirurgie (cas 3 et 6) et le service de chirurgie cardio-vasculaire (cas 5).

Deux autres patients (cas 1 et 2) étaient admis par le biais des urgences, suite à la découverte radiologique d'un processus tumoral cérébral devant un tableau d'hypertension intracrânienne.

Un seul patient (cas 4) était adressé par un médecin ophtalmologue du secteur privé (Graphique 3).



Graphique 3 : Les voies d'admission des patients.

2) Le délai de consultation :

Le délai entre l'apparition des premiers symptômes cliniques et la première consultation était en moyenne de trois semaines avec des extrêmes allant d'une seule à cinq semaines.

3) Le délai de diagnostic :

Le délai entre la première consultation et le diagnostic positif de la maladie était en moyenne de 2 semaines et variait d'une seule à 3 semaines.

4) Les signes fonctionnels :

Etaient variables en fonction de la localisation lymphomateuse, à noter :

- Une fièvre au long cours chez un seul patient (cas1), et un amaigrissement non chiffré chez deux patients (cas1 et 6).
- Des céphalées, des vomissements et des crises tonico-cloniques, rencontrés chez trois patients (cas 1, 2 et 3). Une tuméfaction conjonctivale, une douleur et une lourdeur des deux membres inférieures, notées respectivement chez deux autres (cas 4 et 6)

5) Les signes physiques :

Etaient diversifiés en fonction de la localisation tumorale. Nous avons relevé :

- Un syndrome d'hypertension intracrânienne (cas 1, 2 et 3)
- Un syndrome de compression médullaire (cas 6)
- Des signes neurologiques (cas 1, 2, 3 et 6) : Hémiplégie, hémiparésie, hypoesthésie, paralysie faciale, dysarthrie, troubles cognitifs, troubles de la coordination et de la sensibilité profonde ainsi que des troubles sphinctériennes.
- Un syndrome inflammatoire local (cas 4)

Les données cliniques sont résumées dans le tableau 1.

C- Données radiologiques :

La présomption diagnostic clinique était renforcée chez tous nos patients par des explorations radiologiques spécifiques (tableau 1).

1) La radiographie thoracique :

Indiquée dans le cadre d'un bilan radiologique initial, seulement chez un seul patient (cas 5) vue l'orientation clinique. Elle avait montré une volumineuse masse au niveau du segment moyen du poumon droit, de tonalité hydrique et de contours bien nets. Chez le reste des patients, l'indication de la radiographie pulmonaire faisait partie du bilan préthérapeutique et du bilan d'extension.

2) La tomodensitométrie :

Devant les signes cliniques évoquant des localisations neurologiques, la tomodensitométrie était d'un apport considérable en mettant en évidence la présence d'un processus lésionnel parenchymateux cérébral se rehaussant au produit de contraste iodé chez 3 de nos patients (cas 1, 2 et 3) (figure 1, 2 et 3), et une masse pré sacrée érosive chez un autre patient (cas 6).

Elle était d'un apport radiologique complémentaire plus précis, et montrait la présence d'une formation kystique péricardique avec une composante charnue intra-kystique, évoquant une origine tumorale de la lésion (cas 5) (figure 4).

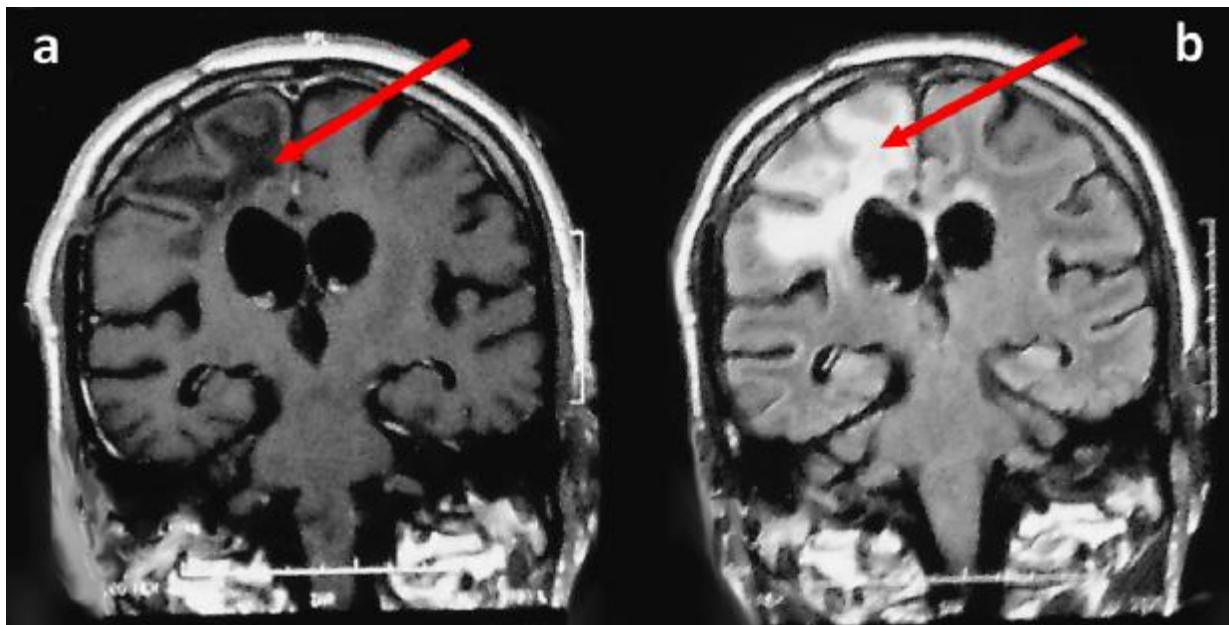


Figure 1 : *TDM cérébrale (cas 3)* Coupe sagittale, C- (a) et C+ (b), montrant un processus tissulaire (flèche) sous corticale, fronto-temporale, hypodense (a), se rehaussant après injection du produit de contraste (b).



Figure 2: *TDM cérébrale C+ (cas 1)* coupe transversale avec injection du produit de contraste montrant un processus lésionnel tissulaire fronto-pariétal (flèche) prenant le contraste de façon intense et homogène.

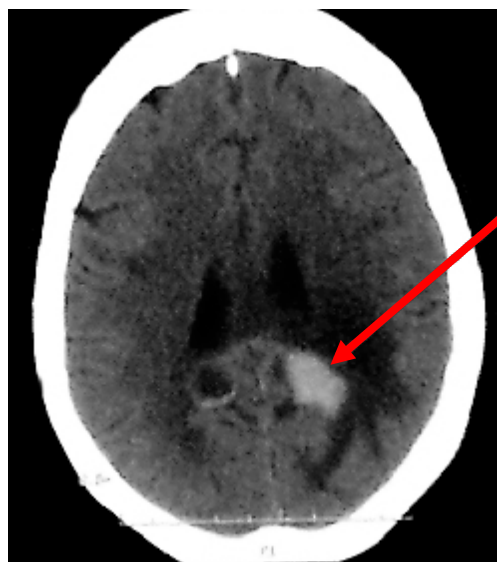


Figure 3: *TDM cérébrale C+ (cas 2)* Coupe transversale montrant un processus lésionnel du corps calleux (flèche) étendu latéralement à la substance blanche occipito-pariétale avec œdème péri-lésionnel et effet de masse sur la partie postérieure des ventricules latéraux.

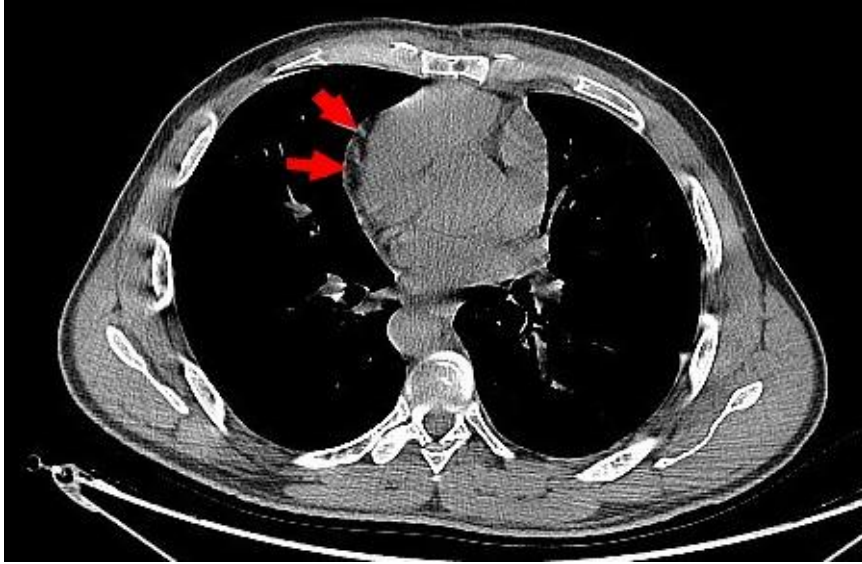


Figure 4 : TDM thoracique (cas 5) : Coupe transversale montrant une formation kystique (flèche) péricardique avec composante charnue intra-kystique.

3) L'imagerie par résonance magnétique :

Etait indiquée dans le cadre du bilan radiologique complémentaire et a offert un bilan lésionnel plus précis notamment dans les localisations cérébrale (figures 5 et 6) et épidurale (figure 7).

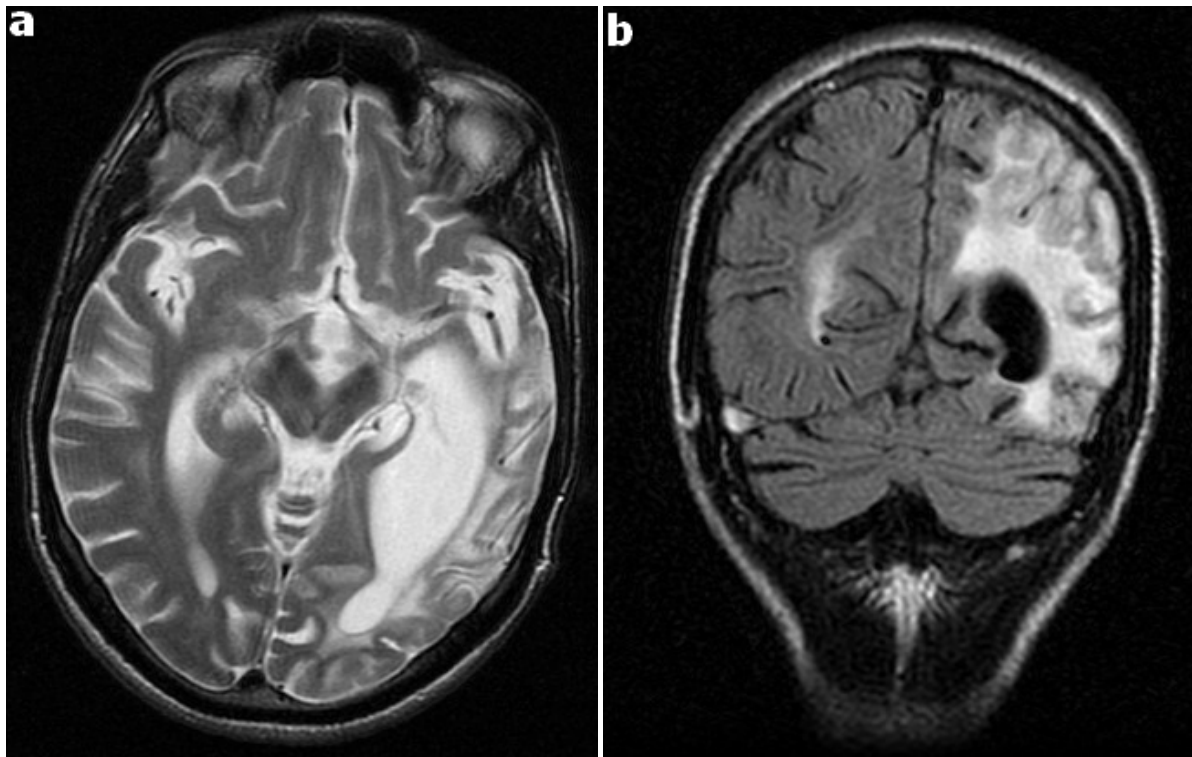


Figure 5 : IRM cérébrale (Cas 1), Coupe transversale (a) et sagittale (b) montrant un processus lésionnel tissulaire fronto-pariétal gauche rehaussé de façon homogène en T2.

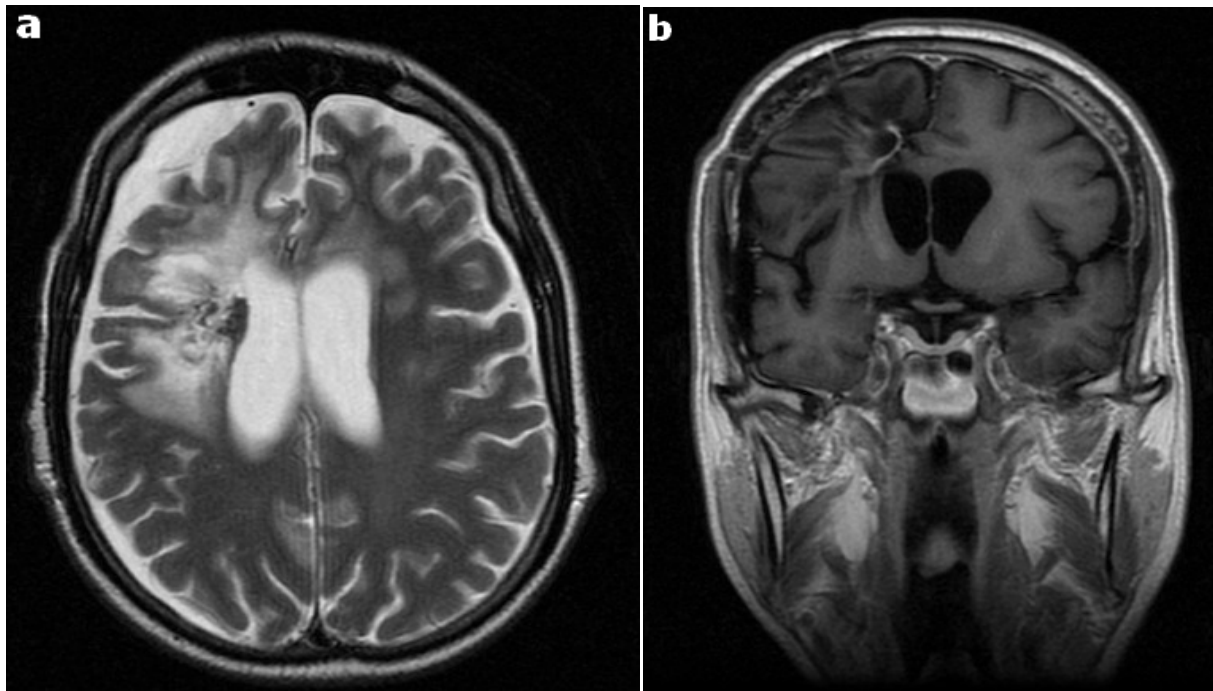


Figure 6 : *IRM cérébrale (Cas 3)*, Coupe transversale (a) et sagittale (b) montrant une lésion nodulaire fronto-pariétale en isosignal T1 (b), rehaussée en périphérie après injection du produit de contraste (a).



Figure 7 : *IRM médullaire (cas 6)*, en isosignal T1 (a) et en hypersignal T2 (b) montrant un processus expansif épidural s'étendant de L4 à L5 et se continuant avec les racines tuméfiées.

Le tableau 1 reprend les données radiologiques de tous les patients.

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et radiologiques

Cas/Age /Sexe	Origine/ Profession	Antécédents	Signes fonctionnels	Signes physiques	Bilan radiologique
1/33/M	Fès / Agent de sécurité	- Aucuns	- Céphalées - Vomissements - Crise tonico-clonique avec coma post critique - Fièvre non chiffrée - Amaigrissement chiffré à 4kg	- Dysarthrie - Aphasie - Troubles cognitifs	TDM cérébrale : processus lésionnel tissulaire fronto-pariétale gauche mesurant 50\40\30 mm, entouré d'un œdème sans effet de masse sur les structures médianes IRM cérébrale : A confirmé la présence de la même lésion en T1, rehaussée de façon homogène en T2
2/63/F	Fès / Fonctionnaire retraitée	- HTA - ACFA - Arthrose	- Céphalées - Vomissements - Amnésie rétrograde - Désorientation spatio- temporelle - Lourdeur du membre Inférieur droit	-Hémi-parésie droite - Hémi-négligence de l'hémicorps droit - Troubles de la coordination et de la sensibilité profonde	TDM cérébrale : processus lésionnel du corps calleux étendu latéralement à la substance blanche occipito-pariétale avec œdème péri-lésionnel et effet de masse sur la partie postérieure des ventricules latéraux IRM cérébrale : A confirmé la présence de la même lésion en T1, rehaussée de façon franche en T2
3/44/M	Taounate / Fonctionnaire	- Opéré pour tumeur cérébrale 2 mois avant l'admission	- Céphalées - Vertiges rotatoires - Baisse de l'acuité visuelle - Lourdeur de l'hémicorps gauche - Anorexie	- Hémiplégie gauche - Paralysie faciale droite - Aphasie	TDM cérébrale : processus lésionnel fronto-pariétal droit IRM cérébrale : Lésion nodulaire fronto-pariétale droite située au sein du foyer opératoire, rehaussée en périphérie après injection du produit de contraste
4/56/F	Meknès / Institutrice	- Arthrose	- Tuméfaction conjonctivale minime - Rougeur et sensation de picotements oculaires	- Infiltration conjonctivale millimétrique de la caroncule de l'œil droit	TDM orbitaire : Sans anomalies - Morphologie normale des deux globes oculaires
5/29/M	Fès / Sans	- Exérèse d'une masse kystique pleuropéricardique un mois avant l'admission	- Absents	- Absents	Radiographie pulmonaire : Volumineuse masse au niveau du segment moyen du poumon droit, de contours nets et de tonalité hydrique mesurant 72/66mm de diamètre TDM Thoracique : Formation kystique avec composante charnue intra-kystique
6/23/M	Khni fra / Journalier	- Tabagique chronique 8 PA - Epidurite tumorale compressive opérée il y a 2 mois (Laminectomie L4, L5, S1)	- Lourdeur des deux membres inférieurs - Boiterie - Rétention urinaire - Fuite urinaire - Constipation chronique - Amaigrissement non chiffré	- Paraplégie - Hypotonie flasque et amyotrophie des deux membres inférieurs - Hypoesthésie des membres inférieurs - Troubles sphinctériennes - Douleur à la palpation des épineuses - Signe de la sonnette positif en L4L5 et bilatéral - Ulcération fessière de 3cm	TDM/ IRM Lombaire : - Aspect tuméfié isodense des racines de la queue de cheval au niveau de L5 - Masse présacrée isodense mesurant 35/60mm se continuant avec les racines tuméfiées - Aspect érodé et élargi des trous de conjugaison - Scaloping postérieur et élargissement du canal lombosacré

D - DONNEES BIOLOGIQUES :

1) L'hémogramme :

Réalisé de façon systématique chez tous les patients, n'avait pas montré de cytopénies. Un seul cas d'hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles avait été noté en rapport avec un syndrome inflammatoire post opératoire (cas 2).

2) Le dosage des lactiques déshydrogénases (LDH) et de la Beta 2 microglobuline :

Effectué chez tous les malades, et étaient élevées respectivement chez les patients 3 et 5.

3) Le dosage de la protéine C réactive (CRP) :

Était légèrement positif dans 2 cas (1 et 2).

4) La vitesse de sédimentation :

Était réalisée chez tous les patients dans le cadre du bilan inflammatoire biologique et était sans anomalies dans la première et la deuxième heure, chez 4 de nos patients. Chez deux autres (cas1 et 2), la vitesse de sédimentation était discrètement élevée.

5) Les sérologies :

Des hépatites virales B et C, du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de l'Epstein Barr virus (EBV) et de la syphilis (TPHA – VDRL), étaient négatives chez tous nos patients.

6) La recherche du bacille de Koch dans les crachats :

Réalisée systématiquement chez tous les patients et était sans résultat positif dans tous les cas.

7) La recherche des autres foyers infectieux :

Etait effectuée en fonction des signes d'appel, une étude cyto bactériologique des urines effectuée chez deux patients (cas 1 et 5) avait révélé un cas d'infection urinaire à Escherichia Coli (cas 5).

Les données des bilans biologiques sont résumées dans le tableau 2.

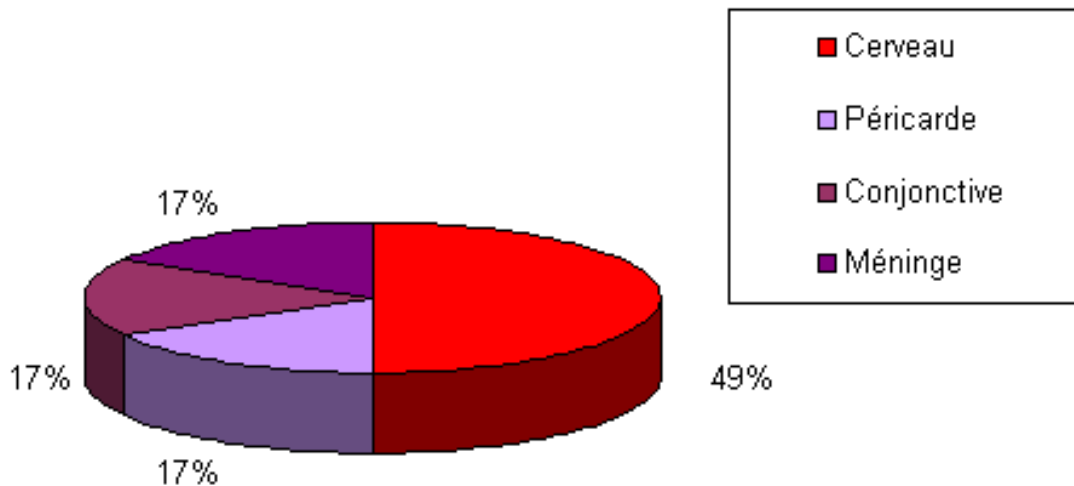
E- DONNEES ANATOMOPATHOLOGIQUES :

Les données recueillies par l'examen clinique et les explorations radiologiques évoquaient un syndrome tumoral chez la majorité des patients. Le recours à l'examen anatomopathologique des biopsies avait fourni le diagnostic de certitude dans tous les cas.

1) Le site de biopsie :

Variait en fonction de la localisation (graphique 4):

- Trois patients (cas 1, 2 et 3) présentaient un syndrome d'hypertension intra-crânienne révélant une masse cérébrale accessible à la biopsie stéréotaxique.
- Les patients (cas 4, 5 et 6) avaient bénéficié respectivement d'une :
 - Exérèse d'un nodule caronculaire (cas 4)
 - Exérèse d'une masse kystique péricardique (cas 5)
 - Exérèse partielle d'une épidurite tumorale (cas 6)



Graphique 4 : Les différents Sites de biopsies réalisés chez nos patients.

2) L'étude en microscopie optique avait objectivé :

- Une infiltration diffuse du parenchyme cérébral par de nombreux éléments lymphoïdes de tailles et de structures variables : éléments lymphoïdes éparses, accompagnés de polynucléaires (cas 1). Une architecture diffuse et condensation péri vasculaire constituée d'éléments lymphomateux avec : noyaux volumineux, nucléolés (cas 2 et 3).
 - Un tissu caronculaire infiltré par une population lymphoïde diffuse et nodulaire (cas 4).
 - Un aspect histologique faisant évoquer un lymphome T lymphoblastique du tissu péricardique (cas 5) : lymphoblastes T d'aspect immature, de petite taille, de rapport nucléocytoplasmique élevé, à noyau rond régulier présentant une encoche nucléaire caractéristique.
 - Une infiltration lymphomateuse du tissu osseux (cas 6) en faveur d'un l'lymphome B de la zone marginale.

3) L'étude immuno-histochimique :

L'immunophénotypage était un examen essentiel pour un diagnostic précis de la lymphoprolifération. Les cellules portent des antigènes de membrane, différents selon leur lignée d'origine et leur degré de maturation ; la reconnaissance de ces antigènes par l'utilisation d'anticorps monoclonaux permet une identification précise des cellules impliquées.

Au cours de notre étude :

- (cas 1) : Les cellules tumorales exprimaient le Pan leucocytaire commun LCA et le Pan B CD20 et étaient négatives avec le Pan TCD3.
- (cas 2) : Les cellules tumorales exprimaient le marqueur B CD79a, CD3 (Figure 8, Figure 9) tandis que le CD138 marquait de nombreux plasmocytes.
- (cas3) : Les cellules tumorales exprimaient les marqueurs CD20 et CD3.
- (cas 4) : Un marquage diffus membranaire des follicules, avec le CD10 et Bcl2. le CD3 et CD5 marquaient les lymphocytes réactionnels abondants entre les follicules tumoraux.
- (cas 5) : Les cellules tumorales étaient positives à l'anticorps Anti-CD3 et Anti-TDT et négatives à l'anticorps Anti-CD20, CD23, CD5, CD10, CD99 et Bcl2.
- (cas 6) : Les cellules tumorales étaient positives à l'LCA et négatives aux : CD20, CD138, CD10, CD5, Cycline D1 et CD23.

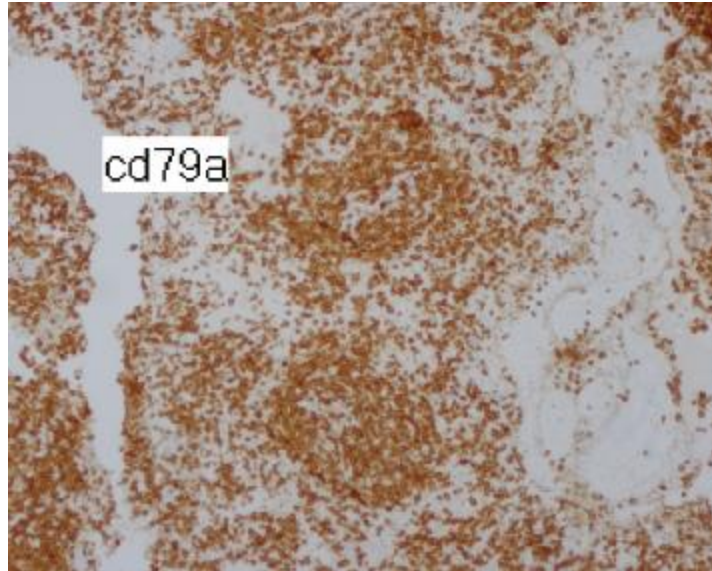


Figure 8 : Section microscopique (Cas2) d'un échantillon de tumeur cérébrale (Cornes occipitales), Les cellules tumorales expriment le marqueur B(CD79a). Il existe par places une inflexion plasmocytaire.

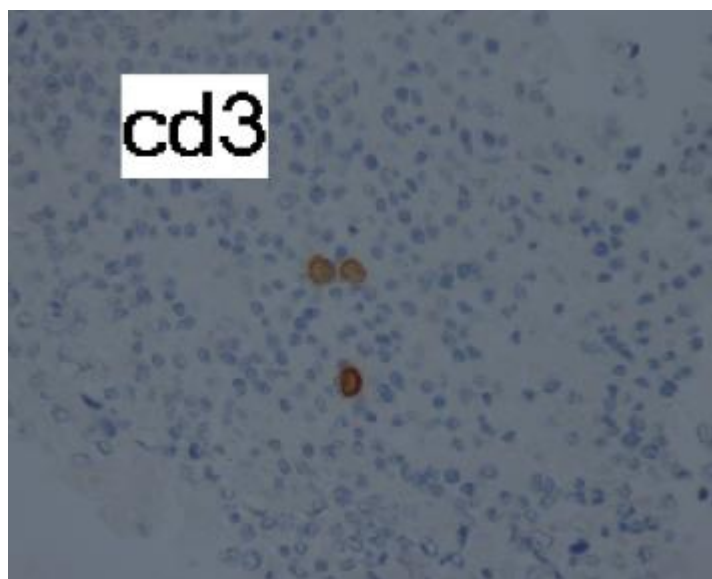


Figure 9 : Section microscopique (Cas2) d'un échantillon de tumeur cérébrale (Cornes occipitales), Les cellules tumorales ont des noyaux volumineux et nucléolés, avec un marquage membranaire de CD3.

Le tableau 2 résume l'ensemble de l'étude anatomopathologique (tableau 2).

Tableau 2 : Données biologiques et anatomopathologiques

Cas	Biologie				Anatomie pathologique			
	NFS	LD H	B2MG	Autres	Site de biopsie	MO	IHC	Conclusion
1	Hb : 12,6 g/dl GB : 4,3.10 ³ / mm ³ PLQ : 157.10 ³ / mm ³	237	1,40	- CRP = 16mg/l - VS : 19mm (1 ^{ère} h) - Sérologies virales (VIH, HVB, HVC, TPHA, VDRL) : négatifs - BK crachats : négatifs - Fonction rénale / hépatique : normales - ECBU : normal	Biopsie Stereotaxique du parenchyme cérébral infiltré	Tissu cérébral infiltré de nombreux éléments lymphoïdes éparses, de taille petite et moyenne accompagnés de polynucléaires	Les cellules tumorales expriment le Pan leucocytaire commun LCA et le Pan B CD20 et sont négatives avec le Pan TCD3	Lymphome cérébral non Hodgkinien B à petites cellules.
2	Hyper leucocytose GB : 17140/mm ³ PNN : 14650/mm ³ Hb : 16,6 g/dl GR : 5,6.10 ⁶ / mm ³ PLQ : 296.10 ³ mm ³	220	1,89	- CRP : 14mg/l - VS : 5mm (1 ^{ère} h) - TP : 93% - Sérologies virales : négatifs - BK crachats : négatifs - Fonction rénale / hépatique : normales	Biopsie Stéréotaxique du parenchyme cérébral infiltré	Tissu cérébral infiltré avec architecture diffuse et condensation péri vasculaire constituée d'éléments lymphomateux avec : noyaux volumineux, nucléolés	Les cellules tumorales expriment le marqueur B (CD79a) le CD138 marque de nombreux plasmocytes	Lymphome cérébral non Hodgkinien B à grandes cellules.
3	Hb : 12,8g/dl GB : 6,4.10 ³ / mm ³ PNN : 3008/mm ³ Lympho : 2368/mm ³ PLQ : 170.10 ³ /uL	369	1.70	- CRP : 3,4mg/l - VS : 6mm (1 ^{ère} h) - Kaliémie : 4,4meq/l - Sérologies virales : négatifs - BK crachats : négatifs - Fonction rénale / hépatique : normales - ECBU : normal	Biopsie exérèse d'un processus fronto-pariétale droit	Infiltration diffuse du tissu cérébral par de nombreux éléments lymphoïdes	Les cellules tumorales marquent les CD20 et CD3	Lymphome cérébral non Hodgkinien B à grandes cellules.
4	Hb : 13,9 g/dl GB : 4,5.10 ³ / mm ³ PNN : 2079/mm ³ Lympho : 1913/mm ³ PLQ : 265.10 ³ /uL	268	-----	- CRP : <6mg/l - VS : 5mm (1 ^{ère} h) - Sérologies virales : négatifs - BK crachats : négatifs - Fonction rénale / hépatique : normales	Exérèse d'u nodule caronculaire	Caroncule infiltré par une population lymphoïde diffuse et nodulaire	Follicules tumoraux présentant un marquage diffus membranaire avec le CD10 et Bcl2. Le CD3 et CD5 marquent les lymphocytes réactionnels abondants entre les follicules tumoraux.	Lymphome conjonctival folliculaire B grade 3A
5	Hb : 13,5 g/dl GB : 10,7.10 ³ / mm ³ PNN : 7003/mm ³ Lympho : 440/mm ³ PLQ : 242.10 ³ / mm ³	----	1.92	- CRP : <6mg/l - VS : 5mm (1 ^{ère} h) - Sérologies virales : négatifs - BK crachats : négatifs - Fonction rénale / hépatique : normales - ECBU : Infection urinaire à E.Coli	Exérèse d'une masse kystique péricardique	Tumeur à cellules rondes faisant évoquer en premier un lymphome - cellules peut nucléolés, basophiles avec un index mitotique élevé	Les cellules tumorales sont : - Positives à l'Ac Anti-CD3 et à l'Anti-TDT - Négatives à l'AC Anti-CD20, CD23, CD5, CD10, CD99 et Bcl2.	Localisation péricardique d'un lymphome T lymphoblastique
6	Hb : 14,5 g/dl GB : 6,8.10 ³ / mm ³ PNN : 2079/mm ³ Lympho : 1913/mm ³ PLQ : 245.10 ³ / mm ³	353	1.5	- CRP : 3mg/l - VS : 6mm (1 ^{ère} h) - Sérologies virales : négatifs - BK crachats : négatifs - Fonction rénale / hépatique : normales	Exérèse partielle d'une épidurite tumorale	Aspect histologique faisant évoquer un lymphome	Les cellules tumorales sont : - Positives à LCA - Négatives à CD20, CD138, CD10, CD5, Cycline D1 et CD23.	Lymphome épidual B de la zone marginale

F- BILAN D'EXTENSION :

Une fois le diagnostic est retenu, les patients ont bénéficié d'un bilan d'extension à la recherche d'envahissement locorégional et/ou de localisations secondaires. Au terme de ce bilan :

1) La radiographie thoracique de face :

Etait réalisée systématiquement à la recherche d'un élargissement médiastinal, d'anomalies du parenchyme pulmonaire ou d'un épanchement pleural. Chez un seul patient (cas 5), nous avons noté la présence d'une volumineuse masse au niveau du segment moyen du poumon droit, de tonalité hydrique, de contours bien nets. Cette masse correspondait à la localisation primaire d'un lymphome T lymphoblastique.

2) Un examen tomodensitométrique (TDM): Cou, thorax, abdomen et pelvis (CTAP) :

Etait réalisé systématiquement chez tous les patients afin d'étudier l'envahissement locorégional et de chercher d'éventuelles localisations secondaires, ce dernier examen, n'avait révélé aucune anomalie dans tous les cas étudiés. Chez trois patients (cas 2, 3 et 6), La TDM cervicale avait montré quelques adénopathies infra-centimétriques ; jugulo-carotidiennes, spinales, sous angulo-maxillaire (cas 3), et une seule adénopathie cervicale mesurant 7mm (cas 6).

3) Une tomographie par émission de positons (PET-Scan) :

Etait réalisée chez une seule patient (cas 4) ayant bénéficié auparavant d'une exérèse totale d'un nodule caronculaire dont le résultat anatomopathologique est

revenu en faveur d'un lymphome B folliculaire. La TEP-Scan avait confirmé l'absence de susceptibles localisations secondaires.

4) La biopsie ostéo-médullaire (BOM) :

A la recherche d'un envahissement de la moelle osseuse, était indiquée lors de notre étude systématiquement chez tous les patients, ce dernier examen n'avait pas objectivé une atteinte de la moelle osseuse.

5) La ponction lombaire (PL) :

A la recherche d'une infiltration neuroméningée, était indiquée lors de notre étude essentiellement chez les patients ayant un lymphome agressif (cas 5, 2, 3 et 4).

Etait contre-indiqué en cas de persistance des signes d'hypertension intra crânienne (cas 2).

La PL n'avait pas révélé d'infiltrations neuroméningées chez tous les patients ayant bénéficié de cet examen.

Le Tableau 3 reprend les données des bilans d'extension réalisés et leurs résultats (Tableau 3).

Tableau 3 : Bilan d'extension

cas	R ^x Poumon	CTAP	BOM	PL	Autres
1	Sans anomalies	Sans anomalies	Sans anomalies	Sans anomalies	
2	Sans anomalies	Sans anomalies	Sans anomalies	Contre-indiquée	
3	Sans anomalies	- ADP jugulo-carotidiennes, spinales et sous angulo-maxillaire infra-centimétriques	Sans anomalies	Sans anomalies	<i>IRM médullaire</i> : sans anomalies
4	Sans anomalies	Sans anomalies	Sans anomalies	Non réalisée	<i>PET Scan</i> : sans anomalies
5	Volumineuse masse de tonalité hydrique et de contours bien nets au niveau du segment moyen du poumon droit	Sans anomalies	- Moelle réactionnelle - pas d'envahissement	Sans anomalies	
6	Sans anomalies	ADP cervicale infra-centimétrique	Non réalisée	Non réalisée	

G - CLASSIFICATIONS ET STADES DE LA MALADIE :

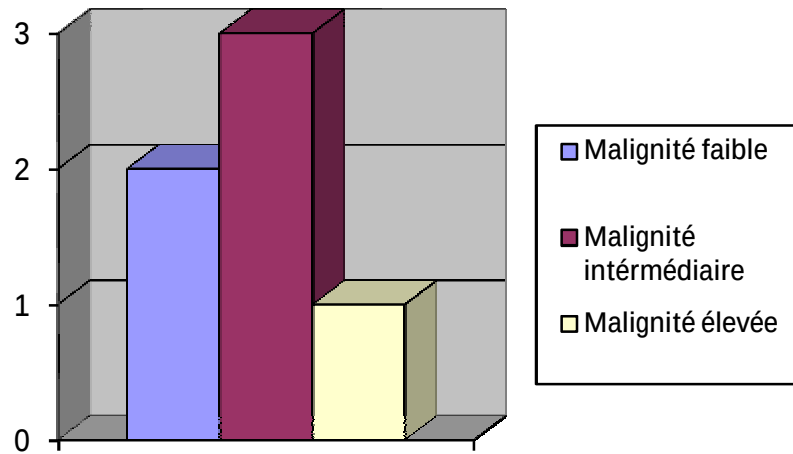
L'ensemble de l'étude clinique, radiologique et bilans d'extension, permettaient de stadifier l'évolution de la maladie selon la classification d'Ann Arbor. Tous les cas étudiés avaient une localisation lymphomateuse primitive et limitée à un seul territoire extra-ganglionnaire (stade I E).

- Chez 4 des patients (cas 2, 3,4 et 5), les signes généraux étaient absents : Stade A.
- L'interrogatoire avait noté une fièvre au long cours, chez un seul patient (cas 1), et un amaigrissement non chiffré, chez un autre (cas 6) : Stade B.

La classification OMS 2008 permet de déterminer les sous types histologiques.

Le degré de malignité est basé sur les anciens classifications WF (Working Formulation) et REAL (Revised European-American Lymphoma).

Deux patients (cas 1 et 6) avaient un type histologique en faveur d'un lymphome de faible grade de malignité 33,3 %, trois autres (cas 2, 3 et 4) avaient un lymphome de malignité intermédiaire 50%, tandis qu'un seul patient (cas 5) présentait un lymphome de haut grade de malignité 16,7 %. (Graphique 5, Tableau 4)



Graphique 5 : proportions des degrés de malignité de six cas étudiés.

Tableau 4 : Classification et stades de la maladie (OMS, WF, REAL, Ann Arbor modifiée).

Cas	Classification OMS	Malignité (WF et REAL)	Stade (Ann Arbor)
1	Lymphome non Hodgkinien B à petites cellules	Faible grade malignité	Stade I E B
2	Lymphome non Hodgkinien B à grandes cellules	Malignité Intermédiaire	Stade I E A
3	Lymphome non Hodgkinien B à grandes cellules.	Malignité Intermédiaire	Stade I E A
4	Lymphome non Hodgkinien B folliculaire (stade III)	Malignité Intermédiaire	Stade I E A
5	Lymphome non Hodgkinien T lymphoblastique	Haut grade de malignité	Stade I E A
6	Lymphome non Hodgkinien B de la zone marginale	Faible grade de malignité	Stade I E B

H- BILAN PRETHERAPEUTIQUE :

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan préthérapeutique permettant d'apprécier leur état général et de déceler d'éventuelles tares associées. Au terme de ce bilan :

1) L'interrogatoire ainsi que l'examen clinique :

Recherchaient les antécédents, les signes généraux et les symptômes liés à la maladie. Nous avons noté un amaigrissement chiffré à 4kg (moins de 10%) ainsi qu'une fièvre au long cours chez un seul patient (cas1), une hypertension artérielle et une arythmie complète par fibrillation auriculaire chez un autre (cas2), une arthrose dans deux patients (cas 2 et 4) un amaigrissement non chiffré et une notion de tabagisme chronique chez un seul patient (cas 6).

2) Le bilan biologique :

Tous les patients ont bénéficié d'un bilan biologique, préthérapeutique fait d'un ionogramme, d'une évaluation de la fonction rénale et hépatique, d'un hémogramme, d'un groupage sanguin, d'un bilan inflammatoire et infectieux comportant notamment les sérologies virales (Hépatites virales B et C, VIH, EBV) (Tableau 2). Les bilans, hépatique et rénal s'avéraient normaux chez tous les patients. L'hémogramme n'avait pas montré de cytopénie chez tous nos patients. Un seul cas d'hyperleucocytose modérée à polynucléaires neutrophiles a été noté en rapport avec un syndrome inflammatoire post opératoire (cas 2). Une augmentation discrète de la CRP était observée chez deux patients (cas 1 et 2). Les sérologies virales étaient négatives chez tous nos patients. La recherche du bacille de Koch dans les crachats était sans résultat positif dans tous les cas. La recherche des autres foyers infectieux a révélé un cas d'infection urinaire à *Escherichia Coli* (cas 5).

3) Electrocardiogramme et échographie cardiaque :

L'électrocardiogramme visait à chercher les troubles du rythme, ou des troubles de repolarisation. L'échocardiographie permettait de déterminer la cinétique cardiaque et la fraction d'éjection du ventricule gauche (FE).

L'échographie cardiaque avait montré une fraction d'éjection >60% dans tous les cas étudiés, une masse péricardique kystique chez un patient (cas 5) et une insuffisance mitrale minime chez un autre patient (cas2), le tableau 5 résume l'ensemble des résultats (tableau 5).

L'électrocardiogramme était sans anomalies chez tous les patients, à l'exception d'une arythmie complète par fibrillation auriculaire rencontrée chez un seul de nos patients (cas 2).

Tableau 5 : Résultats de l'échographie cardiaque

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6
Echographie cardiaque	Sans anomalies FE = 64%	Insuffisance mitrale minime FE= 64%	Normale FE = 60%	Sans anomalies FE= 70%	Masse péricardique kystique volumineuse non compressive en regard de l'oreillette droite FE= 72%	Sans anomalies FE= 66%

I- TRAITEMENT :

Le principal critère de choix du traitement chez les patients étudiés atteints de lymphome demeurait le type histologique. On distingue, aussi, les lymphomes dits « indolents » de faible grade de malignité (cas 1 et 6) et les lymphomes dits « agressifs » (cas 2, 3 et 6) qui recouvrent schématiquement les lymphomes de malignité histologique intermédiaire et élevée, ainsi que les lymphomes lymphoblastiques (cas 5). La prescription d'une chimiothérapie intensive représentait l'essentiel du traitement de ces lymphomes alors que l'intérêt de la chirurgie et la radiothérapie était clairement réduit au profit de l'efficacité de cette dernière.

1) La chirurgie :

Etait réservée :

- A la biopsie exérèse d'une tuméfaction localisée chez quatre de nos patients qui ont bénéficié ultérieurement d'une chimiothérapie (cas 1, 2, 4 et 5).
- A la prise en charge d'un syndrome d'hypertension intracrânienne chez un de nos patients (cas 3) et d'une épidurite tumorale chez un autre (cas 6).

2) La radiothérapie :

Etait indiquée dans le cadre d'une association à un protocole de poly chimiothérapie : SLOAN et RCHOP respectivement chez deux patients (cas 3 et 6).

3) La chimiothérapie :

Etait la base du traitement des différents lymphomes même quand la présentation clinique apparaissait cliniquement localisée (cas 4) vu le haut risque de dissémination. Les stratégies thérapeutiques étaient différentes selon le type histologique du lymphome, tandis que les modalités différaient en fonction du terrain. Le Tableau 6 résume l'ensemble des protocoles de chimiothérapie adoptés (Tableau 6).

Tableau 6 : Protocoles et modalités de la chimiothérapie.

Cas	Type Histologique	Protocole de chimiothérapie	Modalités
1	Lymphome cérébral non Hodgkinien B à petites cellules.	Protocole SLOAN	METHOTREXATE 3,5g/m ² sur 2heures (J1, J15, J30, J60) VINCISTINE 1,5 g/m ² sur 2heures (J1, J15, J30, J60) PROCABACINE 100mg/m ² pendant 7jours METHOTREXATE 12mg + 40mg SOLUMEDROLE (J8, J21, J38, J43) 2 Cures de CYTARABINE : 3g/m ² sur 3h (J1 et J2) <i>Ponction lombaire thérapeutique</i>
2	Lymphome cérébral non Hodgkinien B à grandes cellules	Protocole SLOAN	METHOTREXATE 3,5g/m ² sur 2heures J1 arrêté à J7 VINCISTINE 1,5 g/m ² sur 2heures J1 arrêté J7 PROCABACINE 100mg/m ² 7jours SOLUMEDROLE 120mg/j pendant 3 jours
3	Lymphome cérébral phénotype B de haut grade de malignité	Protocole SLOAN	METHOTREXATE 3,5g/m ² sur 2heures (J1, J15, J30, J60) VINCISTINE 1,5 g/m ² sur 2heures (J1, J15, J30, J60) PROCABACINE 100mg/m ² pendant 7jours METHOTREXATE 12mg + 40mg SOLUMEDROLE (J8, J21, J38, J43) <i>Radiothérapie du névras 45Gy</i> 2 Cures de CYTARABINE : 3g/m ² sur 3h (J1 et J2) <i>Ponction lombaire thérapeutique</i>
4	Lymphome folliculaire B grade 3A	Protocole MABTHERA - (Rituximab)	MABTHERA - Rituximab 375 mg/m ² une fois tous les trois mois.
5	Lymphome T lymphoblastique	Protocole GRAALL	<u>PREPHASE :</u> PREDNISONE 60 mg/m ² , de J-7 à J-1 METHOTREXATE 15 mg dose totale, IT J1 à J4 <u>INDUCTION :</u> REDNISONE 60 mg/m ² de J1 à J14 DAUNORUBICINE 50 mg/m ² , IV de J1 à J3 VINCISTINE 2 mg dose totale, IVD à J1 et J8 CYCLOPHOSPHAMIDE 750 mg/m ² , IV (en 3h) à J1 L-ASPARAGINASE 6.000 UI/m ² , IV à J8, J10, et J12 PL TRIPLES à J1 et J8 Méthotrexate 15 mg dose totale, IT Aracytine 40 mg dose totale, IT Dépo-médrol 40 mg dose totale, IT <u>CONSOLIDATION :</u> <i>Premier Bloc :</i> VINCISTINE 2 mg dose totale, IVD à J15 METHOTREXATE 3.000 mg/m ² , IV continu sur 24 heures à J15, avec supplémentation par l'acide folique L-ASPARAGINASE 10.000 UI/m ² , IV à J16 6-MERCAPTOPYRINE 60 mg/m ² , PO de J15 à J21 GRANOCYTE® 263 µg/j, SC ou IV de J23 à J27 <i>Deuxième Bloc :</i> ARACYTINE 2.000 mg/m ² matin et soir, IV (2h impérativement) à J1 et J2(soit 4 perfusions en 2 jours) DEXAMETHASONE 10 mg/12h dose totale, PO à J1 et J2 (soit 40 mg en 2 jours) L-ASPARAGINASE 10.000 UI/m ² , IV à J3
6	Lymphome B de la zone marginale	Protocole RCHOP	MABTHERA 375 mg/m ² IV J1 à J21. ENDOXAN : 600 mg/m ² IV J1 à J21. ADREBLASTINE : 25 mg/m ² IVD J1 à J21. VINCISTINE: 1,4 mg/m ² IV J1 à J21. PREDNISONE : 60 mg/m ² PO J1 à J5.

J-EVOLUTION :

1) L'évolution à court et à moyen terme :

Etait marquée par l'apparition d'une part, des effets secondaires de gravité variable, liés à la chimiothérapie, et d'autre part, des complications liées à l'existence et l'évolution du processus tumoral.

Ces effets étaient généralement prévenus ou corrigés lors de leurs apparitions.

a) Evolution liée à la maladie :

Etait marqué par l'apparition de :

- o Crises tonico-cloniques généralisées avec un état de mal épileptique notées chez trois patients (cas 1, 3 et 5), chez qui un traitement antiépileptique était instauré avec une surveillance régulière (clinique et radiologiques).
- o Signes de focalisation neurologique à type d'hémiplégie, hémiparésie, hypoesthésie, paralysie faciale, dysarthrie, troubles cognitifs, troubles de la coordination et troubles de la sensibilité profonde (cas 1, 2, 3).
- o Un syndrome de compression médullaire avec des troubles sphinctériennes (Cas 6).

b) Evolution secondaire à la chimiothérapie :

- Les nausées et les vomissements : compliquaient la majorité des cas et étaient réversibles à l'action des médicaments antiémétiques.
- Les diarrhées : étaient prévenues par des médicaments antidiarrhéiques (cas 2 et 5).
- La constipation : observée dans deux cas (cas 3 et 5), elle était probablement liée à la chimiothérapie après administration du

«Vincristine », ou encore à l'inactivité physique. Complicquée d'une fissure anale chez un patient (cas 3). Elle était soulagée par un traitement laxatif.

- La candidose buccale, aphtes ou mucites buccales : relativement rares, rencontrés chez deux patients respectivement (cas 3 et 5) et étaient prévenus par des bains de bouche.
- La chute des cheveux : était fréquente avec une installation progressive, démarrant 2 à 3 semaines après la première perfusion de chimiothérapie (cas 1, 3 et 5).
- Une toxidermie : rencontrée chez une seule patiente (cas 2), chez qui un traitement à base d'antifongiques, de bains antiseptiques et d'émollients était instauré.
- La neutropénie : chez deux patients (cas 2 et 5), source de complications infectieuses.
- L'anémie : survenait au cours et en fin du traitement et nécessitait la perfusion des culots globulaires (cas 5 et cas 6).
- Un syndrome hémorragique (épistaxis, hémoptysie, rectorragie et hématurie) : rencontré chez un seul patient (cas 6) après une deuxième cure de chimiothérapie (protocole R-chop).
- Une aplasie post-chimiothérapique : observée chez un seul patient (cas 2).
- L'augmentation des transaminases et l'augmentation de la lipasémie : rencontrée respectivement chez deux patients (cas 3 et 5), l'augmentation de la lipasémie chez un seul patient était en faveur d'une pancréatite (cas 5). Une surveillance régulière (bilan hépatique, bilan métabolique, lipasémie, échographie et tomodensitométrie abdominales) était instaurée, avec régression de ces désordres.

2) L'évolution à long terme : recul et survie :

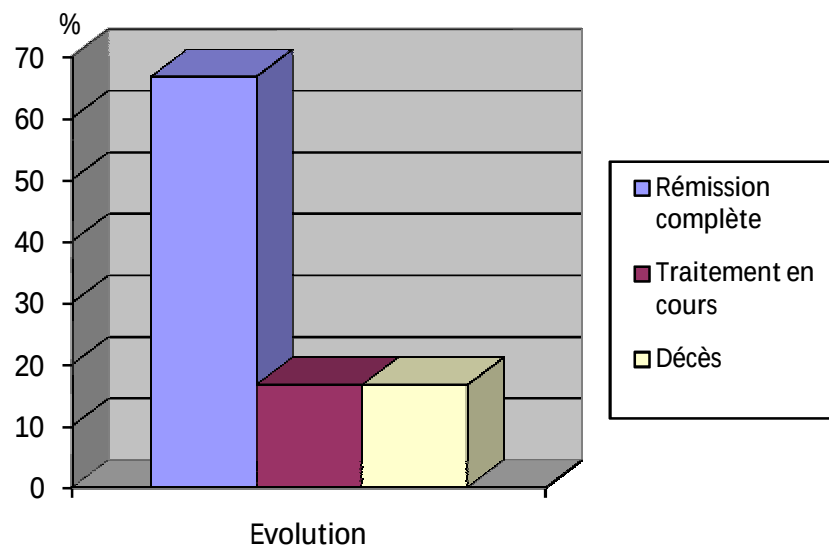
a) Le recule :

Le recul moyen du suivi des patients était de 2,83 mois (de 1 à 7 mois).

b) La survie :

L'évolution à long terme était marquée par :

- Une rémission complète chez la majorité des patients (cas 1, 3, 4 et 5), déclarée à la fin du traitement, après contrôle clinique et radiologique.
- Décès, au cours du premier cycle de la chimiothérapie (protocole SLOAN), suite à une complication infectieuse (cas 2)
- Une réévaluation est en cours chez un seul patient (cas 6)
- Un suivi régulier et prolongé : clinique, biologique et radiologique s'avérerait nécessaire chez tous les patients déclarés en rémission complète, en raison du risque connu des récives locales ou à distance.



Graphique 5 : Graphique montrant l'évolution chez nos patients.

Le tableau 7 résume l'ensemble des stratégies thérapeutiques et des modalités évolutives (tableau 7).

Tableau 7 : Traitement et évolution

cas	Protocole	Traitement adjuvant	Effets secondaires et complications	CAT	Surveillance et Evolution	Recul
1	Protocole SLOAN	- Ponctions lombaires thérapeutiques	Crise tonico-clonique généralisée avec état de mal épileptique pendant 20 secondes sans reprise de la conscience	- Traitement anti épileptique démarré - TDM cérébrale	Rémission complète - Clinique : Disparition des troubles cognitifs et de la dysarthrie avec amélioration de l'aphasie - Imagerie : IRM : Image en faveur d'une lésion séquellaire.	3 mois
2	Protocole SLOAN	-Anticoagulant à doses préventifs	- Diarrhée + sensibilité abdominale - Toxidermie - Fièvre à 39°C, - Dress Syndrome - Aplasie de post-chimiothérapie	- Ultra-levure et anti diarrhéique - Echographie abdominale - Bain antiseptique, - Antifongiques - Bilan Infectieux, bilan hépatique - Transfusion et ATB	- Clinique : Amélioration du déficit de l'hémicorps droit - Imagerie : TDM et IRM de contrôle montraient la réduction en volume de la masse tumorale avec diminution de l'effet de masse. Décédée dans un tableau de choc septique.	1 mois
3	Protocole SLOAN	- Ponctions lombaires thérapeutiques - Kinésithérapie et rééducation.	- Candidose buccale - Thrombopénie - Augmentation des transaminases - Constipation et fissure anale - Hypoalbuminémie - Crise tonico-clonique partielle gauche avec généralisation secondaire	- Traitement antifongique démarré - Arrêt du traitement Anticoagulant - Hydratation et Alcalisation - Contrôle des transaminases - Laxatifs, antalgiques et veinotoniques topiques - Traitement anti épileptique démarré - Ponction lombaire thérapeutique - Contrôle TDM/IRM	Rémission complète - Clinique : - Reprise de la marche autonome, mais déficit du membre supérieur gauche - récupération de la parole. - Disparition de la paralysie faciale. - Imagerie : TDM : Disparition des lésions parenchymateuses évolutives et persistance d'une lésion d'allure séquellaire. IRM : Aspect de séquelle parenchymateuse.	2 mois
4	MABTHE RA Rituximab	-Résection d'un nodule caronculaire	Rien à signaler		Rémission complète - Clinique : Disparition des signes oculaires - Imagerie : Sans anomalies	1 mois
5	GRAALL		- Céphalées - Rétention aigue des urines - Diarrhée - Thrombopénie - Neutropénie - Lymphopénie - Lésion niveau de la face interne de la joue gauche - Dermatite cortisonique - Hémorroïdes Extériorisés - Crise tonico-clonique généralisée avec état de mal épileptique - Augmentation de la lipasémie 2 X la normale (Pancréatite Infra-clinique) - Anémie à 8 g/dl	- Paracétamol, PL - Sonde vésicale, ECBU / ATB - Ultra-levures - Traitement antiviral - Injection quotidienne de granulocytes - ATB - Antifongique Bicarbonates en bain de bouche - Antiacnéique local - Suppositoire et pommade -Traitement anti épileptique démarré - TDM Cérébrale - Bilan métabolique - Echographie abdominale - Contrôle - Transfusion par 2CG et contrôle NFS	Rémission complète - Imagerie : ETT : Pas de masse latéro ou intra cardiaque TDM Thoracique : Pas de masse médiastino-pulmonaire et pas d'ADP thoraciques Echographie Abdominale : sans anomalies TAP : Aspect stable	7 mois
6	RCHOP	- Epidurite opérée (Laminectomie décompressive)	- Syndrome hémorragique (épistaxis, gingivorragie, hématurie, hémoptysie) - Fièvre non chiffrée et AEG	- Hémostase et transfusion - ATB - surveillance : NFS, Plaquettes, Echo-doppler des membres inférieures	En cours	5 mois

DISCUSSION

A- DEFINITION :

Le terme de lymphome évoque en premier lieu une pathologie ganglionnaire. Cependant, 25 % des lymphomes surviennent en dehors des ganglions [3], ce qui est compréhensible, car une grande quantité du tissu lymphoïde existe au niveau de certains organes, en particulier le tube digestif qui est le site le plus fréquent des lymphomes extra-ganglionnaires, suivi par l'anneau de Waldeyer et par la peau.

Les lymphomes primitifs extra-ganglionnaires sont définis comme des lymphomes localisés qui apparaissent dans un tissu extra-ganglionnaire avec ou sans envahissement des ganglions régionaux. La maladie de Hodgkin extra-ganglionnaire en dehors des localisations splénique et médullaire correspond habituellement à un envahissement secondaire, les formes extra-ganglionnaires primitives étant exceptionnelles.

Jusqu'à ces dernières années, comme il était admis que le type du lymphome et son évolution n'étaient pas liés à son site d'origine, les lymphomes extra-ganglionnaires étaient classés selon les classifications des lymphomes ganglionnaires soit, essentiellement en Europe, la Formulation Internationale à Usage Clinique ou Working Formulation (WF) [4] et la classification de Kiel [5]. Cependant, les cliniciens étaient surpris par le bilan d'extension de ces lymphomes extra-ganglionnaires, surtout quand ils étaient de bas grade de malignité, car ils restaient presque toujours localisés à l'organe (stade I E) comme notre série le montre, avec parfois un envahissement des ganglions locaux (stade II 1E), ou régionaux (stade II 2E) suivant la classification d'Ann Arbor modifiée par Musshoff [6] alors que les lymphomes ganglionnaires correspondants se présentent comme des maladies disséminées avec envahissement médullaire presque constant (stade IV). De plus, certains organes, comme l'estomac, les glandes salivaires, la thyroïde ou le poumon ne possèdent pas de tissu lymphoïde

à l'état normal, ce qui pose le problème de l'origine de ces lymphomes qui surviennent souvent dans ces tissus.

Ces constatations, ainsi que les progrès thérapeutiques, ont suscité de nombreux travaux de recherche, Isaacson et Wright [7, 8] ont eu le mérite de regrouper la plupart des lymphomes extra-ganglionnaires en une seule entité, les lymphomes du MALT, étant le tissu lymphoïde associé aux muqueuses (*Mucosa Associated Lymphoid Tissue*) à partir duquel un clone tumoral peut émerger et donner naissance à un lymphome.

Après des considérations générales sur le MALT et les lymphomes qui en dérivent, seront abordés dans cette étude, successivement, les lymphomes cérébraux, les lymphomes plus rares d'autres organes : le lymphome primitif orbito-palpébral ou des annexes oculaires, le lymphome cardiaque puis le lymphome primitif épidural.

B- RAPPEL DU SYSTEME LYMPHOÏDE :

1) Organisation du tissu lymphoïde [9,10] :

Le tissu lymphoïde représente le lieu de différenciation et de maturation des différentes lignées lymphocytaires. Ce tissu se répartit soit en organes, soit sous forme d'infiltrats lymphoïdes diffus.

a. Organes lymphoïdes :

Deux variétés sont individualisées :

- Les organes lymphoïdes primaires : le thymus et la moelle osseuse.
- Les organes lymphoïdes périphériques : La rate, les ganglions lymphatiques et les formations lymphoïdes associées aux muqueuses (les amygdales, les plaques de Peyer et le tissu lymphoïde diffus).

b. Infiltrats lymphoïdes diffus :

Ils existent dans tout le tissu conjonctif (derme, chorion des muqueuses) sous forme d'un manchon péri vasculaire au niveau de l'adventice des vaisseaux.

2) Physiologie du tissu lymphoïde: [9,10]

Le tissu lymphoïde assure deux grandes fonctions: la lymphopoïèse et la défense de l'organisme. Les cellules lymphoïdes comprennent les différentes populations lymphocytaires et les cellules apparentées. Les lymphocytes sont des cellules mobiles et hétérogènes, on distingue :

a. Les lymphocytes B :

Ils colonisent les ganglions et la rate au niveau de territoires bien déterminés, en particulier les centres germinatifs. Ils représentent 25% des lymphocytes sanguins, leur rôle est d'assurer l'immunité humorale.

b. Les lymphocytes T :

Ils représentent 60% des lymphocytes sanguins. Leur rôle est d'assurer l'immunité à médiation cellulaire et la régulation des réactions immunitaires. On distingue des lymphocytes T régulateurs, parmi lesquels les inducteurs ou amplificateurs (helpers) initient la réaction immunitaire alors que les suppresseurs l'inhibent, et des lymphocytes T effecteurs, cytotoxiques ou sécréteurs de lymphokines, qui entraînent la destruction de l'antigène.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux, parfaitement spécifiques, a permis de définir des populations et des classes de lymphocytes auxquelles ont pu être reliées des fonctions connues antérieurement. Ainsi, les antigènes CD19, CD 20, CD22 sont associés aux lymphocytes B, alors que les antigènes CD2, CD3, CD7 sont l'apanage des lymphocytes T.

La classification des lymphocytes repose principalement sur la mise en évidence par immunohistochimie de ces marqueurs membranaires.

3) La différenciation des cellules lymphoïdes :

a. La différenciation des cellules B normales [11,13]

Les cellules B proviennent de la moelle osseuse d'où elles dérivent de progéniteurs des cellules B (Figure 10, 11 et 13) :

Les cellules pro-B évoluent sous l'action de transcriptase PAX5 en cellules pré-B avec l'apparition des premiers marqueurs B : CD19 et CD79a/mb-1, puis l'expression de CD22 et CD20 et l'antigène CALLA (CD10). L'apparition de chaînes μ cytoplasmique sans chaîne légère associée marque la dernière étape de la différenciation des cellules pré-B dans la moelle hématopoïétique.

Les cellules pro-B et pré-B possèdent une enzyme impliquée lors des réarrangements des gènes, la terminal désoxynucléotidyl transférase (TDT).

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

Chez l'homme une sous population de lymphocytes B « naïfs » exprime des antigènes normalement associés aux lymphocytes T : CD5.

La différenciation vers la lignée plasmocytaire est marquée par l'apparition d'immunoglobulines cytoplasmiques, l'acquisition de nouveaux antigènes (CD38) et la perte de la plupart des antigènes B (CD19, CD20, CD22).

b. Les modifications morphologiques des lymphocytes B secondaires à une stimulation antigénique :

Après la stimulation antigénique, les petits lymphocytes B des follicules subissent une série de transformations morphologiques, les faisant passer par des stades de cellules à noyaux non encochés (centroblastes) et noyaux encochés

(centrocytes). Les cellules naïves subissent une commutation de classe des gènes des Immunoglobulines ainsi que d'hypermutation somatique liée à l'action d'une enzyme d'activation « induced cytidine deaminase » (AID). Les toutes premières étapes de la transformation des lymphocytes «vierges » sont mal connues [11,14].

L'une de ces étapes serait l'apparition d'une cellule blastique à noyau rond, le centroblaste, présentant des nucléoles au contact de la membrane nucléaire, les centroblastes se différencient à leur tour en cellules à noyaux encochés, les centrocytes, à partir desquelles se formerait le pool des cellules B mémoires. Par la suite l'immunoblaste donne naissance aux plasmocytes qui sécrètent les immunoglobulines.

L'origine de nombreuses cellules n'est pas élucidée notamment dans la zone marginale des follicules lymphoïdes, alors qu'une voie de maturation extra-folliculaire T-indépendante est aujourd'hui assez bien établie. En revanche, dans les centres germinatifs la sélection des cellules B est sous la dépendance de cellules T spécialisées, lymphocytes T auxiliaires folliculaires (TFH).

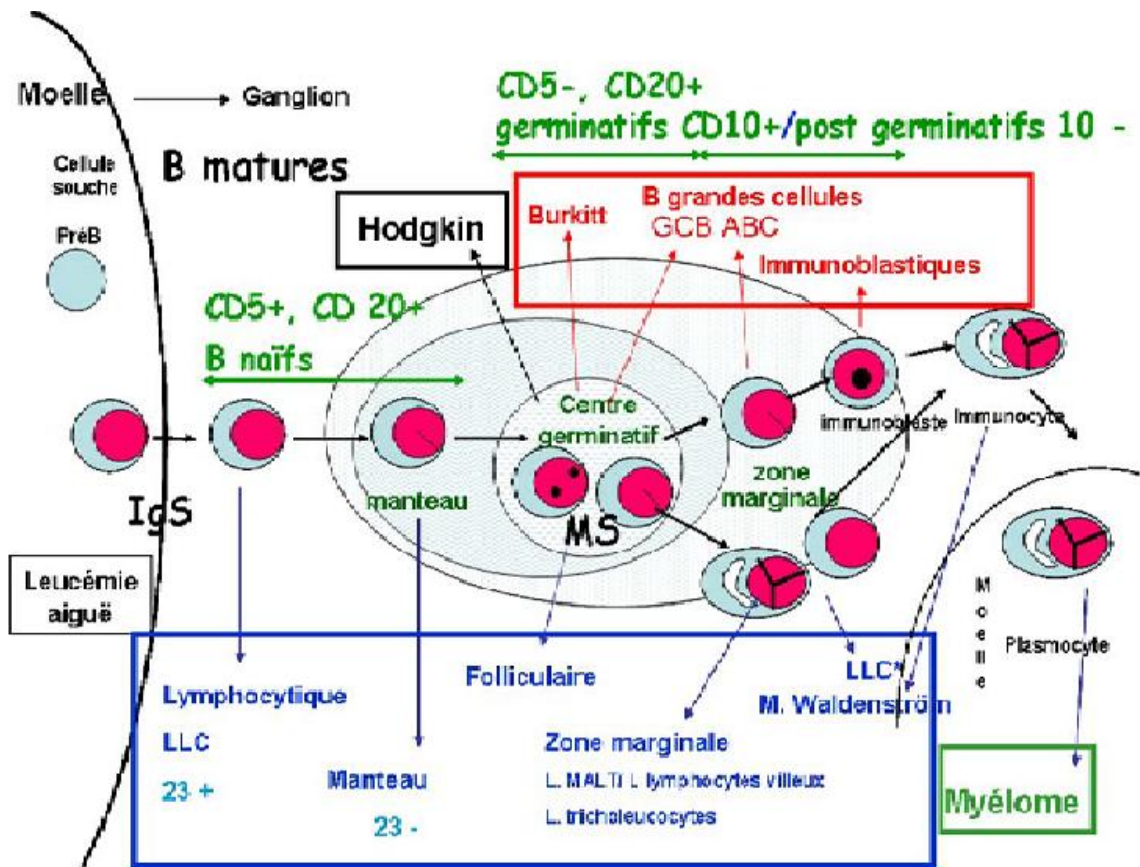


Figure 10: Les étapes de différenciation des lymphocytes B matures [13].

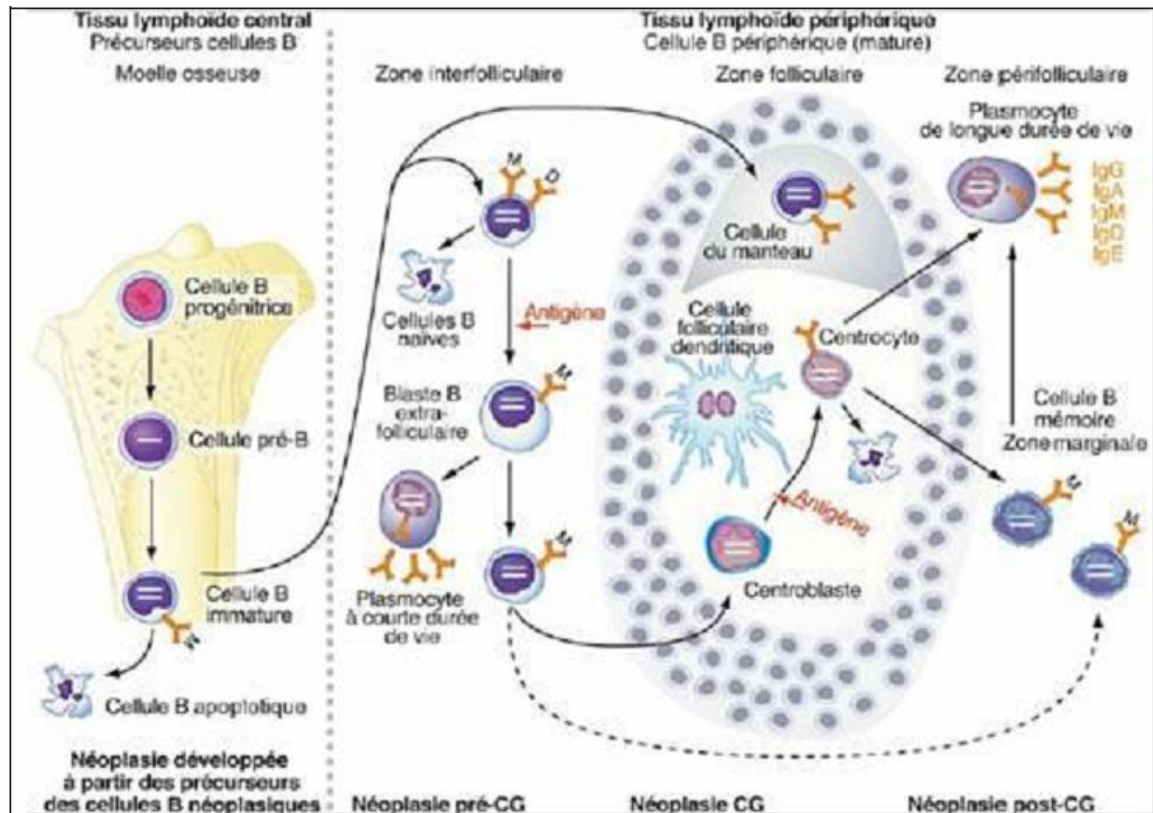


Figure 11: Représentation schématique des précurseurs des cellules B néoplasiques [11]

c. La différenciation des cellules T normales

Les futurs lymphocytes T, issus des cellules souches de la moelle osseuse, trouvent dans le thymus un microenvironnement favorable à leur différenciation. On y distingue trois populations différentes : le prothymocyte (stade I) et les thymocytes intermédiaires (stade II) dans la zone corticale, les thymocytes matures (stade III) dans la zone médullaire qui représentent trois stades de la différenciation des lymphocytes T (Figure 12 et 13) [11,12].

Les prothymocytes et les thymocytes intermédiaires possèdent une activité TDT et recombinaise (Rag-1, Rag-2). Les prothymocytes expriment : les antigènes CD2, CD7, CD38 et l'antigène HLA-DR (stade I). A ce stade l'antigène pan T CD3 serait uniquement présent dans le cytoplasme.

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

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

d. Les modifications morphologiques des lymphocytes T secondaires à une stimulation antigénique

Dans les tissus lymphoïdes périphériques, après stimulation antigénique les lymphocytes T donnent naissance à un immunoblaste T avec apparition d'antigènes dits d'activation, tels que le récepteur pour l'interleukine 2 (CD25), les antigènes Ki-1(CD30), CD70, CD71 et HLA-DR.

55

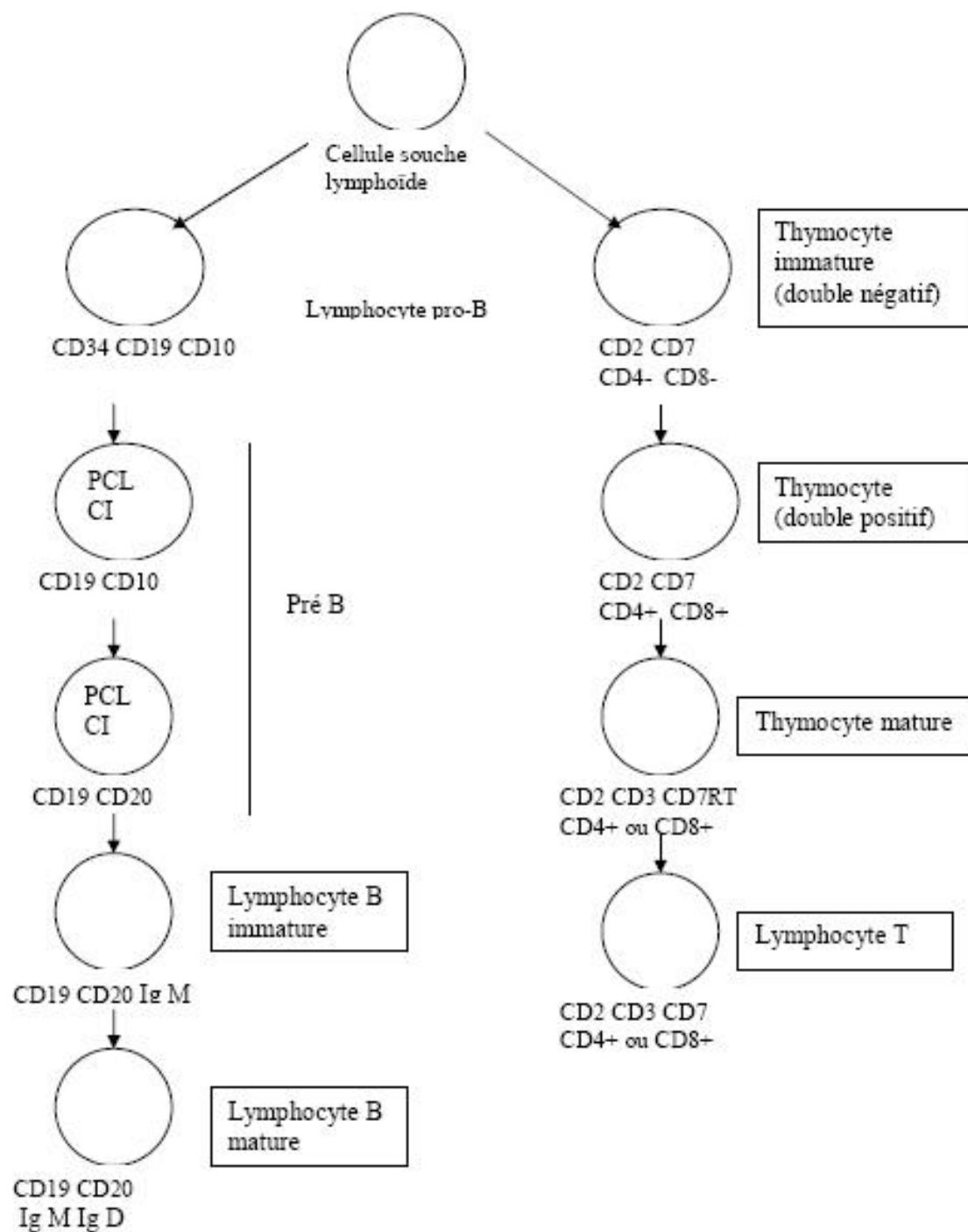


Figure 13 : Différenciation des cellules lymphoïdes avec l'expression des différents clusters de différenciation. (PCL : pseudo-chaîne légère; CI : chaîne d'immunoglobulines intracytoplasmiques; RT: récepteur T) [11]

e. Les données générales sur les réarrangements des gènes qui codent les récepteurs aux antigènes

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 γ/δ pour les lymphocytes T, leur expression implique des modifications géniques appelées « réarrangement », dont la finalité est la synthèse d'un récepteur spécifique. En configuration germinale, les gènes qui codent ces récepteurs sont composés de deux ou trois groupes de segments de gènes, appelés V (pour variable), J (pour jonction) et D (pour diversité). En vue de la réponse immunitaire, des gènes V et J ou V, D et J, pris au hasard, se trouvent juxtaposés par excision de l'acide désoxyribonucléique (ADN) intermédiaire. La zone jonctionnelle ainsi formée [V(D) J] code la partie variable des récepteurs [11].

L'hyper variabilité de la zone jonctionnelle est générée, d'une part par les nombreuses possibilités de recombinaison entre les multiples segments V, D et J d'un locus donné, et d'autre part, par des additions de nucléotides entre les segments réarrangés lors de leur recombinaison VJ ou VDJ par la TDT, avec formation de la région N. la zone jonctionnelle (VNJ ou VNDNJ) ainsi formée est considérée par sa taille et sa séquence, comme un marqueur spécifique de clonalité des cellules lymphoïdes.

Ce phénomène est complété par l'apparition de mutations somatiques en réponse à l'antigène, sous l'action de l'AID, dans les centres germinatifs. Cette étape aboutit à la création de mutations dans les régions hypervariables des gènes de chaînes lourdes et légères. L'analyse de la charge en mutations donne une indication sur le parcours de la cellule B naïve, centre germinatif, post-germinatif...). 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.

C - EPIDEMIOLOGIE :

Malgré que la majorité des LNH soit d'origine ganglionnaire, la localisation primitive dans un autre organe, même ne contenant pas de tissu lymphoïde, n'est pas rare. Cependant, il existe une disparité de fréquence de ces LNH primitifs qui dépend surtout des critères employés dans la définition de cette entité. Ces critères peuvent être soit :

- Strictement limités à une localisation extra-ganglionnaire dans un ou plusieurs sites anatomiques dans l'absence de toute atteinte ganglionnaire.
- Liés à l'existence d'une « atteinte ganglionnaire mineure » associée à « l'atteinte extra ganglionnaire prédominante ».

La majorité des études se base sur la seconde définition [45].

1) L'épidémiologie descriptive :

a. Site, classification et types histologiques : [15, 16, 17]

Il a été toujours débattu de considérer l'anneau de Waldeyer, la rate et la moelle osseuse comme des localisations extra ganglionnaires. Le développement récent des connaissances a permis de définir des entités histologiques et biologiques bien distinctes que la caractérisation par site. En effet, le lymphome de la zone marginale de la rate est reconnu comme une localisation primitive alors que l'atteinte splénique par un LNH folliculaire disséminé doit être considérée comme une part de la maladie générale. D'autre part, dans la classification récente des lymphomes de l'OMS, certaines entités, en particulier les lymphomes T et NK ont des localisations typiques (foie, rate, cavité nasale, intestin grêle, tissus sous cutanés) utilisées dans leur définition (hépatosplénique, type nasal, type entéropathie). En plus, pour certaines localisations anatomiques comme les lymphomes primitifs du

système nerveux central, le choix thérapeutique est guidé par le type histologique. Sur le plan histologique courant comme le lymphome B diffus à grandes cellules (LBGC) et le lymphome folliculaire (LF), la fréquence rapportée est de 40-45% pour le LBGC et 15-20% pour le LF parmi toutes les localisations primitives. La localisation ganglionnaire primitive du LBGC est un peu moins fréquente que la localisation extra ganglionnaire alors que le LF est nettement plus fréquent dans sa localisation extra ganglionnaire (LYFO Registry) Figure 14.

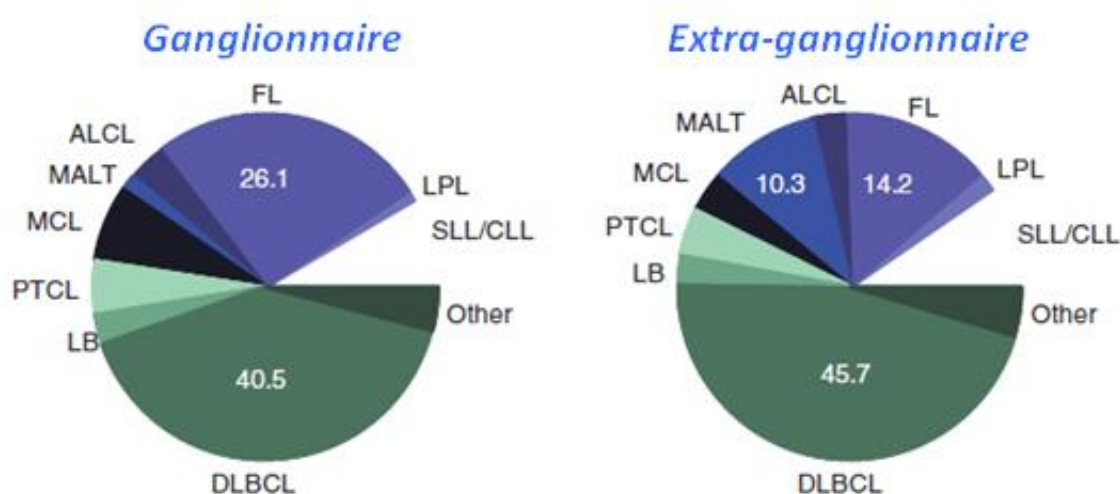


Figure 14: Distribution des sous types histologiques dans les lymphomes ganglionnaires primaires, et dans les lymphomes non hodgkinien extra-ganglionnaires. ALCL, lymphome anaplasique à grandes cellules. DLBCL, lymphome diffus a grande cellule b. FL, lymphome folliculaire. MALT, Les *tissus* lymphoïdes associés aux muqueuses. LB, lymphome lymphoblastique, incluant le lymphome de Burkitt. LPL, le lymphome lymphoplasmocytaire. PTCL, lymphome périphérique à cellules T. SLL/CLL, Lymphome à petits lymphocytes. MCL, lymphome à cellules du manteau. (Danish Lymphoma Group – LYFO Registry [17])

b. Les facteurs influençant la localisation anatomique : [18, 19]

Le site atteint reflète probablement une interaction entre les cellules tumorales (molécules d'adhésion, récepteurs des facteurs de croissance...) et un micro environnement propice (présence de ligand et de facteurs de croissance correspondant). Par exemple, le lymphome de Burkitt primitif du sein est surtout rencontré chez la femme pubère ou allaitante suggérant que la migration et la prolifération des cellules tumorales est facilitée par des facteurs de croissance présents dans le micro environnement tumoral.

c. Incidence :

Plusieurs études ont rapporté une prévalence des LNH primitifs extra-ganglionnaires de 24 à 48 % de tous les LNH. Ceci est plus important que ce qui est observé avec le lymphome de Hodgkin (2 à 5%) [20,21]. Des données homogènes issues de registres d'études de grandes populations (USA, Hollande, Danemark) semblent s'accorder sur une fréquence des LNH primitifs extra-ganglionnaires de 30 à 35% [17,22].

Au Maroc, selon le registre des cancers de Rabat, l'incidence brute des LNH est estimée en 2005 à 5.1% pour 100 000 habitants, ils ont constitué 41.6 % de l'ensemble des hémopathies malignes [23].

Selon les résultats du registre du cancer du grand Casablanca (2004), les LNH ont représenté le troisième cancer de l'homme avec une incidence de 6.1% [24].

d. Variations par ethnie et par localisation géographique :

La distribution de la majorité des LNH diffère selon la localisation géographique [25] avec des taux faibles en Asie et en Afrique, et des taux élevés en Europe et en Amérique du Nord [26]. Cependant, le contraire semble s'appliquer sur les taux des LNH primitifs extra-ganglionnaires [27]. Le registre des pays arabes du

Golf rend compte d'une incidence de 42 à 45% [27,28] avec une atteinte gastro-intestinale prédominante. En Europe, l'atteinte gastrique primitive est 13 fois plus fréquente au nord-ouest de l'Italie en comparaison avec le sud de l'Angleterre. Les auteurs suggèrent une incidence accrue de l'infection par l'*Helicobacter Pylori* dans la cohorte italienne [29]. L'entéropathie lymphomateuse T (ELT) atteint surtout l'intestin grêle et semble être plus fréquente dans les régions à haute prévalence de la maladie coeliaque (Europe du Nord en particulier l'Irlande) [30]. Le lymphome NK/T type nasal lié à l'infection par l'EBV compte seulement 1 à 2 % de tous les LNH primitifs extra-ganglionnaires des pays occidentaux alors que sa fréquence est considérablement augmentée à l'Extrême Orient (25% en Thaïlande et au Singapour) [31,32]. Des facteurs génétiques et les mouvements de migrations pourraient expliquer cette différence de fréquence.

e. Variations dans le temps :

Une augmentation remarquable de l'incidence des LNH a été observée au cours de la deuxième moitié du 20^{ème} siècle [33,34] où le LNH est considéré comme la plus évolutive des néoplasies aux USA et en Europe. Aux USA, les données du programme SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) indique que l'incidence du LNH a augmenté de 10,2/100000 en 1973 à 18,5/100000 en 1990 avec un taux de croissance annuel de 3,6% [35]. Cependant des analyses récentes du même registre et des données européennes limitent ce taux à 1%/an [36]. Plusieurs études suggèrent un taux similaire de croissance des LNH PE [37] alors que d'autres non [38]. Les données récentes du groupe danois d'étude des lymphomes montrent une incidence des LNH PE autour de 3/100000 au cours des années 80 et 90 avec un taux de croissance modeste de 0,6% (Figure 15) [39].

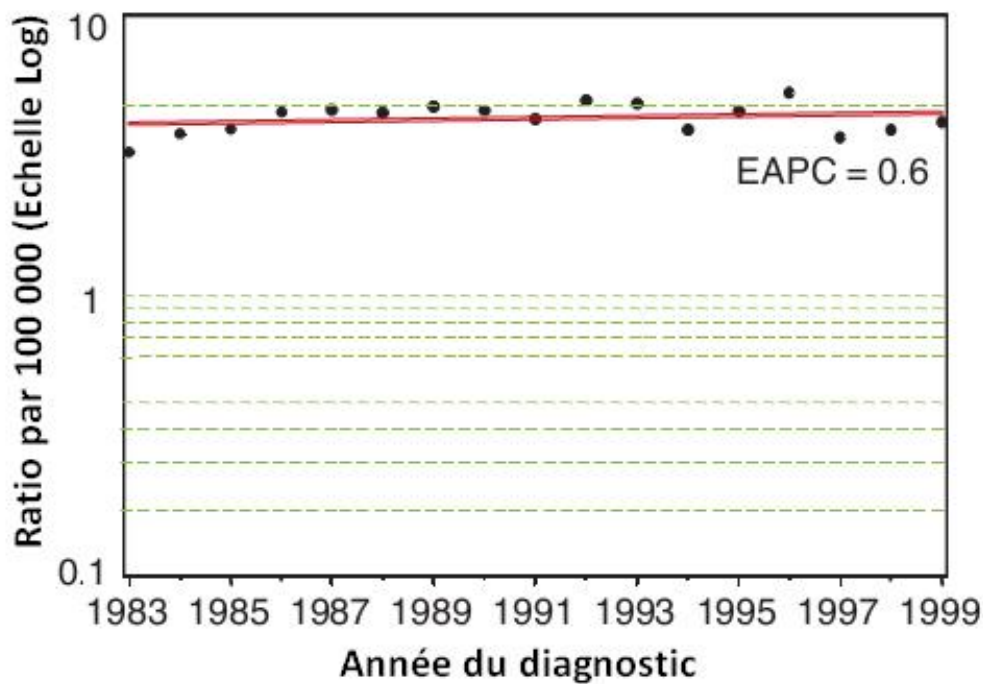


Figure 15 : Evolution de l'incidence des lymphomes extra-ganglionnaires dans l'ouest du Danemark, EAPC , Estimation annuelle du pourcentage de changement. (Danish Lymphoma Group – LYFO Registry) [39].

f. Variations selon le sexe :

Dans la majorité des LNH PE une prédominance masculine a été rapportée. Cependant, certain sites (glandes salivaires, thyroïde) surviennent préférentiellement chez les femmes. La figure suivante montre la répartition des patients selon le site atteint par rapport au sexe dans la cohorte danoise (Figure 16) [39, 45].

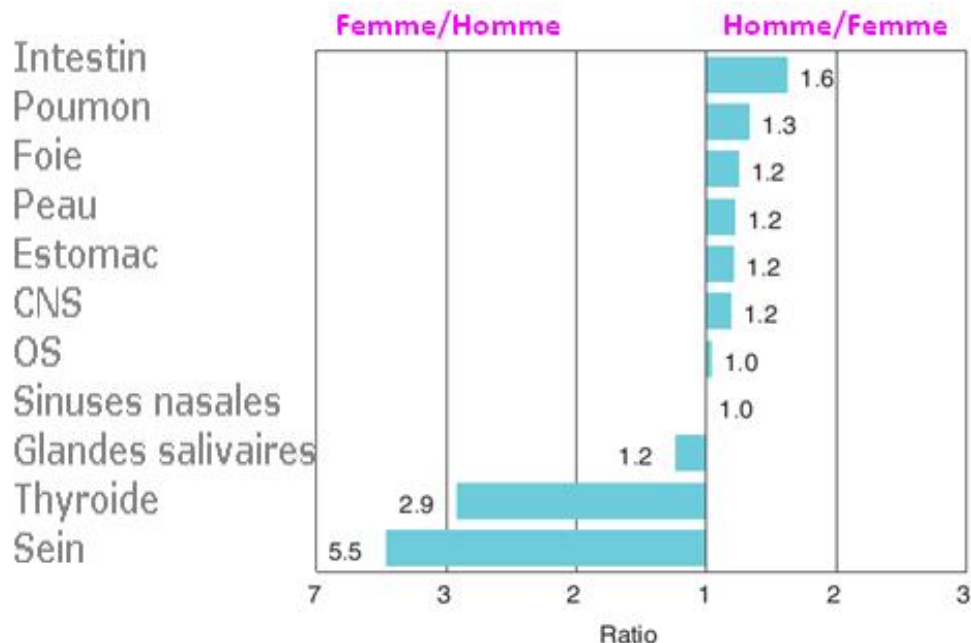


Figure 16: distribution du sexe par rapport à certains sites anatomiques des lymphomes extra-ganglionnaires non hodgkiniens (Danish Lymphoma Group – LYFO Registry)[45].

g. Variation selon l'âge :

Les différentes études rapportent une augmentation exponentielle des LNH PE avec l'âge comme observé dans les LNH ganglionnaires avec un âge moyen dans la deuxième moitié des 60 ans. La moyenne d'âge est légèrement plus élevée chez les femmes et les âges extrêmes sont retrouvés entre 80 et 84 ans pour les deux sexes [39].

h. Variations par site anatomique : [39]

La distribution par site anatomique dans la cohorte danoise est rapportée dans la figure suivante. La localisation gastro-intestinale est la plus fréquente suivie par la peau, les poumons et le système nerveux central. Certaines études ont démontré une augmentation sensible de l'incidence dans quelques sites anatomiques. Dans l'étude danoise qui s'étale de 1983 à 1999 une augmentation de 2,8 fois était rapportée pour la localisation dans le sein dans les deux dernières décades. Une augmentation moins importante était notée dans le SNC (figure 18) et

la peau (figure 17). En contrepartie, l'incidence du LNH PE thyroïdien et gastro-intestinal a régressé de 71% et 15% respectivement.

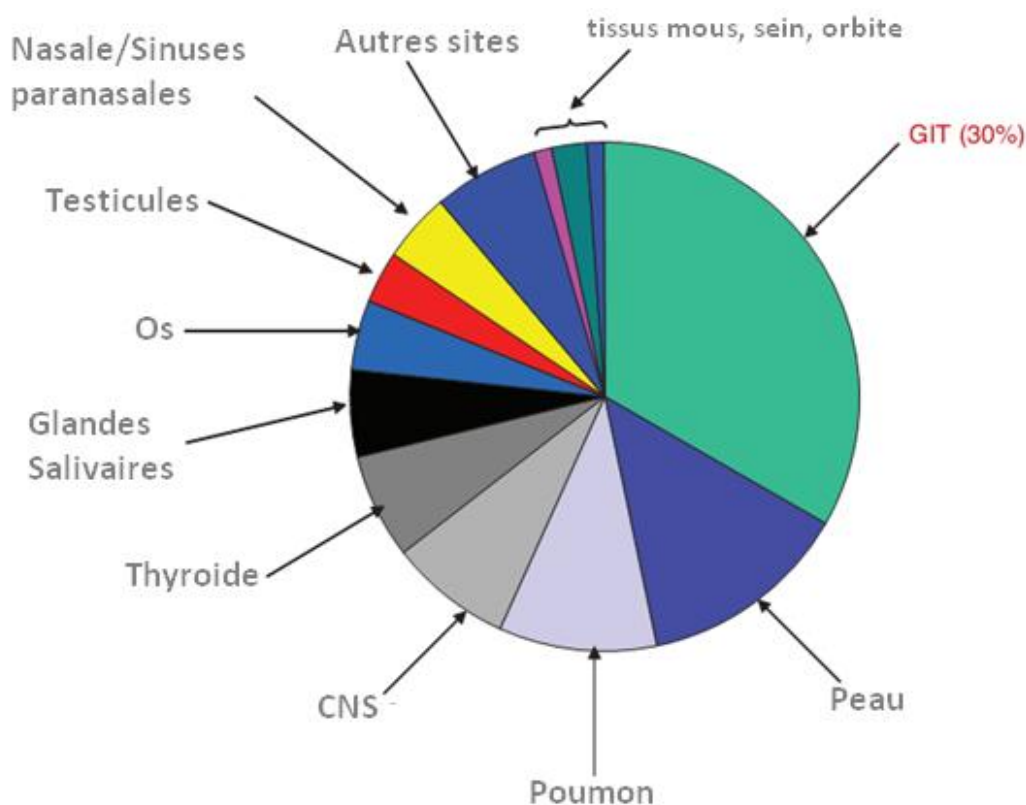


Figure 17: Distribution des Lymphomes en fonction des sites anatomiques (Danish Lymphoma Group – LYFO Registry) [39].

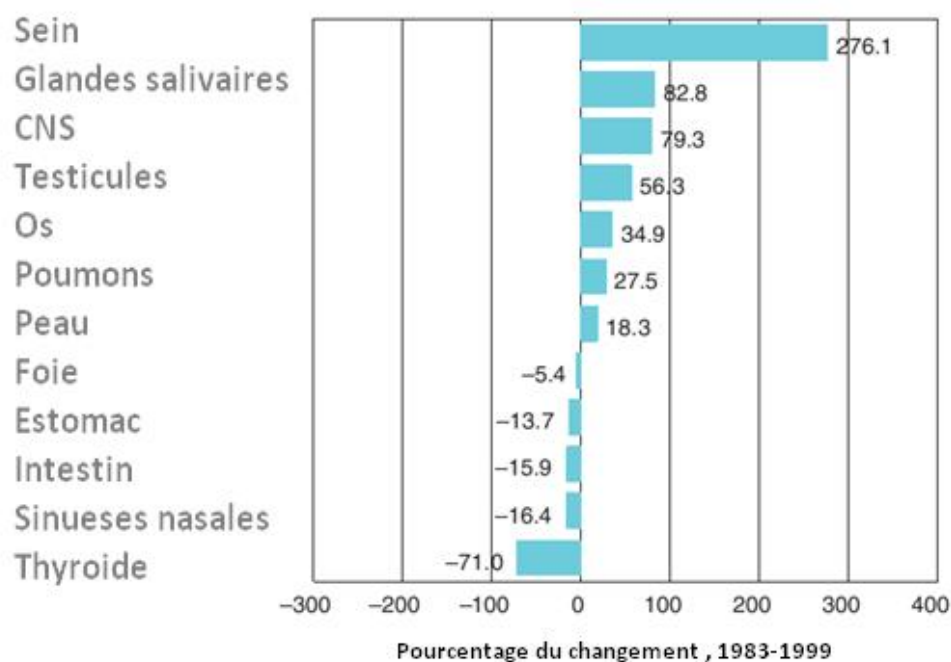


Figure 18 : Changement de l'incidence des lymphomes extra-ganglionnaires non hodgkiniens de certains sites anatomiques, dans la période de 1983-1999. (Danish Lymphoma Group – LYFO Registry) [39].

2) Etiologies et facteurs de risque :

Les causes précises de la maladie sont inconnues, néanmoins un certain nombre de facteurs de risque ont été retenus:

a. Susceptibilité génétique :

Les LNH primitifs extra-ganglionnaires NK/²T type nasal et l'entéropathie lymphomateuse T (ELT) présentent un profile épidémiologique suggérant une susceptibilité génétique sous jacente. Le LNH PE NK/T type nasal est beaucoup plus fréquent chez les asiatiques que chez les européens [40].

Le LNH PE NK/T de type nasal, est fortement associé à la présence intra-tumorale de l'EBV. Une susceptibilité génétique pourrait refléter une immunité héréditaire ou acquise avec une réponse affaiblie contre l'EBV. L'ELT est associée à des antigènes leucocytaires spécifiques (HLA DQA1 * 0501, DQB1 * 0201) [40] et se développe chez les patients présentant une maladie coeliaque chronique et / ou une dermatite herpétiforme. Le Type 1 de l'ELT se caractérise par une cellularité plus polymorphe, la négativité de CD56, et des gains chromosomiques de 1q et 5q, et semble être liée patho-génétiquement à la maladie coeliaque avec qui il partage les altérations génétiques et le génotype HLA-DQB1.

L'ELT de type 2 est de morphologie monomorphe faite de petites et moyennes cellules tumorales souvent CD56 positif, et affiche souvent le locus oncogène c-MYC. Contrairement à l'ELT type 1, l'ELT de type 2 montre un haplotype HLA-DQB1 plus proche de celui observé dans la population normale caucasienne. [41]

b. Lymphomes et maladies infectieuses :

Plusieurs agents infectieux jouent un rôle dans la pathogénie des LNH, ces derniers incluent :

- Le virus Epstein-Barr dont le rôle est largement démontré dans la survenue du lymphome de Burkitt et des lymphomes NK [42, 43, 44].

- Le VIH-1 est incriminé dans le lymphome folliculaire et les lymphomes B diffus à grandes cellules [43,44].
- L'herpès virus humain de type 8 est accusé dans le lymphome des cavités séreuses [44].
- Le virus de l'hépatite C est considéré comme un facteur de risque du lymphome de MALT splénique [42, 43, 44].
- Le virus T-lymphotrope humain (HTLV -1) est incriminé dans le lymphome non hodgkinien. [42, 43, 44].
- La bactérie *Helicobacter pylori* prédispose au lymphome gastrique surtout de type MALT [42, 43, 44].
- Le *Campylobacter jejuni*, la *Chlamydia psittaci* et la *Borrelia burgdorferi* sont incriminés dans le lymphome de type MALT [43, 44].

c. Lymphomes et maladies systémiques :

Les exemples les plus caractéristiques de cette relation sont illustrés par l'association entre les maladies auto-immunes et les lymphomes. Les mécanismes de cette association commencent à être élucidés grâce à l'identification de nouveaux syndromes et le développement de modèles murins, à citer :

- Les maladies auto-immunes, telles que le syndrome de Sjögren, l'arthrite rhumatoïde, la sclérodermie, et la sarcoïdose [44].
- La maladie cœliaque prédispose aux lymphomes T intestinaux [43,44].

d. Lymphomes et toxiques :

Certaines expositions aux agents toxiques et médicamenteux sont incriminés dans cette relation, comme :

- L'exposition aux médicaments immunodépresseurs, tels que l'azathioprine et la cyclosporine [43, 44].
- L'exposition aux radiations ionisantes [43,44].

- Le travail agricole, plus particulièrement le travail avec des herbicides chloro-phénoxy comme l'acide 2,4 dichloro-phénoxy-acétique, l'exposition aux chlorophénols, l'exposition professionnelle aux solvants (trichloroéthylène, tétrachloroéthylène) et à la 2, 3, 7, 8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD) [41].

D- CLASSIFICATION :

1) L'historique de la classification des lymphomes :

Rudolf Virchow a décrit le premier les leucémies en 1845 [46], il a utilisé ensuite le terme lymphosarcome pour la première fois en 1863, mais c'est Théodore Billroth qui a proposé le terme de lymphome malin en 1871. Peu de temps auparavant Thomas Hodgkin en 1832 avait décrit un syndrome caractérisé par le développement d'adénopathies à qui son nom sera donné ultérieurement.

Le terme de lymphome, à la fin du 19ème siècle et au début du 20ème siècle, a désigné des tumeurs essentiellement ganglionnaires et spléniques. Beaucoup de ces tumeurs sont considérées comme provenant de la prolifération des cellules du système réticulo-endothélial décrit par Aschoff, d'où les termes successifs de réticulosarcome, de sarcome rétothélial, de réticulose maligne, puis de lymphome histiocytaire.

La classification utilisée avant 1965 a distingué le réticulosarcome, le lymphosarcome, le lymphoréticulosarcome et les lymphomes folliculaires, à côté de la maladie de Hodgkin.

En fait, c'est en 1965 que la première classification ayant vraiment une valeur pronostique est proposée par Henry Rappaport aux USA. Mais rapidement en raison des progrès réalisés dans la connaissance du système lymphoïde et de

l'immunité, les bases justifiant la terminologie utilisée (lymphocytaire bien ou peu différencié, histiocytique bien ou peu différencié) sont remises en cause.

En 1973, deux équipes ont proposées chacune une classification basée sur des données plus récentes [47, 48]. Toutes les variétés des lymphomes dans ces classifications reconnaissaient une origine lymphoïde. La notion de transformation des petits lymphocytes en grandes cellules au métabolisme actif, les immunoblastes, a expliqué l'existence des lymphomes à grandes cellules. Ces deux équipes sont celles de Karl Lennert de Kiel en Allemagne et de Robert Lukes aux USA.

a. Formulation internationale à usage clinique :

Au cours des années soixante-dix, une grande confusion a régné dans l'étude histopathologique des lymphomes malins. Près d'une dizaine de classifications sont proposées et utilisées dans le monde, témoignant des efforts de nombreuses équipes pour proposer une classification satisfaisante. Vers la fin des années soixante-dix, le National Cancer Institute des USA a organisé une vaste étude où un groupe de pathologistes experts ont revu plus de 1000 cas de LNH. Ils utilisaient 6 des classifications les plus répandues, une comparaison avec les données évolutives devant permettre de choisir la meilleure d'entre elles pour l'appréciation de l'évolution.

La proposition finale a été une «formulation de travail pour usage clinique» souvent désignée couramment par les initiales WF (working formulation for clinical usage) (Figure 19). En fait, il ne s'agit pas d'une réelle classification reposant sur un concept scientifique, mais plutôt d'une sorte de table de conversion permettant aux cliniciens de traduire les différents termes utilisés pour désigner une entité afin de pouvoir comparer les résultats d'une classification à l'autre. La WF répartit les différents types qu'elle reconnaît en

trois groupes de pronostic différent : bas grade, haut grade et grade intermédiaire [46, 47, 48, 49].

Faible malignité	<i>A- Lymphomes diffus à petits lymphocytes +/- différenciation plasmocytaire</i> <i>B- Folliculaire à petites cellules clivées</i> <i>C- Folliculaire mixte à petites et grandes cellules</i>
Malignité intermédiaire	<i>D- Folliculaire à grandes cellules</i> <i>E- Diffus à petites cellules clivées</i> <i>F- Diffus mixte à petites et grandes cellules</i> <i>G- Diffus à grandes cellules clivées ou non clivées</i>
Malignité élevée	<i>H- Grandes cellules immunoblastiques</i> <i>I- Lymphome lymphoblastique</i> <i>J- A petites cellules non clivées :</i> <i>- Burkitt</i> <i>- Type Burkitt</i>
Divers	<i>Composite</i> <i>Mycosis fongoïde</i> <i>Histiocytique</i> <i>Plasmocytome extramédullaire</i> <i>Inclassable</i> <i>Anaplasique</i>

Figure 19 : Formulation internationale à usage clinique [46].

b. Classification de Kiel :

En 1988, le Club Européen des lymphomes (European Lymphoma Club), créé par Karl Lennert depuis 1973, a testé puis a proposé une version actualisée de la classification de Kiel (Figure 20) datant de 1975. Cette classification a utilisé toujours les mêmes critères morphologiques (taille de la cellule, chromatine nucléaire dispersée ou mottée, nucléoles) pour distinguer des lymphomes malins (LM) de faible et de haut grade. Mais en plus pour la première fois, sont introduits des critères immunologiques, basés sur les résultats de, l'immunohistochimie. En distinguant les LM de type B de ceux de type T.

Cette introduction des Lymphomes T a été rendue possible par les résultats d'une coopération entre le groupe de Kiel et des pathologistes japonais. Cette classification depuis la fin des années quatre-vingts a été de plus en plus

utilisée en particulier en Europe parfois même aux Etats-Unis [46, 47, 48, 49].

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

Figure 20 : Classification de Kiel des LNH [47].

Toutefois la classification de Kiel actualisée était essentiellement destinée aux LM ganglionnaires, la description par Peter Isaacson et Dennis Wright des LM B extra-ganglionnaires, surtout à partir des années quatre-vingts-dix, a montré la nécessité d'actualiser encore la classification de Kiel. Ceci a été fait dans la seconde édition du livre sur les LM, publié par Karl Lennert et Alfred Feller en 1990 puis en 1992, ainsi que dans des publications plus récentes.

c. Classification REAL :

Mais parallèlement l'International Lymphoma Study Group (ILSG) a publié une classification désignée par l'acronyme REAL (Revised European-American Lymphoma) (Figure 20). Cette nomenclature se refuse se distinguer sur de simples critères morphologiques des LM de bas ou de haut grade de malignité. Elle a utilisé le concept d'entités déjà employé dans la classification de Kiel actualisée et comme cette dernière elle a distingué des lymphomes B et T ainsi que la maladie de Hodgkin. L'un des intérêts de cette nomenclature de l'ILSG est de faire accepter par les cliniciens et pathologistes nord-Américains les concepts proposés par la classification de Kiel depuis des années [46, 47, 48, 49].

<i>Formulation internationale</i>	<i>Lymphomes B</i>	<i>Lymphomes T</i>
<i>Faible malignité</i>		
Petites cellules	LLC B/lymphome à petits lymphocytes L. de la zone marginale annexée aux muqueuses (MALT) L. du manteau.	Leucémie chronique à cellules T Leucémie à grands lymphocytes granuleux Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte
Plasmocytoïde Folliculaire, à petites cellules ou mixte	L. lymphoplasmocytaire L. folliculaires grades I et II L. du manteau L. de la zone marginale (MALT)	
<i>Malignité intermédiaire</i>		
Folliculaire à grandes cellules Diffus à petites cellules	L. folliculaire grade III L. du manteau L. diffus centrocytique L. de la zone marginale (MALT)	Leucémie chronique à cellules T Leucémie à grands lymphocytes granuleux Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte L. angioimmunoblastique L. angiocentrique
Diffus mixte	L. diffus à grandes cellules L. diffus centrocytique L. lymphoplasmocytoïde L. de la zone marginale (MALT) L. du manteau	Lymphomes T périphériques Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte L. angioimmunoblastique L. angiocentrique L. intestinal T*
Diffus à grandes cellules	L. diffus à grandes cellules	Lymphomes T périphériques Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte L. angioimmunoblastique L. angiocentrique L. intestinal T*
<i>Malignité forte</i>		
Grandes cellules immunoblastique	L. diffus à grandes cellules	Lymphomes T périphériques Lymphome/leucémie à cellules T de l'adulte L. angioimmunoblastique L. angiocentrique L. intestinal T*
Lymphoblastique	Lymphome à précurseurs B : lymphoblastique	Lymphome à précurseurs T : lymphoblastique
Lymphome de Burkitt	Lymphome à précurseurs B : lymphome de Burkitt	

Figure 20 : Le tableau met en parallèle les regroupements de la formulation internationale à usage de travail et la classification REAL [48].

Peu de temps après la proposition de cette classification par l'ILSG, le responsable de la classification des tumeurs de l'OMS « Dr Sobin » a proposé la réalisation d'un grand projet international de classification des néoplasies développées à partir des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes. Ce projet a visé de remplacer la classification publiée par l'OMS en 1976 mais jamais utilisée. Il est finalement décidé en 1995 de mettre ce projet sous la responsabilité des deux sociétés d'hématopathologie, la «European Association for Hematopathology».

La base de la classification est représentée par la définition d'entités comme dans les classifications de Kiel et de l'ILSG, ces entités sont listées en trois groupes :

- Les néoplasies des cellules lymphoïdes B dont les néoplasies plasmocytaires.
- Les néoplasies des cellules lymphoïdes T.
- La maladie (ou lymphome) de Hodgkin.

Chaque entité est définie sur les critères suivants :

- Le siège ganglionnaire ou extraganglionnaire.
- La morphologie des cellules.
- L'architecture.
- L'immunophénotypage.
- La cytogénétique.
- La biologie moléculaire.
- La présentation clinique.
- Si possible la cellule d'origine.

Les néoplasies des lignées de la moelle osseuse, des mastocytes et des histiocytes n'étaient pas abordées dans cette classification. L'OMS a publié en 1999 un livre qui élucide en détail chaque entité de la classification [46, 47, 48, 49].

2) La classification histologique :

Classification OMS 2008

La classification OMS des tumeurs hématopoïétiques et des organes lymphoïdes publiée en 2001 est basée sur la description des entités définies par un ensemble de critères, morphologique immunophénotypique, génétique et clinique. Elle reprenait en la complétant la « REAL classification» en effet depuis 2001 de nouvelles entités ont été décrites.

D'autres proliférations qui n'était considérées que comme des sous-types ou des variantes d'entités reconnues ont acquis un statut d'entité à part entière dans la classification de l'OMS 2008 (Figure 21). Ces dernières années les progrès réalisés dans les techniques de biologie moléculaire (analyse du transcriptome et CGH-arrays) ont permis de déterminer la signature moléculaire de certains lymphomes et ces données méritaient d'être incorporées dans la définition de certaines entités. L'importance relative de chacun des critères morphologiques et immunophénotypiques, génétiques et cliniques a varié d'un lymphome à l'autre mais les critères morphologiques immunophénotypiques restaient la pierre angulaire du diagnostic.

Néanmoins le diagnostic de certaines proliférations a nécessité une connaissance de la présentation clinique (ganglionnaire ou extra-ganglionnaire) ou localisations privilégiées à certains organes. Une autre particularité de la nouvelle classification est de mettre l'accent sur les particularités liées à l'âge (exemple lymphome folliculaire de l'enfant ou lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé). Schématiquement dix nouvelles entités de lymphomes B et huit développés à partir des lymphomes T sont maintenant reconnues.

Comme la classification précédente deux grands types de lymphomes sont distingués, ceux développés à partir des précurseurs lymphoïdes (leucémies/lymphomes lymphoblastiques) et ceux développés à partir des cellules B

ou T/NK matures/ périphériques [49, 50].

Selon la nouvelle classification de l'OMS, plusieurs entités histologiques ont été catégorisées de la façon suivante [51] :

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+)
Lymphomes/Leucémies spléniques inclassables (lymphomes spléniques diffus de la pulpe rouge à petits lymphocytes)*	Leucémie/Lymphome de l'adulte HTLV+
Leucémie à tricholeucocytes	Leucémie à grands lymphocytes granuleux
Lymphome lymphoplasmocytaire (et mal. de Waldenström)	Lymphoprolifération chronique à cellules NK
Myélome	Avec présentation le plus souvent ganglionnaire
Maladie des chaînes lourdes (, ,)	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)	Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK—
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)	Avec présentation cutanée
Lymphome à grandes cellules primitivement cutané (type des membres)*	Mycosis fungoides
Lymphome à grandes cellules du système nerveux central*	Syndrome de Sézary
Lymphome intravasculaire	Lymphome T sous-cutané de type paniculite
Lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique*	Lymphoprolifération primitive cutanée CD30+ (lymphome anaplasique à grandes cellules et papuloses lymphomatoïdes)
Granulomatose lymphomatoïde	Lymphome primitif cutané gamma/delta*
Lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé*	Lymphome primitif cutané agressif épidermotrope CD8+*
Lymphome à grandes cellules ALK+	Lymphome primitif cutané à cellules petites/moyennes CD4+*
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*	Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation
Lymphome de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique*	Prolifération monomorphe post-transplantation
Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation	
Hyperplasie plasmocytaire	
Prolifération de type mononucléose infectieuse	
Lymphoprolifération polymorphe EBV+	
Prolifération monomorphe EBV+ ou EBV—	

* Nouvelles entités ; en italique les entités provisoires.

Figure 21: Classification OMS 2008 des lymphomes non hodgkiniens [51].

a. Lymphomes B [51]

01. Les lymphomes folliculaires :

Il a été décidé de distinguer trois grades en fonction du pourcentage de cellules blastiques (centroblastes ou immunoblastes ou cellules de morphologie intermédiaire).

Dans les grades 1 et 2, les centrocytes prédominent et le nombre des centroblastes varie de zéro à 15 : grade 1 (zéro à cinq centroblastes), grade 2 (six à 15 centroblastes). Il existe un continuum entre les lymphomes folliculaires de grade 1 et 2 (80 à 90 % des cas dans la majorité des séries) qui sont en général cliniquement indolents. De ce fait, ils peuvent être regroupés en grade 1—2.

Les lymphomes folliculaires de grade 3 (> 15 centroblastes) sont subdivisés en fonction de la proportion de centrocytes. Dans le grade 3a, des centrocytes sont présents alors que dans les grades 3b les follicules sont entièrement composés de grandes cellules « blastiques » correspondant à des centroblastes ou à des immunoblastes.

Ces tumeurs sont fréquemment CD10- et présentent une différenciation plasmocytaire (MUM1+). Dans ces tumeurs, il est essentiel de réaliser des immunomarquages du réseau des cellules folliculaires dendritiques. S'il existe des zones d'architecture diffuse, c'est le diagnostic de lymphome B à grandes cellules qui doit être retenu. Il peut exister, dans environ 10 % des lymphomes folliculaires, des zones de différenciation monocytoïde à la périphérie des follicules néoplasiques ou plasmocytoïdes. Par ailleurs, il est recommandé de préciser s'il s'agit d'un lymphome totalement folliculaire (zone folliculaire supérieure à 75 %), folliculaire et diffus (zone folliculaire entre 25 et 75 %) ou d'un lymphome folliculaire à minima avec une prédominance des zones d'architecture diffuses (zone folliculaire inférieure à 25 %).

La classification reconnaît l'existence de rares cas de lymphomes folliculaires d'architecture diffuse si, sur des biopsies de taille suffisante, la prolifération est constituée de centrocytes avec de rares centroblastes (les cellules étant CD10+, bcl-2+) ; la présence de la translocation t(14 ;18) doit aussi être démontrée.

02. Les lymphomes B à grandes cellules :

Les lymphomes B à grandes cellules font l'objet de modifications relativement importantes. Comme précédemment, une catégorie probablement hétérogène persiste, il s'agit des lymphomes B diffus à grandes cellules sans spécification (*not otherwise specified* [NOS]). Il existe dans ce groupe des variantes morphologiques (centroblastique, immuno-blastique, anaplasique et d'autres plus rares). Bien que toutes ces tumeurs soient positives pour les marqueurs B CD20 et CD79a, il existe « des sous-groupes immunohistochimiques constitués par des tumeurs positives pour le marqueur CD5 et des tumeurs de phénotype dit « cellules B des centres germinatifs » (BCL6+, CD10+, IRF4/MUM1-LOM2+) et des tumeurs avec un phénotype dit « non-centre germinatif » (IRF4/MUM1+). Sont également distingués des « sous-groupes moléculaires » avec une signature soit de type cellules B des centres germinatifs (GCB), soit de type lymphocytes B activés (ABC).

Parmi les nouvelles entités auparavant regroupées dans le groupe hétérogène des lymphomes B à grandes cellules, on trouve les lymphomes B riches en cellules T ou histiocytes et les lymphomes à grandes cellules ALK+. Il existe également des entités liées à la localisation telles que les lymphomes primitifs du médiastin, les lymphomes intravasculaires, les lymphomes du système nerveux central ou les lymphomes B diffus primitivement cutanés des membres. Enfin, un groupe de lésions est associé au virus d'Epstein-Barr (EBV), il s'agit de proliférations soit secondaires : associées à une inflammation chronique, à l'immunosuppression après greffe d'organes ou correspondant à la granulomatose lymphomatoïde. De plus, un

lymphome primitif du sujet âgé sans déficit immunitaire patent est reconnu.

La nouvelle classification reconnaît également l'existence de proliférations frontières, d'aspect intermédiaire entre lymphomes B diffus à grandes cellules et lymphomes de Burkitt ou encore entre lymphomes B diffus à grandes cellules et lymphomes hodgkiniens classiques

b. Lymphomes T [51]

Deux catégories de lymphomes T/NK sont reconnues : les tumeurs développées à partir des précurseurs et les lymphomes développés à partir des cellules T/NK plus différenciées.

Dans le premier groupe, une seule entité est reconnue : les lymphomes/leucémies lymphoblastiques.

Les lymphomes T/NK développés à partir des cellules plus matures sont plus divers. Schématiquement, en fonction de leur présentation clinique, quatre catégories sont reconnues.

Les proliférations T/NK avec une présentation leucémique (cinq entités sont regroupées dans cette catégorie) (Figure 21) ; les unes sont très agressives associées soit à HTLV1, soit à l'EBV ; les autres sont, au contraire, d'évolution indolente comme les leucémies lymphocytiques à lymphocytes granuleux. Les proliférations chroniques à cellules NK constituent une entité provisoire.

Les lymphomes T avec présentation ganglionnaire sont les plus fréquents et incluent : les lymphomes T périphériques sans spécification (NOS) (environ 25 % des lymphomes T/NK).

Actuellement, il s'agit d'entités hétérogènes. Dans environ 60 % des cas, il existe des localisations extraganglionnaires associées. Leur aspect morphologique est très varié depuis des tumeurs monomorphes jusqu'à des tumeurs très polymorphes avec des cellules d'aspect sternbergoïdes.

Deux variantes morphologiques sont reconnues, la variante lymphoépithélioïdes (lymphome de Lennert) et la variante folliculaire développée à partir des cellules T CD4+ folliculaires (TFH).

Les lymphomes T périphériques NOS sont CD3+ et le plus souvent CD4+ mais il existe un phénotype aberrant, dans de nombreux cas, lié à la perte d'un ou de plusieurs antigènes T (CD2, CD5 ou CD7). Ces lymphomes sont agressifs, résistants au traitement, et la survie globale à cinq ans est de seulement 30 %.

Les lymphomes T angio-immunoblastiques s'observent essentiellement chez les sujets âgés avec des manifestations systémiques, un stade avancé et des signes cutanés. Il existe fréquemment une hypergammaglobulénémie avec autoanticorps et anémie hémolytique. Ils sont caractérisés par une prolifération de cellules T (CD3+, CD4+) de morphologie variable, une angiogenèse et une hyperplasie des réseaux de cellules folliculaires dendritiques. Les cellules T néoplasiques sont positives pour les marqueurs CD10, PD1 et CXCL13. Les analyses récentes du transcriptome ont montré que ces proliférations étaient développées à partir des cellules TFH. Comme les lymphomes T périphériques NOS, ces tumeurs sont de mauvais pronostic avec une survie à cinq ans de l'ordre de 30 %. Cependant, il semble exister un plateau après six ans d'évolution qui suggère que ce type de lymphome n'est pas toujours fatal.

La classification 2001 regroupait dans une même entité les lymphomes anaplasiques ALK+ et ALK-. Dans la nouvelle classification, seuls les lymphomes ALK+ sont considérés comme une entité. Environ 60 % de ces tumeurs surviennent avant 40 ans avec un pic de fréquence entre dix et 19 ans. Cinq variétés morphologiques sont reconnues : type commun, forme lymphohistiocytaire, variante à petites cellules prédominantes, formes simulant une maladie de Hodgkin et formes mixtes (qui associent plus d'une variante morphologique). Les lymphomes

anaplasiques ALK+ sont de phénotype T (75 % des cas) ou nul et coexpriment les antigènes CD30 et EMA et plusieurs protéines associées aux granules cytotoxiques (perforine, granzyme B). Ces tumeurs sont d'un bon pronostic avec une survie à cinq ans de l'ordre de 80 %.

Il n'y a pas de modification majeure concernant les lymphomes T/NK de localisation extra-ganglionnaire prédominante (Figure 21). La nouvelle classification reconnaît deux nouvelles entités : les lymphoproliférations systémiques EBV+ de l'enfant et le lymphome *hydroavacciniforme-like* qui sont des entités très rares, surtout observées en Asie et en Amérique centrale.

3) La classification clinique :

Une fois le diagnostic histologique à partir d'une biopsie tissulaire est établi, il est indispensable de faire un bilan dit « d'extension ». En effet, cela permet, par l'inventaire des localisations associées, d'apprécier l'étendue de la maladie, ce qui pourrait en partie influencer la décision thérapeutique.

Certaines localisations extraganglionnaires ont une importance pronostique (comme l'atteinte de la moelle osseuse) où nécessitent une prise en charge thérapeutique spécifique (par exemple l'atteinte du système nerveux central). Le bilan d'extension permet de classer les LNH en quatre stades, selon la classification d'Ann Arbor modifié Cotswolds [56] (Figure 22).

a. Classification d'Ann Arbor modifiée par Cotswolds :

Stade I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire, d'une seule structure lymphoïde ou d'un seul territoire extraganglionnaire (I _E)
Stade II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme ; atteinte contiguë d'un seul organe extraganglionnaire et d'une aire ganglionnaire du même côté du diaphragme (II _E)
Stade III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme, avec ou sans atteinte de la rate (III _S) ; atteinte d'un seul organe extraganglionnaire, contiguë à une aire ganglionnaire avec atteinte de part et d'autre du diaphragme (III _E)
Stade III₁	Avec ou sans atteinte splénique, avec atteinte ganglionnaire porte, hilaire splénique ou cœliaque
Stade III₂	Avec atteinte ganglionnaire lomboaortique, iliaque ou mésentérique
Stade IV	Atteinte extraganglionnaire distincte d'une localisation ganglionnaire contiguë

A : absence de signes généraux : fièvre supérieure à 38 °C pendant 8 jours consécutifs, sueurs nocturnes profuses, amaigrissement supérieur à 10 % du poids du corps au cours des 6 derniers mois. B : présence de signes généraux. E : atteinte d'un seul viscère contigu ou situé à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint. X : atteinte volumineuse : élargissement du médiastin avec rapport médiastinothoracique (niveau T5-T6) supérieur à 0,35 ou masse ganglionnaire supérieure à 10 cm.

Figure 22 : Classification d'Ann Arbor modifiée par Cotswolds [56].

Outre l'examen clinique complet avec recherche d'adénopathies ou d'une splénomégalie qui seront mesurées, il comporte de façon systématique un scanner thoraco-abdominal à la recherche d'adénopathies profondes sus- ou sous-diaphragmatiques et/ou d'atteintes de certains organes tels que le foie ou la rate, une biopsie médullaire et un examen clinique de la sphère ORL.

Ce bilan d'extension est complété par la recherche :

- des signes généraux comme l'amaigrissement à plus de 10 % du poids du corps au cours des 6 derniers mois, la fièvre (significative si dépassant 38 °C pendant au moins 15 jours, sans infection documentée), les sueurs nocturnes ;
- des signes biologiques (Tableau 2) tels que l'existence d'un syndrome inflammatoire, d'une hypercalcémie qui peut exister indépendamment de toute atteinte osseuse, le bilan hépatique dont la perturbation inciterait à la recherche d'une localisation hépatique par biopsie, le taux des lactico-déshydrogénases (LDH) et le taux de la bêta-2 microglobuline dont l'élévation a une signification pronostique indépendante, la fonction rénale surtout nécessaire pour le bilan préthérapeutique, des stigmates de dysimmunité tels qu'un test de Coombs direct positif, une anémie hémolytique auto-immune, une hypogammaglobulinémie ou un pic monoclonal, un test au latex/Waaler-Rose positif et une sérologie du virus VIH, puisque les lymphomes associés au VIH ont une classification et une prise en charge différentes et seront traités séparément ; enfin, la sérologie de l'hépatite C est réalisée de plus en plus systématiquement, depuis que certains auteurs, surtout italiens, ont montré une association non fortuite de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C avec certains syndromes lymphoprolifératifs [52,53];
- d'une infiltration neuroméningée par une ponction lombaire systématique en cas de lymphome de grade intermédiaire ou de haut grade de malignité ;
- de l'existence d'une altération de l'état général appréciée par l'échelle proposée par Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), (Figure 23), ou

par l'échelle de Karnofski (Figure 24). Ce bilan de base sera modulé en fonction du siège de la maladie ; dans les LNH extra-ganglionnaires : exploration digestive complète avec écho-endoscopie dans les lymphomes digestifs et notamment gastriques, scintigraphie osseuse avec imagerie osseuse par tomодensitométrie ou résonance magnétique nucléaire dans les LNH osseux [54].

b. Echelle d'activité de l'ECOG

0	<i>Absence de symptômes</i>
1	<i>Sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale</i>
2	<i>Sujet alité moins de 50 % de la journée</i>
3	<i>Sujet alité plus de 50 % de la journée</i>
4	<i>Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens</i>

Figure 23: Echelle d'activité de l'Eastern Cooperative Oncology Group [54].

c. Echelle d'activité selon Karnofsky :

Degré d'activité	Score	Description
Activité normale	10	<i>Sujet normal, ne se plaignant d'aucun symptôme</i>
	9	<i>Sujet présentant des symptômes ou des signes d'une affection n'empêchant pas une activité normale</i>
	8	<i>Activité normale mais pénible ; les symptômes et les signes de l'affection sont plus manifestes</i>
Capable d'assurer les gestes de la vie quotidienne	7	<i>Capable d'assurer les gestes de la vie quotidienne mais incapable de travailler ou d'assurer d'autres activités normales</i>
	6	<i>A besoin occasionnellement d'une aide pour certains gestes de la vie courante</i>
	5	<i>A besoin d'une aide beaucoup plus fréquente ainsi que de soins médicaux ; peut assurer cependant les gestes de la vie quotidienne</i>
Invalide	4	<i>Sujet alité ayant besoin de soins et d'aide constants</i>
	3	<i>Sujet alité et devant être hospitalisé sans menace mortelle imminente</i>
	2	<i>Sujet grabataire ; traitement symptomatique en milieu hospitalier indispensable</i>
	1	<i>Mort imminente</i>
	0	<i>Décès</i>

Figure 24: Echelle d'activité selon Karnofsky [54].

4 - La classification pronostic : International prognostic index (IPI) :

L'index pronostique internationalement reconnu pour l'étude des LNH est l'International Prognostic Index (IPI) [55]. Il repose sur cinq facteurs : l'âge, l'indice d'activité OMS, le stade d'Ann Arbor (Figure 22), le nombre de sites extraganglionnaires et le taux de LDH (Figure 25)[56].

Il a été ajusté sur l'âge [55], puis révisé en fonction des progrès thérapeutiques [57] et, plus récemment, ont été définis des index internationaux adaptés aux différents types histologiques (Figure 26)[58, 59].

a. Classification IPI :

Âge	< 60 ans	0
	≥ 60 ans	1
Echelle ECOG	0 à 1	0
	2 à 4	1
Stade selon Ann Arbor	I - II	0
	III - IV	1
Nombre de sites extraganglionnaires	≤ 1 site	0
	> 1 site	1
LDH	≤ normale	0
	> normale	1

OMS : Organisation mondiale de la santé ; LDH : lactate déshydrogénase.

Figure 25: Facteurs définissant l'IPI [56].

Score	IPI	RC	Survie à 5 ans
0 - 1	Faible	87 %	73 %
2	Intermédiaire faible	67 %	51 %
3	Intermédiaire élevé	55 %	43 %
4 - 5	Élevé	44 %	26 %

RC : réponse complète.

Figure 26: Groupes de risque de l'IPI des lymphomes agressifs [59].

E- LES FORMES TOPOGRAPHIQUES :

1) Type de description : Le Lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale ou MALT

a. Définition :

Les lymphomes de la zone marginale représentent un groupe de lymphomes dont les cellules proviennent de lymphocytes B normalement présents dans la zone marginale des follicules lymphoïdes secondaires [60]. Ces cellules sont anatomiquement localisées dans des organes lymphoïdes (rate et ganglions) et dans des organes non lymphoïdes que l'on peut séparer en tissus lymphoïdes liés aux muqueuses (*mucosa-associated lymphoid tissue*, MALT) et tissus lymphoïdes non muqueux, tels que la peau, l'orbite ou la dure-mère. Ils furent inclus comme une entité provisoire dans la classification révisée européenne et américaine (REAL) [61], puis comme une entité distincte dans la classification de l'OMS [62]. L'ILSG a individualisé trois sous-groupes distincts de lymphomes de la zone marginale (Figure 27), en fonction de leurs sites d'envahissement :

- o les lymphomes extraganglionnaires de la zone marginale ou lymphomes du MALT ;

- o les lymphomes spléniques de la zone marginale (avec ou sans lymphocytes villeux) ;
- o les lymphomes ganglionnaires (avec ou sans cellules monocytoïdes).

Ces lymphomes peuvent se présenter sous une forme disséminée d'emblée, voire se transformer en une forme agressive dès le diagnostic ou après une certaine évolution (Figure 27). Malgré cette classification, la relative rareté de ces lymphomes et les difficultés à les distinguer des autres lymphomes de bas grade sont autant d'obstacles à conduire des analyses épidémiologiques précises et à en décrire l'évolution clinique. Par ailleurs, on ne dispose ni d'étude prospective importante publiée, ce qui rend difficiles les décisions thérapeutiques, ni marqueurs cliniques ou biologiques validés qui pourraient prédire une maladie plus agressive. Les données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques les plus récentes vont être décrites ci-après.

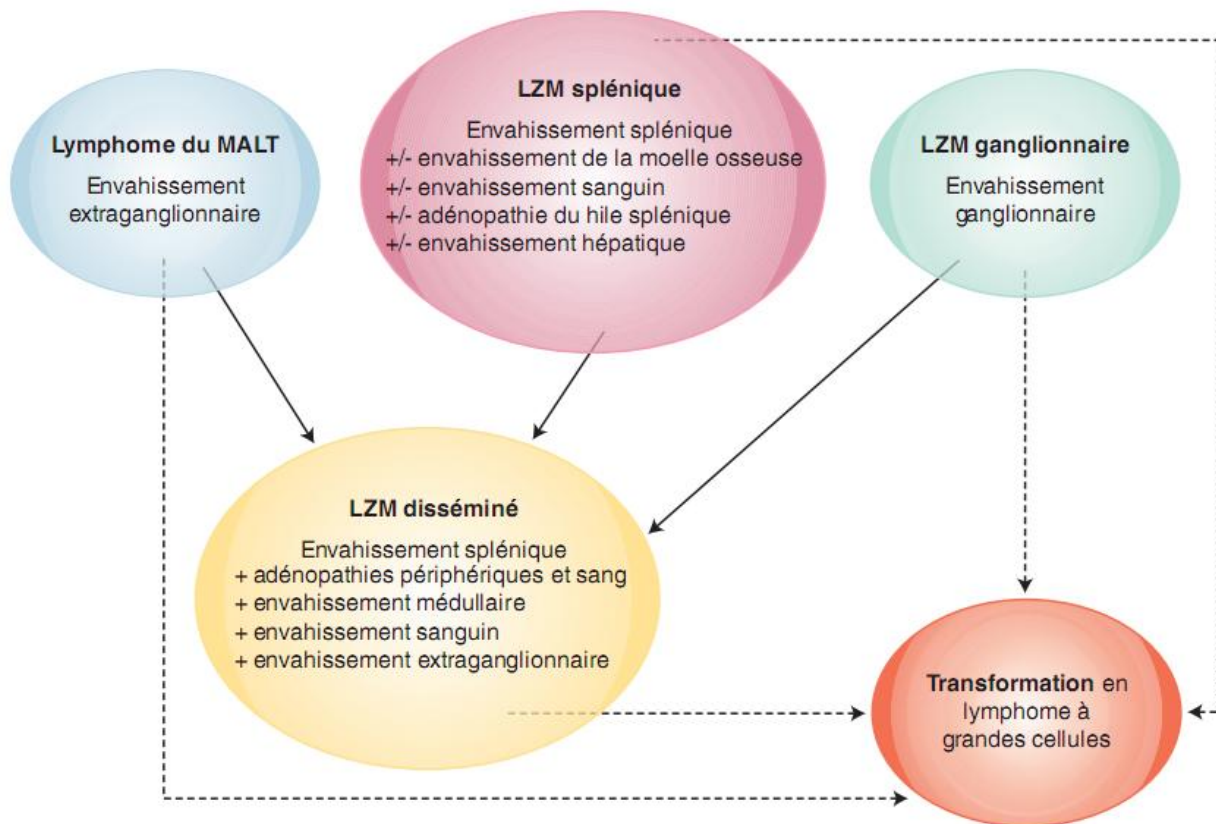


Figure 27 : Les trois entités des lymphomes de la zone marginale (LZM) : les lymphomes extraganglionnaires de type mucosae associated lymphoid tissue (MALT), les lymphomes spléniques de la zone marginale et les lymphomes ganglionnaires de la zone marginale. Ils peuvent éventuellement se présenter sous une forme disséminée sans qu'il soit possible d'en reconnaître l'origine. La transformation histologique en lymphome à grandes cellules peut survenir au diagnostic ou au cours de l'évolution clinique [60].

b. Epidémiologie :

Les lymphomes de la zone marginale représentent entre 5 et 17 % des lymphomes non hodgkiniens (LNH) chez l'adulte [63,64]. Les lymphomes de MALT sont les plus fréquents – de 50 % à 70 % des lymphomes de la zone marginale –, les lymphomes spléniques de la zone marginale et les lymphomes ganglionnaires représentant respectivement environ 20 % et 10 %. La plupart des cas surviennent chez des patients de plus de 60 ans [65, 66], mais ils peuvent s'observer chez des patients jeunes (un cas publié chez un sujet de 22 ans)[67].

De plus en plus d'arguments indiquent que les lymphomes de la zone marginale, du MALT, spléniques ou ganglionnaires peuvent être associés à une stimulation antigénique chronique, de type endogène par autoanticorps, ou de type exogène par des pathogènes microbiens, conduisant à une accumulation de tissu lymphoïde dans des sites typiques d'envahissement par ce lymphome – les muqueuses, la rate, les ganglions, ou dans les organes ne contenant habituellement pas de tissu lymphoïde.

Dans le cas d'une stimulation auto-immune, plusieurs maladies ont été associées au risque de développement des lymphomes du MALT, telles que la thyroïdite d'Hashimoto, la sialadénite myoépithéliale avec ou sans syndrome de Gougerot-Sjögren, ou la pneumopathie lymphoïde interstitielle. En se fondant sur des études épidémiologiques, des investigations moléculaires et des attitudes thérapeutiques efficaces, cinq pathogènes microbiens ont été identifiés comme pouvant être reliés au lymphome de la zone marginale (Figure 28).

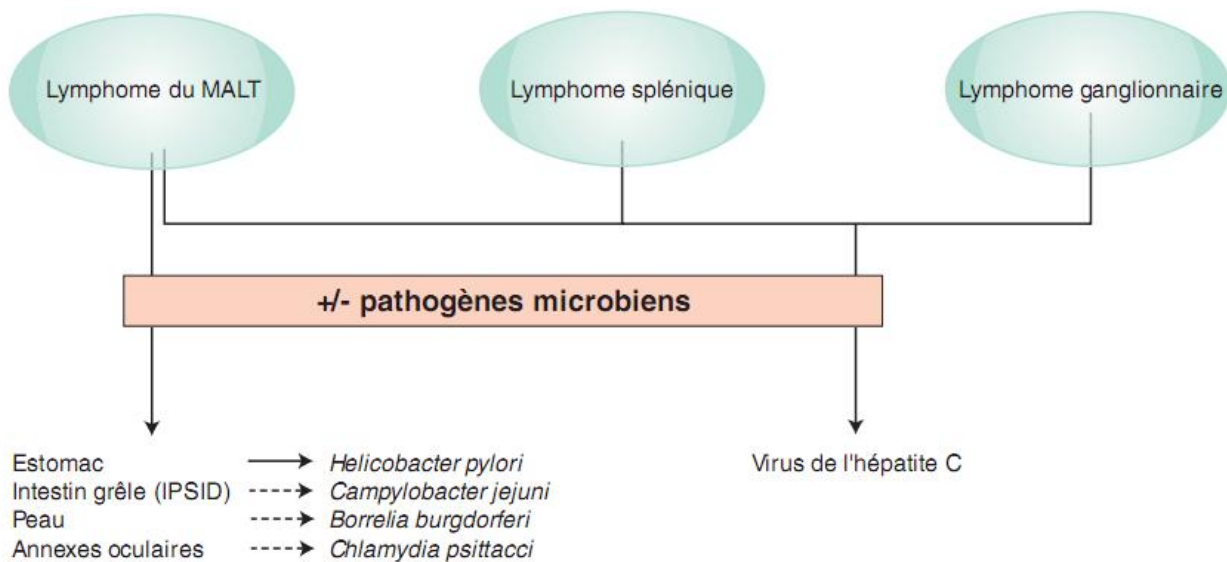


Figure 28 : Les cinq pathogènes microbiens pouvant être associés aux lymphomes de la zone marginale. IPSID: immunoproliférative small intestinal disease; MALT: mucosae associated lymphoid tissu. [68]

Helicobacter pylori est le mieux caractérisé et a été associé aux lymphomes du MALT gastriques [68]. D'autres infections chroniques ont été décrites mais leur lien reste à démontrer *Borrelia burgdorferi*, agent de la maladie de Lyme, a été proposé pour jouer un rôle dans les lymphomes du MALT cutanés [69]. *Campylobacter jejuni*, micro-organisme de l'intestin grêle, a été associé à la maladie immunoproliférative de l'intestin grêle (*immunoproliférative small intestinal disease*, IPSID), anciennement dénommée maladie des chaînes lourdes alpha [70]. L'infection à *Chlamydia psittaci* a été associée au lymphome du MALT des annexes oculaires (conjonctive, glandes lacrymales) [71].

Enfin le lymphome de la zone marginale peut être associé au virus de l'hépatite C (VHC), en particulier dans le sous-type splénique, mais aussi dans les sous-types du MALT et ganglionnaire [72, 73]. L'identification de ces agents infectieux susceptibles d'induire une stimulation antigénique chronique et une transformation indirecte des cellules lymphoïdes est intéressante, en particulier à

cause des implications thérapeutiques importantes qui en découlent [74].

Le lymphome B de la zone marginale retrouvé chez un de nos patients (cas 6) ne présentait pas une association au virus de l'hépatite C.

c. Caractéristiques cliniques :

La présentation des lymphomes du MALT est extrêmement variée car elle dépend des sites d'envahissement du lymphome. Mais ils partagent certaines caractéristiques. La plupart des patients vont effectivement présenter au diagnostic une maladie indolente avec un bon état général comme le montre notre série, l'absence de symptômes B, l'absence de marqueurs biologiques de maladie agressive tels qu'un taux de lactico-déshydrogénase (LDH) ou de b2-microglobuline élevé [75-77]. La maladie est localisée pour la majorité des patients, mais des lésions multifocales sont présentes dans 30 % à 40 % des cas [78]. La dissémination de la maladie se fait soit par l'envahissement d'autres sites muqueux, soit le plus souvent par extension vers un site non muqueux tel que la rate, la moelle osseuse ou le foie. L'envahissement de la moelle osseuse est par exemple détecté dans 20 % des cas. Le risque de dissémination est significativement plus élevé pour les lymphomes extradiigestifs [78].

Notre étude avait montré chez six cas de lymphomes extra-ganglionnaires l'absence de toute extension de la maladie vers un second site y compris la moelle osseuse. .

d. Anomalies cytogénétiques :

Sur le plan cytogénétique, les altérations possibles sont multiples mais toutes affectent la même voie de signalisation, avec une activation constitutive de la voie NF- κ B [68]. Les anomalies les plus fréquentes sont les trisomies 3 et 18, ainsi que les translocations t(11;18)(q21;q21), t(1;14)(p22;q32), t(14;18)(q32;q21), t(3;14)(q27;q32). Ces altérations sont diversement représentées au sein des sites

d'atteinte lymphomateuse [68].

e. Évaluation du stade de la maladie

Les procédures para-cliniques pour évaluer l'extension d'un lymphome du MALT ne sont pas standardisées, en particulier concernant le nombre de sites à explorer. Une dissémination précoce de la maladie est reconnue chez 35 % des patients sans modifier l'évolution [78]. Ainsi, les explorations préthérapeutiques pour évaluer l'exakte dissémination de la maladie ne semblent pas nécessaires. Elles sont résumées dans la Figure 29. L'autre difficulté pour évaluer le stade des lymphomes du MALT est l'inadaptation du classique système d'Ann Arbor. Fondé sur la notion d'envahissement ganglionnaire de contiguïté, il ne convient pas aux lymphomes du MALT qui envahissent des organes non ganglionnaires et se développent souvent sur des sites multiples à l'intérieur de cet organe (par exemple dans la peau ou l'estomac). Pour l'estomac, cette question a été largement débattue et une classification spécifique a été proposée [79].

Atteintes gastro-intestinales

- Atteinte gastrique : endoscopie et échoendoscopie ; *Helicobacter pylori* : recherche histologique systématique sur les biopsies
- Atteinte intestinale : colonoscopie +/- transit intestinal ou vidéocapsule de l'intestin grêle ; *Campylobacter jejuni* sur la biopsie envahie (grêle) par PCR par hybridation in situ et/ou par immunohistochimie

Atteintes non gastro-intestinales

- Poumon : endoscopie + lavage
- ORL (glandes salivaires, amygdales, parotide) : examen ORL et échographie
- Thyroïde : échographie/scanner du cou et hormones thyroïdiennes
- Oculaire (conjonctive) : IRM et examen ophtalmologique ; *Chlamydia psittaci* : PCR sur la biopsie envahie et sur les cellules mononucléées du sang
- Peau : *Borrelia burgdorferi* : PCR sur la biopsie envahie
- Sein : scanner
- + VHC ; VHB ; VIH
- + scanner thoraco-abdomino-pelvien
- + biopsie médullaire

PCR : *polymerase chain reaction* ; ORL : oto-rhino-laryngologique ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; VHC : virus de l'hépatite C ; VHB : virus de l'hépatite B ; VIH : virus de l'immunodéficience humaine.

Figure 29 : Procédures d'évaluation préthérapeutique de l'extension des lymphomes du MALT [79].

f. Traitement :

Malgré une littérature abondante sur la physiopathologie des lymphomes du MALT, les séries rétrospectives sur le traitement chirurgical, radiothérapique ou chimiothérapique des lymphomes du MALT sont rares.

La physiopathologie unique des lymphomes du MALT liés potentiellement à des pathogènes microbiens a un impact sur la prise en charge thérapeutique des patients. Pour les maladies localisées, un traitement antibiotique adapté comme traitement initial peut suffire. Dans le cas des lymphomes de l'estomac, l'éradication d'*Helicobacter pylori* peut conduire à une régression complète du lymphome dans près de 80 % des cas [80]. Mais la réponse au traitement peut être tardive, et

survenir entre 3 et 28 mois [81] pour la peau, les annexes oculaires ou l'intestin grêle, une réponse objective de régression du lymphome a été observée dans certains cas [70, 71, 82]. Dans les lymphomes gastriques du MALT, une monoclonalité B peut être détectée même après la disparition histologique du lymphome, sans que la signification de ce clone soit évidente à interpréter [81].

Il n'y a aucune règle stricte de traitement pour ces lymphomes de MALT lorsqu'ils ne sont pas associés aux agents microbiens ou lorsqu'ils n'ont pas répondu au traitement antibiotique. Pour les maladies localisées, un traitement local (chirurgie ou radiothérapie) peut aboutir à un excellent contrôle de la maladie [83, 84]. Pour les patients atteints de maladie disséminée, une monothérapie par agents alkylants (cyclophosphamide, chlorambucil) ou fludarabine peut induire une réponse complète dans 75 % des cas, avec des survies projetées sans événement et globale à 5 ans respectivement de 50 % et 75 % [85]. Les chimiothérapies avec anthracyclines doivent être réservées aux patients présentant une maladie avec une transformation histologique ou une masse tumorale importante. Le rituximab, anticorps ciblant la molécule CD20, a été rapporté comme induisant un taux de réponse globale de 75 %, avec de meilleurs résultats s'il est utilisé en première ligne [86, 87]. En général très bien toléré, le rituximab a maintenant sa place dans le traitement de ces lymphomes. Une étude de l'intergroupe « International Extranodal Lymphoma Study Group » teste de façon randomisée et prospective l'activité du chlorambucil et du rituximab.

g. Évolution et pronostic :

Les lymphomes du MALT ont dans leur ensemble une évolution favorable, avec une survie globale à 5 ans rapportée entre 86 % et 95 %, sans différence entre les sites digestifs ou non digestifs, ni entre une maladie localisée ou disséminée [76-78]. En revanche, la médiane de progression serait plus courte pour les sites non

digestifs (4 - 9 ans) que pour les sites digestifs (8 - 9 ans) [76]. Une transformation histologique peut survenir, de façon rare – moins de 10 % des cas, le plus souvent après une longue évolution de la maladie [77]. Cette transformation semble indépendante de la dissémination [77].

Le pronostic des lymphomes du MALT peut être influencé par les facteurs pronostiques classiques des lymphomes : un état général médiocre, une masse tumorale importante, un taux élevé de LDH et de la bêta 2-microglobuline, ou un taux bas d'albumine sérique [76, 88]. La présence d'un envahissement par des grandes cellules au diagnostic est aussi associée à une survie plus courte [76, 88]. L'influence de la dissémination sur la survie est controversée [78, 89]. Il est à souligner que la translocation t(11;18) est la seule qui soit associée à une résistance à l'éradication antibiotique d'*Helicobacter pylori* et au traitement par agents alkylants, mais pas au rituximab [87, 90, 91].

2) Les lymphomes primitifs du système nerveux central (LPSNC) :

a. Incidence et épidémiologie:

Le LPSNC est une forme rare des lymphomes extra ganglionnaires qui touche le cerveau, les méninges ou la moelle épinière. Il reste typiquement confiné au SNC et compte pour 3,1% de toutes les tumeurs primitives du SNC et 1 % des lymphomes non hodgkiniens [92]. Son incidence a augmenté d'un facteur 3 entre 1973 et 1984 [93]. Cependant, des données plus récentes suggèrent que ce taux se stabilise ou même diminue légèrement.

L'immunodéficience acquise ou congénitales sont les seuls facteurs de risque démontrés ; les patients infectés par le HIV ont un risque 3600 fois plus élevé en comparaison avec la population générale [94]. Chez ces patients, un taux de CD4+ < 50 cel/µl et une charge virale élevée sont de puissants facteurs de risque. Plus de la moitié des patients HIV+ développent le LPSNC après la découverte de l'infection appuyant l'impact de l'immunodéficience marquée. L'infection par le VIH est souvent associée avec l'infection par l'EBV, laquelle associées à la translocation c-myc qui aboutit au développement du LPSNC. Le développement et l'accessibilité au traitement antirétroviral a contribué activement à la diminution de l'incidence des LPSNC liés à l'infection par le VIH [95].

En revanche, l'incidence reste élevée chez les immunocompétents qui représentent la grande majorité des patients présentant des lymphomes cérébrales primitifs (LCP). [96, 97]

b. Données anatomopathologiques et biologiques:

Le diagnostic est le plus souvent fait par la biopsie stéréotaxique, plus rarement la biopsie chirurgicale. La variabilité du pourcentage de chacun des types histologiques dans les LCP dans la littérature ancienne reflète probablement plus une difficulté à appliquer les différentes classifications internationales qu'une réelle

hétérogénéité [98]. Les LCP sont en fait relativement homogènes, la très grande majorité d'entre eux correspondant à des lymphomes diffus à grandes cellules B, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [99, 100] (Figure 30).

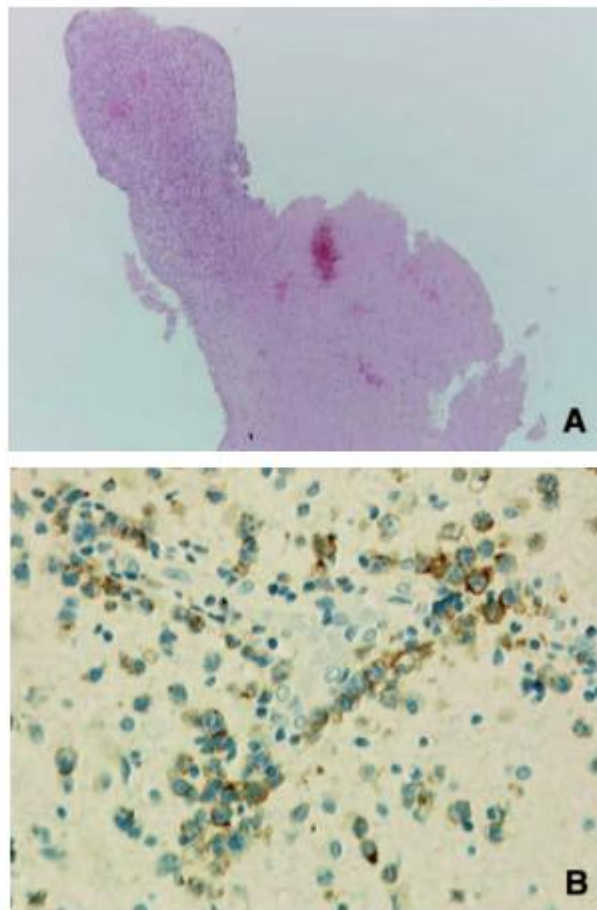


Figure 30 [99]

- A.** Biopsie stéréotaxique vue à faible grossissement. Infiltration d'une partie seulement de la biopsie par la prolifération tumorale.
- B.** Immunohistochimie avec l'anticorps anti-CD20. Les cellules tumorales sont localisées essentiellement autour des espaces de Virchow-Robin.

Au cours de l'intervention, la réalisation d'un examen extemporané (par coupe au cryostat et/ou étalement cytologique) permet souvent de suspecter le diagnostic de lymphome par la présence de nombreuses cellules « rondes », monomorphes ayant des caractéristiques cytologiques de centroblastes ou d'immunoblastes (détaillés ci-après). Cependant, il est parfois difficile de le distinguer d'autres tumeurs cérébrales à cellules rondes.

Seule l'étude histologique après fixation et inclusion en paraffine permet le diagnostic définitif et la classification du lymphome.

Trois types d'infiltration tumorale, parfois associés sur la même biopsie, peuvent être rencontrés :

- une destruction du parenchyme cérébral par une prolifération tumorale en nappes (au centre de la prolifération) ;
- une localisation périvasculaire des cellules tumorales dans les espaces de Virchow-Robin (Figure 30), les cellules tumorales CD20+ étant parfois associées à de nombreux petits lymphocytes T réactionnels (cette disposition considérée comme évocatrice du diagnostic est le plus souvent rencontrée en périphérie de la prolifération tumorale) ;
- une infiltration du neuropile par des cellules tumorales isolées respectant le parenchyme cérébral est parfois rencontrée (en périphérie). Parfois difficile à reconnaître sur l'histologie classique, elle est bien mise en évidence par l'immunohistochimie.

Les lymphomes diffus à grandes cellules B représentent plus de 80 % des LCP, suivi des lymphomes de bas grade, du lymphome de Burkitt et des lymphomes T.

En effet, comme dans notre série, deux patients (cas 2 et 3) présentaient un lymphome diffus à grandes cellules B tandis qu'un autre patient (cas1) présentait un lymphome à petites cellules B confirmés après une biopsie stéréotaxique dans 2 cas, et biopsie chirurgicale dans un autre. Les lymphomes diffus à grandes cellules B sont caractérisés par une majorité de centroblastes, auxquels s'associent des immunoblastes (caractérisés par un volumineux nucléole central) et des cellules parfois plus difficiles à classer (Figure 31), avec une prédilection pour les vaisseaux sanguins responsables des agglomérations lymphoïdes pericapillaires (Figure 32).

L'immunohistochimie confirme le phénotype B des cellules tumorales (CD20+, CD79a+) et la présence de petits lymphocytes T réactionnels (CD3+, CD5+) en nombre variable [99, 100].

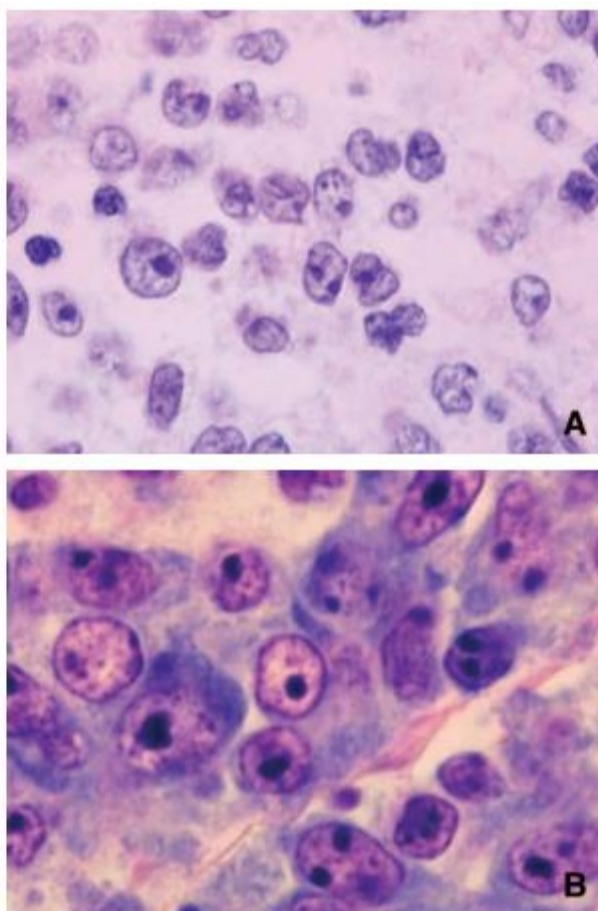


Figure 31 [100]

- A.** Lymphome diffus à grandes cellules B de sous-type centroblastique. Aspect histologique à fort grossissement (hématéine éosine). On note la présence de centroblastes multilobés.
- B.** Lymphomes diffus à grandes cellules B riches en immunoblastes. Aspect histologique à fort grossissement (coloration de Giemsa lent).

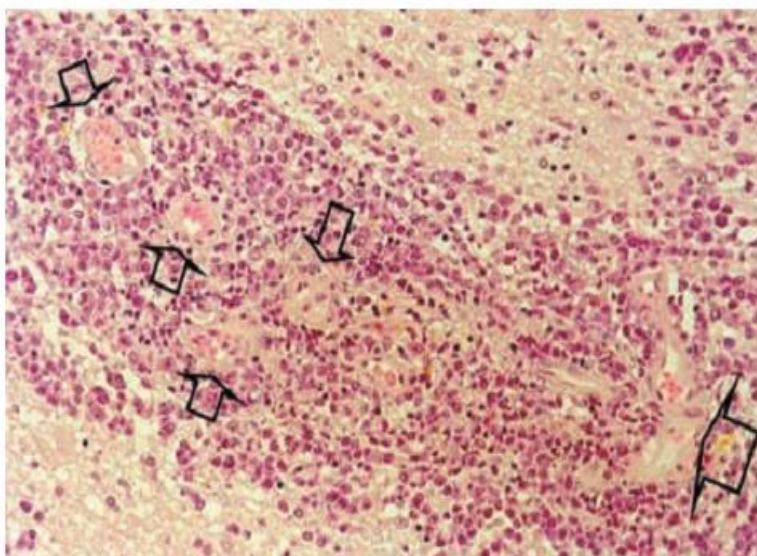


Figure 32 [100] :

Section microscopique d'un échantillon de tumeur (Hématoxyline Eosine), Les cellules tumorales sont pléomorphiques avec un gros noyau et une chromatine dispersée, les cellules tumorales sont regroupées autour des vaisseaux sanguins cérébraux (flèches) dans un modèle typique d'un LCP.

Des variantes histologiques plus rares existent et conditionnent la stadification, le traitement et le pronostic.

Les lymphomes T représentent moins de 2 % des cas et sembleraient avoir un meilleur pronostic [101]. D'autres types histologiques plus rares ont été décrits: les lymphomes à grandes cellules anaplasiques CD30+ et les lymphomes lymphocytiques.

c. Données cliniques :

Les LCP peuvent survenir chez l'adulte immunocompétent à tout âge mais avec une prédilection chez le sujet âgé. L'âge médian de survenue se situe entre 50 et 60 ans. [102, 103]

Chez les patients HIV positifs, la moyenne d'âge au diagnostic est de 31 à 36 ans avec un sexe ratio de 7,38. Dans notre série, 3 patients étaient atteints d'un LCP : 2 hommes et une femme, âgés entre 33 et 63 ans. La sérologie du VIH était négative dans tous trois cas.

Les manifestations neurologiques sont polymorphes et non spécifiques [102, 104, 105, 106] . À la phase diagnostique, les signes de souffrance cérébrale diffuse sont généralement au premier plan (confusion, ralentissement idéomoteur, hypertension intracrânienne). Les déficits focaux ne s'observent à la phase initiale que dans la moitié des cas. Les crises d'épilepsie (10 %) sont plus rares que dans les autres tumeurs cérébrales, probablement en raison de la localisation profonde des LCP., un syndrome oculaire (4%). Les signes généraux sont rares. L'envahissement méningé (14-41%) est généralement asymptomatique.

L'atteinte oculaire se manifeste par une vision trouble, un œil rouge douloureux (20%) en rapport avec l'infiltration du corps vitré, de la rétine et de la choroïde. Certains patients présentent une atteinte oculaire isolée, mais qui est suivie dans 80 à 90% des cas d'un envahissement cérébral dans les semaines ou les

mois qui suivent. L'atteinte oculaire peut survenir également comme site de récurrence isolé d'un LCP.

Dans notre série, les présentations cliniques étaient dominées par le tableau neurologique : Les céphalées étaient présentes dans tous les cas, en rapport avec un syndrome d'hypertension intracrânienne dans le cas 1. Les autres signes cliniques étaient représentés par : un déficit neurologique (2 cas), des troubles cognitifs (2 cas), une aphasie (2 cas) et une baisse de l'acuité visuelle (1 cas).

Les patients HIV+ se présentent plus fréquemment avec des troubles psychiques ou des crises convulsives, céphalées (43%) et ataxie (18%) sont fréquemment reportées. Ces symptômes durent moins longtemps que chez le sujet immunocompétent. [107]

d. Données neuroradiologiques :

Les caractéristiques radiologiques des LCP au scanner et à l'IRM, bien que non spécifiques, permettent souvent d'évoquer le diagnostic à l'imagerie. Au scanner non injecté, il s'agit de lésions isodenses ou spontanément hyperdenses. À l'IRM sans injection, les lésions apparaissent classiquement sous l'aspect d'un isosignal en séquence T1 ; dans près de la moitié des cas, le lymphome apparaît sous la forme d'une lésion en iso- ou hyposignal en T2 [108], comme le montre notre étude, cas 3 (Figure 6). Après injection, les lésions prennent le contraste classiquement de manière intense et homogène. [109] Chez l'immunocompétent, la prise de contraste est classiquement intense et homogène (en « boule de neige », « aspect cotonneux ») (Figure 1).

Le rehaussement des espaces de Virchow-Robin, inconstant, est une caractéristique très spécifique des LCP. Chez les patients immunocompétents, les lésions sont solitaire dans 65% des cas, et situées dans les hémisphères (38%), le

thalamus / noyaux gris centraux (16%), le corps calleux (14%), la région péri ventriculaire (12%), et le cervelet (9%).

Dans notre série, la lésion était solitaire dans tous les cas avec une localisation dans la région fronto-pariétale dans 2 cas. (Figure 2)

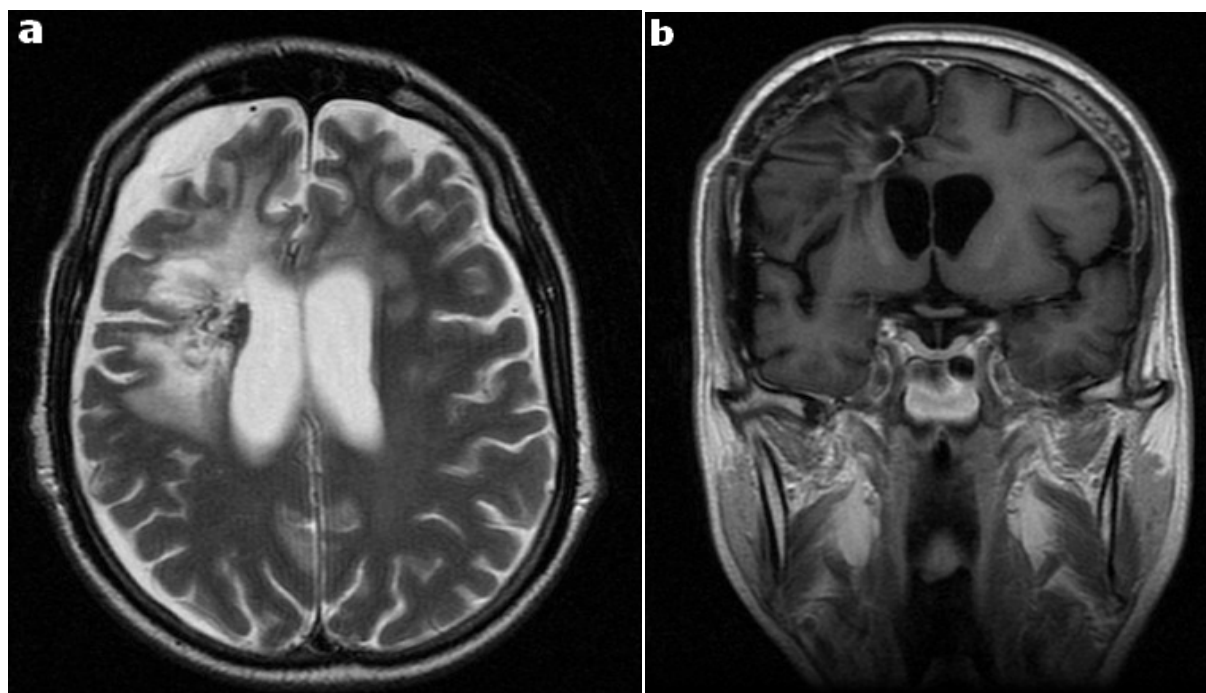


Figure 6 : IRM cérébrale (Cas 3), Coupe transversale (a) et sagittale (b) montrant une lésion nodulaire fronto-pariétale en isosignal T1 (b), rehaussée en périphérie après injection du produit de contraste (a).

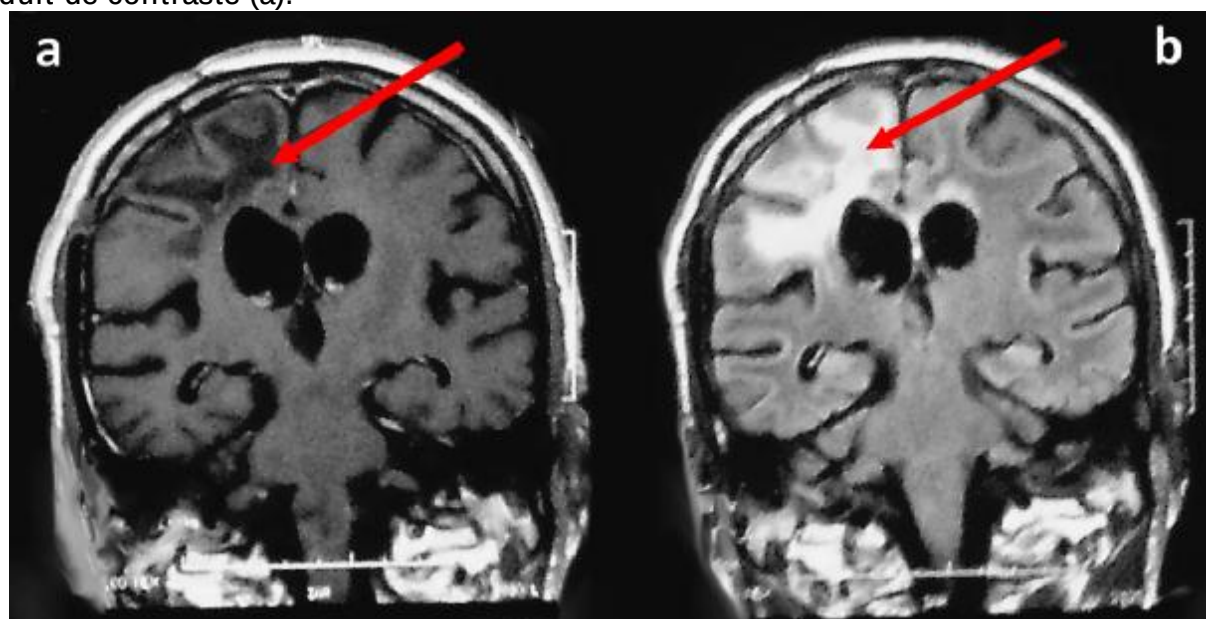


Figure 1 : TDM cérébrale (cas 3) Coupe sagittale, C- (a) et C+ (b), montrant un processus tissulaire (flèche) sous corticale, fronto-temporale, hypodense (a), se rehaussant après injection du produit de contraste (b).



Figure 2: TDM cérébrale C+ (cas 1) coupe transversale avec injection de produit de contraste montrant un processus lésionnel tissulaire fronto-pariétale prenant le contraste de façon intense et homogène.

À la différence de ce que l'on observe chez l'immunodéprimé, les prises de contraste sont le plus souvent uniques (70 %). Les lésions siègent préférentiellement dans les régions profondes et peuvent parfois revêtir l'aspect d'une ventriculite très évocatrice (Figure 33).

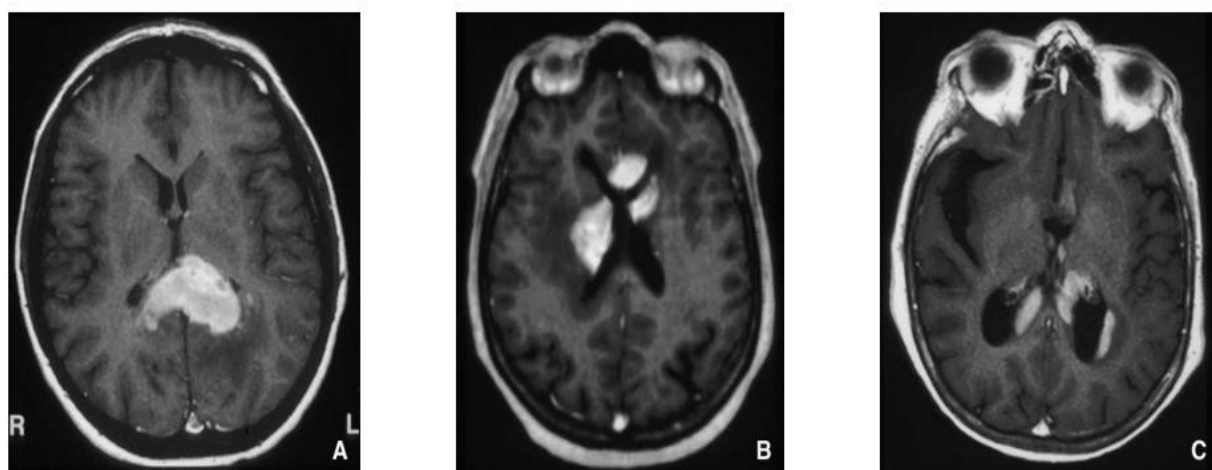


Figure 33 Lymphome cérébral primitif : aspects typiques à l'IRM (avec injection de gadolinium).
A. Lésion du splénium du corps calleux.
B. Lésions périventriculaires.
C. Lésions sous-épendymaires et intraventriculaires (« ventriculites »). [110]

L'œdème péritumoral et l'effet de masse sont souvent modestes au regard de la taille des lésions. Ces lésions sont corticosensibles dans un peu moins de la moitié des cas, ce qui peut constituer un argument de présomption supplémentaire [110]. Cependant, le « test aux corticoïdes » doit être banni car il n'est pas spécifique et réduit la chance d'obtenir un diagnostic de certitude basé sur l'histologie.

e. Diagnostic et bilan d'extension

Le diagnostic de LCP repose sur l'examen histologique et immunohistochimique de la biopsie cérébrale. L'administration de corticoïdes avant la biopsie cérébrale doit donc être évitée dans la limite du possible, car elle peut faire disparaître la cible à biopsier et/ou rendre l'interprétation anatomopathologique difficile, voire impossible. Ainsi, une biopsie cérébrale est souvent nécessaire pour le diagnostic, en particulier si le patient a une détérioration neurologique rapide, une cytologie du LCR négative, ou une sérologie de la toxoplasmose négative.

La biopsie chirurgicale peut être évitée chez les patients sidéens avec des lésions cérébrales qui ont à la fois une absorption accrue du thallium sur le PET scanner et un LCR positif pour l'ADN EBV. La combinaison de ces procédures est associée à une sensibilité et une spécificité de 100% [111].

L'exploration du LCR doit être envisagée chez tous les patients suspects de LCP car augmente la sensibilité du diagnostic, mais l'augmentation de la pression intracrânienne peut constituer une contre-indication relative. L'évaluation du LCR doit comprendre une numération cellulaire, les taux de protéines et de glucose, la cytologie, la cytométrie en flux, et le dosage des chaînes lourdes d'immunoglobulines avec études des réarrangements des gènes. L'augmentation de la numération des globules blancs et des concentrations en protéines sont souvent présentes. Les premières études cytologiques du LCR sont positives dans environ 15% des cas. La cytologie du LCR peut être anormale ou montrer des agglomérats cellulaires pléomorphes avec des noyaux volumineux dans 30 % des cas. [112, 113]

Ainsi le bilan d'extension doit comprendre une IRM au gadolinium, une étude cytologique du LCR (si possible), une évaluation ophtalmologique complète, une TDM du thorax avec injection du produit de contraste, de l'abdomen et du pelvis,

une biopsie médullaire. Une échographie testiculaire doit aussi être réalisée chez les sujets jeunes alors que l'apport du PET scan reste à définir. La stadification conventionnel des lymphomes montre un envahissement extra-neurologique dans environ 13% des patients. L'étude génétique pourrait revoir ce pourcentage à la hausse. [114, 115]

Dans notre série, le bilan d'extension était sans anomalie chez les trois patients.

L'examen ophtalmologique à la lampe à fente, l'ophtalmoscopie indirecte et l'échographie oculaire, montrent une atteinte asymptomatique dans 5% des cas. Cette atteinte sera confirmée par l'étude cytologique du liquide oculaire obtenu par vitrectomie. Un rôle de l'herpès virus 8, EBV, et du Toxoplasma gondii a été évoqué dans la pathogénie des lymphomes intraoculaires. [116]

f. Facteurs pronostiques :

Dans une étude d'une grande cohorte de patients avec un LCP) signale que les paramètres suivants ont été associés à un mauvais pronostic: âge > 60 ans; ECOG performance statuts (Ester Coopérative Oncologie Group) > 1; élévation des taux sériques de lactate déshydrogénase; une forte concentration de protéines dans le LCR et la localisation de la tumeur dans les régions profondes du cerveau (régions périventriculaires, les noyaux gris centraux, du tronc cérébral et / ou cervelet). Les patients atteints de 0-1, 2-3, ou 4-5 de ces facteurs de risque défavorables ont une survie globale à 2 ans de 80%, 48%, ou 15%, respectivement (figure 34) [114]. Un modèle pronostique qui a divisé les patients en trois groupes selon l'âge et le statut de performance a également été proposé [117]. Un rôle pronostique des marqueurs moléculaires STAT6 et BCL-6 a également été évoqué [118] .

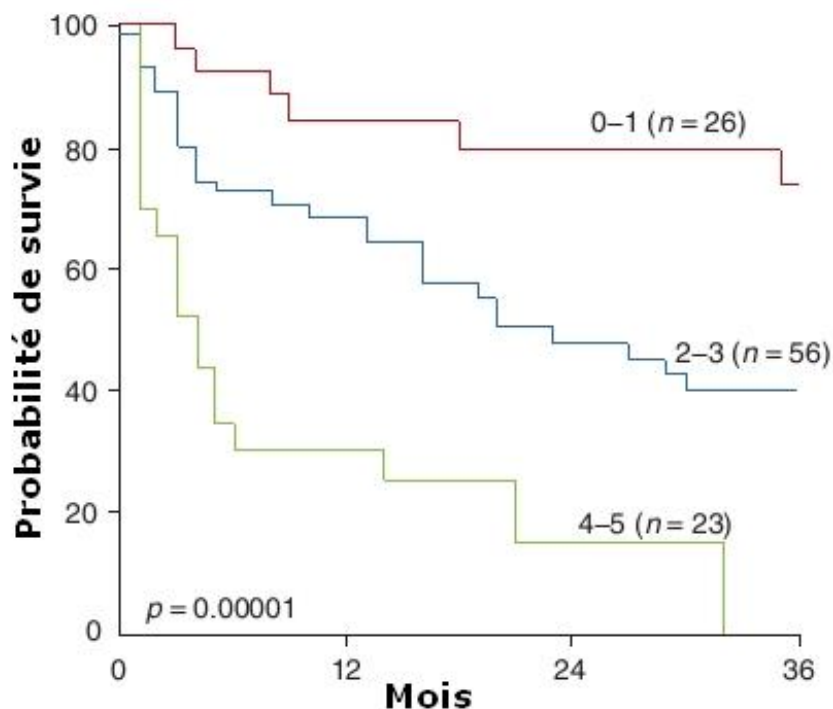


Figure 34 : Distributions de survie pour les patients regroupés selon le score pronostique IELSG (L'analyse a été réalisée sur 105 cas) ; Patients atteints de 0-1 (ligne rouge continue), 2-3 (bleu pointillé) ou 4-5 (ligne verte en pointillé) caractéristiques défavorables [114].

g. Traitement :

Des avancées significatives ont été réalisées dans le traitement des LCP dans la dernière décennie. L'association de la chimiothérapie à la radiothérapie au cours de la phase initiale du traitement, généralisée dans les années 1990, a permis de doubler la médiane de survie des patients qui se situe aujourd'hui entre 2 et 4 ans dans la plupart des essais. Des rémissions prolongées avec une bonne qualité de vie sont le plus souvent obtenues.

Malheureusement, des rechutes surviennent dans la majorité des cas, parfois même de façon très tardive (plus de 5 ans après la mise en rémission) et le pronostic global reste sombre. Le taux de survivants à long terme (plus de 5 ans) est de 20 à 30 % pour les meilleurs des protocoles. En raison de la toxicité retardée du

traitement combiné pour le SNC en particulier chez le sujet âgé, la chimiothérapie seule (sans radiothérapie) dans le traitement initial s'avère une alternative thérapeutique intéressante actuellement en cours d'évaluation.

Les options de traitement pour les patients immunocompétents nouvellement diagnostiqués sont, les corticoïdes, la radiothérapie, et la chimiothérapie.

g-1) La chirurgie :

Des survies de plusieurs années ont été rapportées dans la littérature après une simple exérèse chirurgicale sans autres traitements complémentaires [119] . Mais ces cas demeurent exceptionnels. La chirurgie d'exérèse ne fait plus partie de l'arsenal thérapeutique des LCP. En effet, en raison du caractère très infiltrant et multifocal du LCP, la chirurgie n'augmente pas de manière significative la durée de vie des patients. La médiane de survie ne dépasse pas 3 mois après chirurgie seule [120, 121].

g-2) La corticothérapie

Les corticoïdes possèdent une activité cytolytique propre sur les cellules lymphomateuses et font partie intégrante de la chimiothérapie des LCP [122] . Ils entraînent une réponse tumorale objective dans environ 40 % des cas dont 10 % de réponse complète. Le délai de réponse peut être très court et varier de quelques heures à plusieurs jours. En cas de réponse, la symptomatologie clinique s'améliore souvent de manière spectaculaire. La réponse ne persiste pas habituellement au-delà de quelques semaines. Des rémissions prolongées parfois de plusieurs années ont toutefois été décrites [123] .

g-3) La radiothérapie

La radiothérapie (RT) exclusive a longtemps été le traitement de référence des [124] . L'irradiation inclut l'encéphale in toto. En l'absence d'étude comparative contrôlée, les doses optimales à délivrer restent à déterminer. Quand la RT est

utilisée seule, la majorité des auteurs délivrent une dose totale comprise entre 40 et 50 Gy avec un fractionnement classique (dose par fraction quotidienne de 1,8 à 2 Gy). L'intérêt d'un surdosage sur la région prenant le contraste n'a jamais été démontré et pose un problème pratique en termes de toxicité pour les lymphomes très étendus et/ou à lésions multiples. La seule étude prospective concernant la RT dans les LCP réalisée à ce jour est celle du Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) (Figure 35) ; la RT délivrait une dose de 40 Gy sur l'encéphale in toto avec un complément de 20 Gy sur le lit tumoral. Malgré un taux de réponse objective d'environ 80 %, les rémissions étaient peu durables et la médiane de survie ne dépassait pas 12 mois. Le contrôle local était clairement insuffisant, puisque plus de 8 tumeurs sur 10 rechutaient dans le site tumoral initial qui avait pourtant reçu la dose maximale de 60 Gy [125] .

Une irradiation spinale complémentaire n'est pas recommandée car son efficacité n'est pas démontrée en termes de contrôle local ou de survie ; de plus, elle compromet la tolérance d'une chimiothérapie ultérieure [121] .

Série	Année	Étude	n	Protocole (Dose)	MS (mois)	Survie
Nelson [68]	1992	P	47	40 Gy + 20 Gy f	11,6	2 ans : 28 %
De Angelis [72]	1992	P	16	40 Gy + 14 Gy f	21,7	-
Fine [29]	1993	M	450	varié	16,6	-
Wray [76]	1995	R	64	varié	8	3 ans : 19 %
Renl [63]	1997	M	312	varié	16	-
Mead [67]	1998	P	15	40 Gy + 14 Gy f	-	3 ans : 37 %

M.S. : médiane de survie ; P : prospective ; R : rétrospective ; M : méta-analyse ; f : complément sur le lit tumoral.

Figure 35 : Résultats de radiothérapie externe de l'étude RTOG [125].

g-4) Le Traitement de combinaison : chimio/radiothérapie

01.Efficacité

Les premières études combinées furent décevantes, expliquant que la chimiothérapie ait longtemps occupé une place de second plan dans le traitement des LCP. En réalité, la plupart des chimiothérapies utilisées comportaient des drogues, comme l'adriamycine ou le cyclophosphamide, connues pour leur activité antilymphomateuse mais pénétrant difficilement la barrière hémato-cérébrale. Ainsi, les protocoles de type CHOP, classiquement utilisés dans le traitement des lymphomes systémiques, combinés à la RT n'apparaissent pas supérieurs à la RT exclusive (Figure 36) [126, 127].

Série	Année	n	CT	RT (Dose)	R/CT (%)	MS (mois)	Survie
Chamberlain [71]	1992	16	HU pendant RT PCB, CCNU, VCR après RT	55-62 Gy	-	41	-
Lachance [70]	1992	6	CHOP avant RT	45 Gy + 10 Gy f	83	8,5	2 ans : 16 %
O'Neill [68]	1995	46	CHOP avant RT, Ara-C après RT	50 Gy	63	11	2 ans : 27 %
Schultz [69]	1996	52	CHOD avant RT	41 Gy + 18 Gy f	67	16	2 ans : 42 %
Mead [67]	1998	38	CHOP après RT	40 Gy + 14 Gy f	-	-	3 ans : 28 %

RT : radiothérapie ; t : encéphale in toto ; f : focal sur le lit tumoral ; CT : chimiothérapie ; R/CT : réponse objective à la chimiothérapie pré-RT ; MS : médiane de survie. HU : hydroxyurée ; PCB : procarbazine ; VCR : vincristine ; Ara-C : cytarabine.

Figure 36: Résultats de chimio/radiothérapie sans utilisation de la méthotrexate à forte dose [126].

Le mérite revient à l'équipe du Mémorial de New-York (MSKCC) d'avoir montré pour la première fois de manière convaincante l'intérêt de privilégier des agents capables d'atteindre des concentrations thérapeutiques dans le tissu cérébral et les méninges et en particulier le méthotrexate administré par voie intraveineuse à forte dose ($> 1 \text{ g/m}^2$) .

De nombreuses études ont depuis confirmé l'intérêt d'une telle stratégie (Figure 37) [128].

Série	Année	n	CT	RT (Dose)	R/CT (%)	MS (mois)	Survie
Gabbai	1989	22	MTX (3 g/m ²)	30-45 Gy	95	27	-
De Angelis	1992	31	MTX (1g/m ²), CT it Ara-C après RT	40 Gy t+ 14 Gy f	64	42	5 ans : 22 % ^a
Glass	1994	25	MTX (3,5 g/m ²)	30-55 Gy	80	33	-
Blay	1995	25	MTX (3 g/m ²) CTX, ADR, VCR, Ara-C, CT it	20 Gy t + 30 Gy f	72	-	5 ans : 56 %
Glass	1996	18	MTX (3,5 g/m ²) CHOD	30- 60 Gy	78	25	-
Desablens	1997	135	MTX (3 g/m ²) BCNU, TNP, CT it	40 Gy t + 10 Gy f	45 (RC)	36	5 ans : 37 % ^a
Brada	1998	31	MTX (0,5-2 g/m ²) CTX, ADR, VCR	40-65 Gy	89	23	5 ans : 34 %
Bessel	2001	31	MTX (1,5 g/m ²) Ara-C, BCNU, VCR CHOD	45 Gy t + 10 Gy f	67 (RC)	37	5 ans : 40 %
O'Brien	2000	46	MTX (1g/m ²)	45 Gy t + 5Gy f	82 (RC)	33	-
De Angelis	2002	102	MTX (2,5 g/m ²) PCB, VCR, CT it, Ara-C	45 Gy t	58 (RC)	36.9	5 ans : 32 %
Poortmans	2003	52	MTX (3 g/m ²) BCNU, TNP, CT it	40 Gy t	33 (RC)	46	3 ans : 58 %

* Réponses complètes. RT : radiothérapie ; t : encéphale in toto ; f : focal sur le lit tumoral ; CT : chimiothérapie ; R/CT : réponse objective à la chimiothérapie pré-RT ; MS : médiane de survie ; CT it : chimiothérapie intrathécale Ara-C : cytarabine ; ADR : adriamycine ; CTX : cyclophosphamide ; VCR : vincristine ; TNP : ténaposide.
^a Études pour lesquelles le suivi médian est supérieur à 3 ans.

Figure 37 : Résultats de la chimiothérapie à base de méthotrexate à haute dose combinée à la radiothérapie [128].

Le MTX est administré avant la RT afin de réduire le risque de neurotoxicité retardée. La médiane de survie obtenue par la plupart de ces protocoles varie de 2 à 5 ans [129, 130, 131] . Dans les études qui ont le plus long recul, le taux de survivants à 5 ans est voisin de 20-30 % [132, 133] . Dans une stratégie de traitement combiné CT-RT, le protocole de RT optimal à utiliser après la CT n'est pas clairement déterminé. Dans une étude rétrospective comparant deux doses d'irradiation 45 Gy versus 30 Gy, chez des patients ayant obtenu une réponse complète à la chimiothérapie, Bessel et Al ont observé une durée de rémission significativement plus courte chez les patients âgés de moins de 60 ans et ayant reçu une radiothérapie réduite. En revanche, aucune différence ne fut retrouvée chez les sujets âgés. [134]

Dans notre série, les 3 patients ont bénéficié d'une poly chimiothérapie à base de méthotrexate associée dans un cas à une radiothérapie du névraxe (cas 3). L'évolution était fatale chez un patient sous poly chimiothérapie seule (cas 2), alors qu'une rémission complète était obtenue chez les autres patients.

02.Neurotoxicité :

Si le traitement combiné chimiothérapie – radiothérapie a permis d'au moins doubler la survie des patients atteints de LCP ainsi que le nombre de longs survivants par rapport à la RT exclusive, il expose au risque de survenue d'une leucoencéphalopathie retardée [135]. Celle-ci peut s'exprimer dès les premiers mois qui suivent la fin du traitement et se présente sous la forme d'une démence sous-corticale sévère qui altère considérablement la qualité de vie des patients en rémission et compromet leur pronostic vital [136, 137, 138] . Ce risque apparaît particulièrement important chez les personnes âgées (> 60 ans) où il est évalué à près de 50 % à 1 an du traitement et 100 % à 2 ans. [132]

Le risque de développer une démence semble beaucoup moins important dans la population jeune (âgée de moins de 60 ans). Toutefois, rares sont les études qui se sont attachées à évaluer de façon précise avec des tests neuropsychologiques prospectivement cette population afin de détecter des altérations cognitives susceptibles d'altérer leur vie socioprofessionnelle. Dans une étude hollandaise, la moitié des patients n'avaient pas pu reprendre leur activité professionnelle [139] .

g-5) La chimiothérapie seule

En raison du risque de neurotoxicité important avec le traitement combiné, la plupart des équipes ne recommandent plus de RT aux patients âgés (> 60 ans) en première ligne de traitement et se limitent à une CT seule à base de MTX à forte dose.

Des résultats en termes de survie supérieurs à la RT seule, dans l'ensemble comparables à ceux du traitement combiné ont été rapportés mais avec une indiscutable meilleure préservation des fonctions cognitives et une meilleure qualité de vie (Figure 38) [140-141]. D'autres études suggèrent que cette stratégie thérapeutique pourrait être étendue à tous les patients y compris les sujets jeunes (< 60 ans) (Figure 39) [141, 142-143]. Cependant, cette attitude dans la population jeune en l'absence d'étude randomisée reste controversée.

Série	n	Étude	Âge (ans)	KPS médian	Protocole	MS (mois)	Démence
RADIOTHÉRAPIE SEULE							
Nelson [66] 1992	17	Phase II	> 60	np	RT (40 Gy+20 Gy f)	7,6	np
RADIOTHÉRAPIE + CHIMIOTHÉRAPIE							
Schultz [69] 1996	34	Phase II	> 60	np	CHOD RT (41 Gy-18 Gy f)	10,7	np
O'Neill [101] 1999	26	Phase II	> 60	np	CHOP	9	np
	10		> 70		RT (50 Gy), Ara-C	6	
Desablens [85] 1999	76	Prospec	> 60	np	MTX iv 3 g/m ² Téniposide, BCNU RT (40 Gy)	18	48 %
Bessel [79] 2001	14	Prospec	> 60 > 70 exclus	np	MTX iv 1,5 g/m ² CHOD, BCNU, AraC RT (45 Gy + 10 Gy boost)	23	62 %
De Angelis [81] 2002	41	Prospec	> 60	np	MTX iv 2,5 g/m ² PCB, VCR RT (36 Gy-45 Gy)	21	19 %
Abrey [94] 2000	12	Rétrospec	67	70	MTX iv (3,5 g/m ²) PCB, VCR + RT (45 Gy)	32	83 %
CHIMIOTHÉRAPIE SEULE							
Freilich [96] 1996	13	Rétrospec	74	50	MTX iv (1-3 g/m ²) PCB+/- VCR, TTP, AraC	30,5	0 %
Siobhan [73] 2000	10	Rétrospec	72	np	MTX iv (8 g/m ²)	36	0 %
Abrey [94] 2000	22	Rétrospec	70	55	MTX iv (3,5 g/m ²) PCB, VCR	33	5 %
McAllister [99] 2000	38	Prospec	> 60	np	MTX ia (2,5 g/m ²) Cyclophosphamide Étoposide	16,3	0 %
Pels [100] 2003	35	Prospec	> 60	np	MTX iv (5 g/m ²) VCR, Ifo, CTX, Ara-C	34	6 %
Hoang-Xuan [96] 2003	50	Phase II	> 60 médian : 72	50	MTX iv (1 g/m ²) PCB, CCNU MTX - Ara-C it	14,3	8 %

RT : radiothérapie ; MTX : méthotrexate ; PCB : procarbazine ; Ara-C : cytarabine ; VCR : vincristine ; TTP : thiotépa ; iv : Intraveineux ; ia : Intra-artériel ; it : Intrathécal ; np : non précisé

Figure 38 : Traitement des sujets âgés de >60 ans et démence RT et/ou CT induite [141].

Série	Année	n	Âge	CT	Réponse (%) RC + RP	MS (mois)	Survie
Neuwelt [106]	1991	17	tous	MTX intra-artériel (2,5 g) PCB, CTX	81 + 19	44,5	-
Freilich [96]	1996	13	> 30	MTX iv (1-3,5 g/m ²) PCB, CT it +/- TTP, +/- VCR, +/- Ara-C	77 + 15	30,5	-
Šandor [105]	1998	14	tous	MTX iv (8 g/m ²) TTP, VCR, CT it	79 + 21	> 40	4,5 ans : 69 %
Herlinger [88]	2002	37	tous	MTX iv (8 g/m ²)	30 + 5	-	-
Batchelor [103]	2003	25	tous	MTX iv (8 g/m ²)	52 + 22	> 23	-
Pels [100]	2003	65	tous	MTX iv (5 g/m ²) VCR, lfo, CTX, Ara-C	61 + 10	50	5 ans : 43 %
ANOCEF*	-	48	< 60	MTX (3 g/m ²) CCNU, PCB, CT it	71 (RC)	> 30	3 ans : 77 %

RC : réponses complètes ; RP : réponses partielles ; RT : radiothérapie ; t : encéphale in toto ; f : foci sur le lit tumoral ; CT : chimiothérapie ; CT it : chimiothérapie intrathécale ; MS : médiane de survie ; * Données personnelles (études en cours) ANOCEF : Association des neuro-oncologues d'expression française ADR : adriamycine ; Ara-C : cytarabine CTX : cyclophosphamide ; PCB : procarbazine ; VCR : vincristine ; TTP : thiopéa.

Figure 39 : Résultats de la chimiothérapie seule [143].

g-6) Autres modalités de chimiothérapie :

01.Rupture de la barrière hémato-encéphalique [144]

La rupture de la barrière hémato-encéphalique est une stratégie visant à livrer des concentrations plus élevées de chimiothérapie au CNS. La rupture de barrière hémato-encéphalique intra-artérielle avec le mannitol + chimiothérapie, a été associée à un taux de réponse complète de 75% et au maintien de la fonction cognitive chez les patients nouvellement diagnostiqués. Toutefois, cette technique est complexe et ne doit être effectuée que dans des centres expérimentés.

02.Chimiothérapie à haute dose et autogreffe de cellules souches [145]

La chimiothérapie à forte dose avec greffe autologue de cellules souches peut être utilisée pour palier à la neurotoxicité radio induite avec des protocoles basés sur HD-MTX. La chimiothérapie à haute dose suivie d'autogreffe, plus une RT hyper fractionnée a été associée à un taux de réponse complète de 65%, et une survie à 5 ans de 69%.

03.La chimiothérapie intrathécale [146]

L'efficacité de la chimiothérapie intrathécale n'a pas été confirmée de façon prospective et n'a aucun bénéfice de survie quand par rapport au MTX.

04.La chimiothérapie intra vitréenne [147]

L'approche thérapeutique de lymphomes intraoculaires est difficile en raison de la connaissance limitée de la pharmacocinétique intraoculaire des médicaments. Certains protocoles utilisant des injections intra vitréennes de MTX sont actuellement en cours d'évaluation.

05.Traitement de sauvetage [148]

Presque tous les patients atteints d'une rechute tumorale de LCP nécessitera un traitement de sauvetage. Les mécanismes précis qui leur confèrent une résistance au traitement sont inconnus. En général, le pronostic de ces patients récidivants ou progressifs est pauvre, avec une survie médiane de 4,5 mois. Pour les patients ayant initialement répondu à un traitement contenant le MTX, la reprise du traitement par MTX au moment de la rechute peut être efficace. L'efficacité de certains médicaments, tels que témozolomide et le topotécan, a été confirmée dans des essais prospectifs. Certains de ces agents sont progressivement intégrés dans les essais évaluant des combinaisons de chimiothérapie dans de nouveaux patients nouvellement diagnostiqués.

g-7) Les LCP Liés au VIH [149]

Le traitement antirétroviral et la RT sont les piliers de traitement des LCP associés au VIH et qui permet de prolonger la survie. Les protocoles basés sur la chimiothérapie sont associés à une survie moindre.

3) Le lymphome orbitopalpébral ou des annexes oculaires (LAO):

Le lymphome orbitopalpébral ou des annexes oculaires (paupières, conjonctive, orbite) est une localisation rare des lymphomes non hodgkiniens. Il s'agit le plus fréquemment de lymphomes de faible grade de malignité dont environ 50 % de lymphomes de type mucosa associated lymphoid tissue (MALT). Cliniquement les lésions sont souvent lentement évolutives et l'atteinte orbitaire est la plus fréquente, entraînant souvent une exophtalmie. Le diagnostic repose sur l'examen histologique et diverses options thérapeutiques sont possibles [150].

a. Diagnostic clinique :

Les modes de présentation des LAO peuvent être variés et dépendent essentiellement du ou des tissus atteints. Il s'agit en règle générale de manifestations de survenue lentement progressive chez des patients de plus de 50 ans, la moyenne d'âge étant en effet autour de 60 ans et le sex-ratio est en faveur du sexe féminin [151, 152, 156]. La durée moyenne de la symptomatologie peut être de plusieurs mois [153, 157] et dépend essentiellement du site préférentiel de la masse tumorale.

L'atteinte peut être orbitaire (dans environ 77 % des cas), conjonctivale (un patient sur trois), palpébrale ou mixte dans environ 20 % des cas. Souvent unilatéraux, ces lymphomes peuvent être bilatéraux dans 10 % à 40 % des cas en fonction des séries [152-155, 157]. Le signe clinique le plus fréquemment rencontré est l'apparition d'une masse périoculaire pouvant entraîner une exophtalmie ou une diplopie [151, 157].

01. Atteinte conjonctivale

L'atteinte conjonctivale dans les lymphomes non hodgkiniens, qui représente environ 30 % des localisations des LAO [154, 155], est cliniquement assez caractéristique. Il s'agit d'un épaissement conjonctival, le plus fréquemment

d'aspect rose saumoné, survenant préférentiellement au niveau de la conjonctive bulbaire et dans les culs-de-sac. L'aspect va de la masse tumorale manifeste (Figure 40), à des atteintes conjonctivales minimales parfois millimétriques, trompeuses pouvant évoquer une pathologie chronique inflammatoire expliquant la durée parfois longue de la période entre les premiers signes de la maladie et le diagnostic définitif de celle-ci. Ces manifestations sont en effet le plus souvent asymptomatiques avec une acuité visuelle longtemps conservée [152].

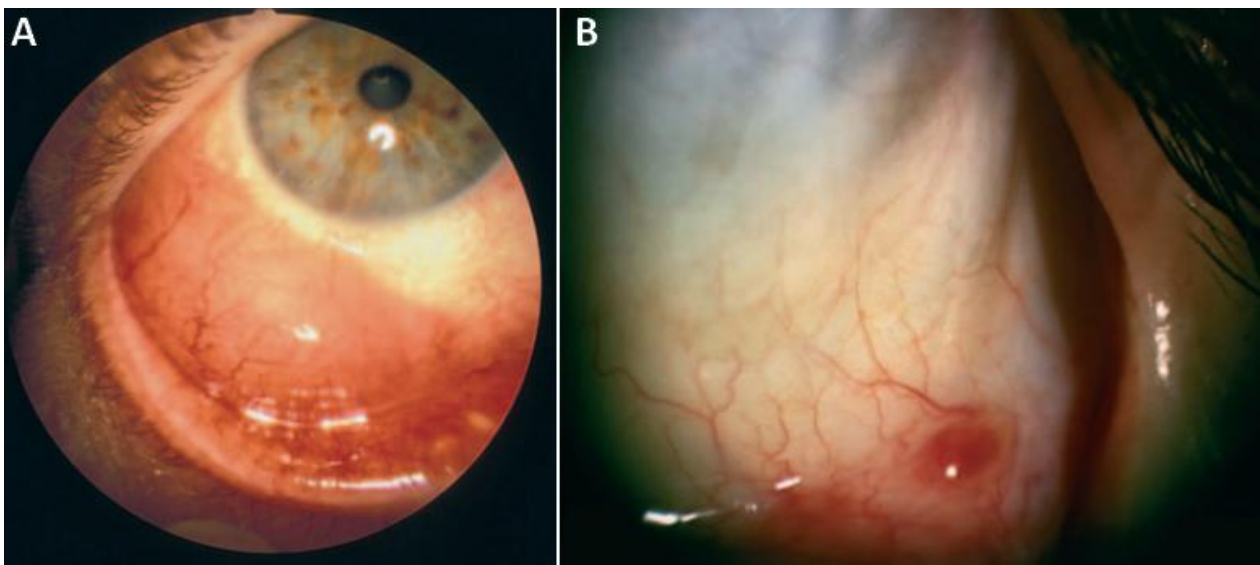


Figure 40 : A : Lésion conjonctivale saumonée au niveau de la conjonctive bulbaire et dans le cul-de-sac inférieur, B : Lésion conjonctivale millimétrique faisant évoquer une réaction inflammatoire [152].

La survenue d'une lésion conjonctivale chronique doit faire évoquer le diagnostic de LAO et une biopsie doit être réalisée afin d'affirmer le caractère tumoral de la lésion. Chez notre patient (cas 4) la présentation clinique était représentée par une infiltration conjonctivale millimétrique au niveau de l'angle interne de l'œil droit, qui augmentait progressivement de volume et qui occasionnait, une douleur et une rougeur oculaires. Ces derniers symptômes

constituaient le motif de consultation après un retard de plusieurs semaines. L'œil controlatéral de notre patient était indemne et son état général était conservé.

b. Diagnostic paraclinique

L'imagerie orbitaire est un temps important dans le bilan locorégional de l'étendue de la maladie, surtout pour en déterminer la composante orbitaire. Elle repose sur la tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Ces deux examens permettent de déterminer la taille et le site de la localisation orbitaire. Réalisés au moment du diagnostic initial, ils sont ensuite répétés de façon régulière lors du suivi thérapeutique. Les aspects en imagerie sont très variables mais certaines présentations seules ou associées entre elles sont assez évocatrices du diagnostic [158] :

- présence d'une masse à la partie antérieure de l'orbite s'étendant au niveau palpébral avec parfois atteinte des tissus mous périorbitaires ;
- atteinte de la glande lacrymale et atteinte de contiguïté de la paupière;
- atteinte rétro-oculaire avec infiltration de la graisse orbitaire, les lésions pouvant former des processus tissulaires localisés tapissant souvent le globe sans véritable compression visible;
- finalement extension au niveau de l'orbite d'un processus développé aux dépens des cavités sinusiennes adjacentes.

L'exophtalmie est un signe radiologique fréquemment retrouvé chez des patients ayant une atteinte orbitaire lymphomateuse (55 %) [159].

En TDM, il s'agit habituellement de lésions d'aspect homogène et de densité proche de celle des muscles oculomoteurs. Elles se développent essentiellement en extraconique et prennent le contraste de façon modérée [185, 160, 161]. Parfois une atteinte musculaire isolée peut se voir. Selon Westacott, le caractère

homogène et l'aspect régulier des bords au scanner sont en faveur d'un lymphome ?

En IRM, examen devant actuellement être préféré à la TDM, ces tumeurs n'ont pas de caractère spécifique, les lésions sont plutôt iso- ou hyperintenses par rapport aux muscles oculomoteurs en T1 et hypo-intenses par rapport à la graisse orbitaire. En T2, les lésions sont hyperintenses et se rehaussent après injection de gadolinium [158-161] (Figure 41 A à D).

Dans notre cas, la tumeur était confinée à la conjonctive. L'exploration radiologique par TDM orbitaire était réalisée après résection de la masse localisée (nodule caronculaire millimétrique) et n'objectivait pas d'envahissement locorégional.

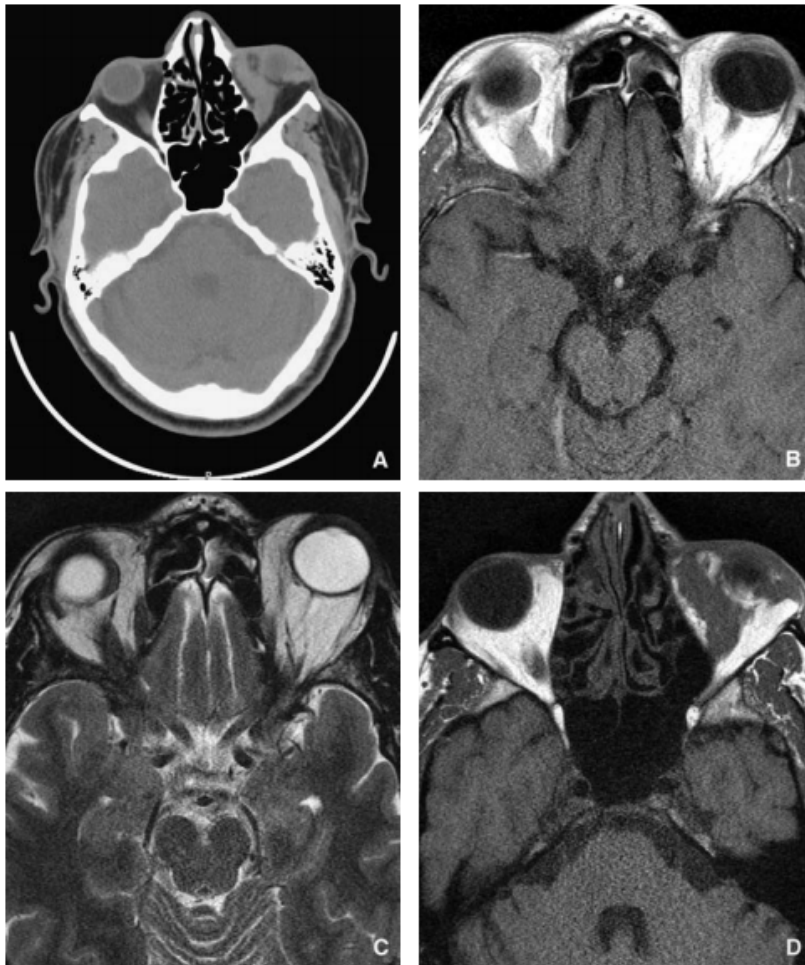


Figure 41, A à D : Masse tissulaire occupant la partie inférieure de l'orbite gauche, prédominant à sa partie interne, infiltrant le muscle droit inférieure [161].

c. Diagnostic histologique

01.Biopsie diagnostique

Le diagnostic de LAO repose essentiellement sur les données histologiques qui permettent de confirmer le diagnostic de lymphome et d'en préciser les caractéristiques immunohistochimiques. L'ensemble de ces caractéristiques permet dans un second temps de typer la maladie selon les classifications actuellement reconnues [162].

02.Prélèvements chirurgicaux

Le prélèvement doit être réalisé au niveau d'une zone tumorale accessible. En cas de lésion conjonctivale, une biopsie large est simple à réaliser. Inversement l'approche diagnostique peut être plus difficile si la tumeur orbitaire est postérieure, ou dans le cas d'une masse isolée de la glande lacrymale. Dans notre cas, la lésion était accessible à une biopsie exérèse dont les suites étaient simples [150].

03.Analyse histologique

Les LMNH sont désormais classés selon la classification OMS des lymphomes et des maladies néoplasiques hématopoïétiques. Le lymphome de type *mucosa associated lymphoid tissue* (MALT) est un des trois sous-groupes des lymphomes type *marginal zona lymphoma* (MZL) [162]. Les LAO sont le plus souvent de faible grade de malignité, incluant principalement les lymphomes de type MALT dans 50 % des cas [164], mais aussi les lymphomes lymphocytiques de type leucémie lymphoïde chronique (LLC), les lymphomes lymphoplasmocytaires et les lymphomes folliculaires comme celui retrouvé chez notre patient. Moins fréquents, les lymphomes du manteau sont retrouvés dans 5 % des cas et les lymphomes B diffus à grandes cellules, de haut grade de malignité, dans environ 15 % des cas

[164, 163]. Les lymphomes à cellules T sont exceptionnels dans les annexes oculaires [164].

d. Anomalies génétiques et moléculaires

La clonalité tumorale est confirmée dans environ 80 % des cas par la mise en évidence d'un réarrangement des gènes codant pour les immunoglobulines [165-166].

Peu d'études génétiques ont été publiées sur le LAO et la plupart ont porté sur des lymphomes de type MALT.

Un certain nombre d'anomalies cytogénétiques récurrentes caractérisant les lymphomes du MALT sont désormais connues. Parmi ces anomalies, on distingue d'une part les trisomies 3 et les trisomies 8 et d'autre part, quatre translocations réciproques équilibrées: la t(11;18)(q21;q21), la t(1;14)(p22;q32) et la t(14;18)(q32;q21). Ces translocations sont mutuellement exclusives. La t(11;18)(q21;q21) est l'anomalie la plus récurrente des lymphomes de type MALT. Plus récemment Streubel a décrit une nouvelle translocation t(3;14)(p14.1;q32) qui est issue du réarrangement du promoteur de la chaîne lourde des immunoglobulines et le gène *FOXP1* qui est un membre de la famille FOXP [167]. Cette famille de facteurs de transcriptions intervient dans le contrôle de la différenciation cellulaire et de la prolifération. Cette translocation est retrouvée dans 50 % des lymphomes de type MALT de la thyroïde et dans 20 % des LAO [167].

e. Anomalies infectieuses

Le rôle des agents infectieux reconnu pour les lymphomes de type MALT gastriques et à *Helicobacter pylori* reste à préciser dans les LAO. Des données récentes ont en effet montré l'association possible entre ces lymphomes et *Chlamydia psittaci* [168]. Cette association lymphome oculaire et *Chlamydia*

psittaci reste controversée et varierait selon les régions géographiques selon l'étude de Chanudet [169].

D'autres agents infectieux tels que papillomavirus et *Helicobacter pylori* ont également été mis en cause dans d'autres pathologies tumorales oculaires [170-171]. L'ensemble de ces observations justifie la recherche d'agents infectieux dans les LAO.

f. Bilan préthérapeutique

Ce bilan inclut habituellement:

- un examen clinique avec appréciation du *performance status* (PS), détermination de la date d'apparition des premiers symptômes et des antécédents familiaux et personnels du patient, recherche de signes généraux (amaigrissement > 10 % du poids initial, fièvre ou fébricule, sueurs nocturnes) et appréciation du syndrome tumoral périphérique (aires ganglionnaires, rate, foie, amygdales...) ;
- des examens biologiques avec: numération-formule sanguine (NFS)-plaquettes, vitesse de sédimentation, créatinine, ionogramme sanguin, bilan hépatique (alanine aminotransférase [ALAT], aspartate aminotransférase [ASAT], γ -glutamyltranspeptidase, phosphatases alcalines, bilirubine), lactico-déshydrogénase (LDH), bêta 2-microglobuline, électrophorèse des protéides sanguins, sérologies du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et des virus des hépatites B et C ;
- une biopsie ostéomédullaire ;
- une radiographie pulmonaire et un scanner cervical, thoracique et abdominopelvien ;
- éventuellement une fibroscopie œsogastroduodénale.

Ce bilan permet alors de classer l'atteinte du patient selon la classification d'Ann Arbor des lymphomes malins en stades de I à IV [172].

Il permet également d'apprécier les facteurs pronostiques de la maladie pouvant justifier des thérapeutiques adaptées (chimiothérapie, immunothérapie, radiothérapie)

g. Histoire naturelle et facteurs pronostiques

L'histoire naturelle des LAO montre que l'atteinte de ce site ne constitue pas en soi un facteur ayant une influence sur l'évolution de la maladie. En effet les taux de survie sans évènements et la survie globale à 5 ans sont de 64 % et 79 % pour les lymphomes de faible grade de malignité et de 43 % et 50 % pour les lymphomes de haut grade. Le profil évolutif est identique à celui observé pour les lymphomes ganglionnaires.

Les facteurs pronostiques des LAO ont rarement été étudiés, cependant les données de la littérature ont montré qu'un âge supérieur à 60 ans, un stade diffus et une augmentation du taux de LDH influençaient de façon péjorative le pronostic de la maladie. Inversement, à l'exception des localisations intraoculaires dont le pronostic reste sombre, aucun site ophtalmologique ne présentait de caractère péjoratif ou favorable sur l'évolution naturelle de ces lymphomes [173-174].

h. Traitements

La prise en charge des patients porteurs d'un LAO doit être avant tout multidisciplinaire, afin d'apprécier de façon précise les critères intervenant dans la décision thérapeutique. Trois questions principales doivent être résolues.

- Quel est le sous-type histologique du lymphome ?
- Quel est l'impact de la tumeur sur la fonction de l'œil (anomalies oculomotrices, diplopie, signes de compression, baisse de l'acuité visuelle,

hypertonie oculaire) ?

- Quels sont les facteurs pronostiques du lymphome, indépendamment de la localisation aux annexes ?

En fonction des réponses apportées, le praticien décide du traitement.

01. Radiothérapie : [175, 176, 177]

La radiothérapie reste à ce jour le traitement de référence des lymphomes de faible grade de malignité. En effet qu'il s'agisse spécifiquement de lymphomes de type MALT ou de lymphomes malins de faible ou haut grade de malignité, de nombreuses publications montrent une importante efficacité en termes de réponse locale au traitement avec des taux oscillant entre 86 % à 100 % et 0 à 15 % de rechute locale. Cependant bien que la toxicité immédiate soit limitée (réactions avec hyperhémie conjonctivale ou cutanée), la radiothérapie présente une toxicité tardive propre, le plus souvent xérophtalmie ou cataracte, plus rarement une rétinopathie radique ou une papillopathie peuvent apparaître avec parfois glaucome néovasculaire. Les syndromes secs sévères peuvent aboutir à des ulcérations cornéennes. Enfin sur l'ensemble des publications, le taux de rechute disséminée extraophtalmique après irradiation locale d'un lymphome de bas grade initialement situé dans la sphère ophtalmologique oscille entre 6 et 50 % avec une moyenne à 17 %

02. Chimiothérapie, immunothérapie

D'autres approches thérapeutiques ont été réalisées :

- une chimiothérapie, que ce soit une monochimiothérapie de type chloraminophène ou fludarabine pour les lymphomes de bas grade, ou une polychimiothérapie de type CHO (cyclophosphamide, vincristine, prednisone, doxorubicine) ou CHOP-like pour les lymphomes de haut grade de malignité, associé parfois à une irradiation du ou des sites ophtalmiques. S'il est aujourd'hui

clairement établi que les lymphomes de haut grade imposent la réalisation d'une polychimiothérapie, très peu de données sont actuellement disponibles sur la place de la chimiothérapie dans le traitement des lymphomes de bas grade à localisation périoculaire ;

- une immunothérapie, soit de type interféron alpha en injections sous-conjonctivales répétées [178], soit de type rituximab (Mabthera®). Ce dernier est un anticorps chimérique monoclonal dirigé contre l'antigène CD20 des cellules lymphoïdes B. Plusieurs mécanismes d'action du rituximab (Mabthera®) ont été identifiés de façon formelle, une cytotoxicité cellulaire anticorps-(ADCC) et complément- (CDC) dépendante et un effet direct de l'anticorps sur la cellule cible. De nombreux patients porteurs de LMNH B ont été traités par rituximab (Mabthera®), soit en monothérapie, soit en association avec une polychimiothérapie, montrant en particulier une augmentation des taux de réponse et de survie globale dans les lymphomes folliculaires et les lymphomes B à grandes cellules. Cette option thérapeutique a été indiquée avec succès chez notre patient. Dans les lymphomes de type MALT en rechute, deux séries ont montré des taux de réponse globale et complète de 70 % et 42 % respectivement [179, 180]. Concernant les LAO, onze cas de patients traités au rituximab ont été rapportés, avec cinq réponses complètes et trois réponses partielles [181-182]. Ces résultats soulignent l'intérêt d'une telle approche et la nécessité d'une évaluation prospective dans le cadre d'essais cliniques.

03.Surveillance

Celle-ci est parfois réalisée au décours d'une exérèse complète. Très peu de données sont disponibles sur l'attitude de l'abstention thérapeutique dans les lymphomes conjonctivaux ou orbitaires de bas grade de malignité [183]. Tanimoto et Al ont évalué le devenir à long terme de 36 patients porteurs de LAO de type MALT et n'ayant bénéficié d'aucun traitement spécifique. Avec un suivi

médian de 7 ans, ils ont montré que 69 % des patients n'avaient jamais été traités et que 6 % d'entre eux étaient décédés d'une évolution de leur lymphome.

04.Antibiothérapie

Enfin une antibiothérapie par tétracyclines a été proposée après la détection dans les fragments biopsiques des atteintes lymphomateuses conjonctivales des germes intracellulaires *Chlamydia psittaci* [184, 185].

05.Indications thérapeutiques [150]

De toutes ces constatations une attitude pratique peut être proposée dans la prise en charge des LAO.

La radiothérapie des lésions ophtalmiques est proposée en cas de menace fonctionnelle oculaire pour les lymphomes de faible grade.

Pour les lymphomes de haut grade, il existe une indication de chimiothérapie +/- rituximab dont la durée et l'intensité doivent être corrélées aux facteurs pronostiques initiaux, comme pour les lymphomes ganglionnaires. Cette association chimiothérapie +/- rituximab doit permettre de lever très rapidement la menace oculaire.

Pour les lymphomes de faible grade de malignité sans menace oculaire, le traitement dépend des différentes options citées précédemment et de l'existence ou non de protocoles prospectifs.

Qu'il y ait ou non un traitement du lymphome, une surveillance au long cours est nécessaire à la fois sur le plan systémique hématologique et sur le plan ophtalmologique. Cette surveillance doit permettre de suivre l'évolution des lésions traitées, dépister une éventuelle récurrence locale, contralatérale ou disséminée. La surveillance ophtalmologique est essentiellement clinique avec imagerie orbitaire à adapter en fonction de l'atteinte initiale. Le suivi hématologique est semblable à celui réalisé pour les lymphomes ganglionnaires.

4) Les lymphomes cardiaques :

Les lymphomes primitifs cardiaques sont très rares, l'institut d'anatomopathologie des forces armées des États-Unis d'Amérique avait rapporté 38 cas entre 1945 et 1994 [186]. D'autres études ont collecté un total de 56 cas [187]. Actuellement leur fréquence est en augmentation due à une plus grande proportion des patients immunodéprimés (VIH). Par ailleurs, chez les patients transplantés, et en particulier chez les transplantés cardiaques et pulmonaires, on peut observer des lymphomes cardiaques avec une incidence plus importante que chez les transplantés du rein et du foie [188].

Toutes les structures cardiaques peuvent être touchées avec une atteinte plus fréquente du myocarde et du péricarde [189].

a) Définition et incidence : [189]

Les lymphomes primitifs cardiaques ont été classiquement définis par leur localisation exclusivement cardiaque. Toutefois, ces dernières années, cette définition a subi de légères modifications, et inclue désormais les cas où la localisation est prédominante au niveau cardiaque au cours de la maladie. Ces tumeurs sont extrêmement rares chez les sujets immunocompétents, ce qui représente 1,3% de toutes les tumeurs cardiaques et 0,5% des lymphomes extra-ganglionnaires. Cependant, elles sont plus fréquentes chez les patients atteints du VIH et d'autres syndromes d'immunodéficience. Le degré de malignité de chaque type histologique et le site anatomique atteint déterminent l'évolution de la maladie, qui est rapide et souvent défavorable.

b) Présentation clinique : [190]

L'épanchement péricardique est lié à l'envahissement tumoral, les signes cliniques dépendent étroitement de la rapidité d'installation de la maladie. Dans les cas aigus, un tableau de tamponnade péricardique est fréquent comprenant des

douleurs thoraciques et une dyspnée. Dans l'étude de J.C Cornily et al, les lymphomes étaient responsables de 9% des causes de tamponnade néoplasique. Des signes d'insuffisance cardiaque droite (œdèmes des membres inférieurs, turgescence des veines jugulaires, hépatomégalie) sont souvent présents, ainsi que des troubles du rythme lorsque l'épanchement péricardique est abondant et d'installation insidieuse. Le frottement péricardique est pathognomonique de cette pathologie mais reste inconstant. Chez notre patient les signes fonctionnels étaient dominés par les douleurs thoraciques et l'état général était conservé.

Total des patients	n (114)	%
Pathologie néoplasique	74	
Cancer broncho-pulmonaire	29	39
Cancer du sein	13	18
Cancer de l'œsophage	5	7
Lymphome	7	9
Cancer de l'estomac	4	5
Cancer de l'ovaire	3	
Cancer du rein	3	
Cancer colo-rectal	2	
Cancer du col	1	
Leucémie aiguë	1	
Mélanome	1	
Cancer neuro-endocrinien	1	
Primitif inconnu	4	

Figure 42 : Cancers primitifs retrouvés lors des tamponnades néoplasiques. D'après J.C Cornily et Al [190].

c) Explorations paracliniques : [191]

01. Radiographie thoracique :

La radiographie thoracique est souvent normale. En cas d'épanchement péricardique abondant, un aspect de « cœur en carafe » peut être observé avec une augmentation de l'index cardiothoracique. Une réaction pleurale peut être associée. Chez notre patient (cas 5) la radiographie thoracique avait objectivé une volumineuse masse au niveau du segment moyen, de contours nets et de tonalité hydrique.

02. L'électrocardiogramme :

Lorsqu'il est abondant, l'épanchement péricardique se traduit par un microvoltage s'accompagnant parfois de troubles de la repolarisation myocardique ou de troubles du rythme cardiaque. Une asystolie peut compliquer les cas de tamponnades sévères.

03. L'échographie transthoracique :

Cet examen facile et reproductible peut objectiver un épaississement péricardique ou un épanchement péricardique avec un aspect de « cœur flottant ». L'étude de cinétique cardiaque, évalue l'impact de l'épanchement péricardique. Dans notre cas l'échographie cardiaque avait objectivé une masse péricardique kystique volumineuse non compressive en regard de l'oreillette droite et une fraction d'éjection à 72%.

04. La tomodensitométrie et l'IRM :

Trouvent leur place dans l'exploration du péricarde en complément des données de l'échocardiographie qui reste l'examen de première intention. L'aspect courant est celui d'une infiltration péricardique nodulaire, souvent hétérogène se rehaussant au produit de contraste. Il peut s'y associer des adénopathies

médiastinales (Figure 43). Dans notre cas la tumeur prenait l'aspect d'une formation kystique avec composante charnue intra-kystique (Figure 4).



Figure 43 : Coupe scanographique transversale au niveau du cœur montrant une dilatation cardiaque, péricardique et épicaudique(lamina visceralis) [191].

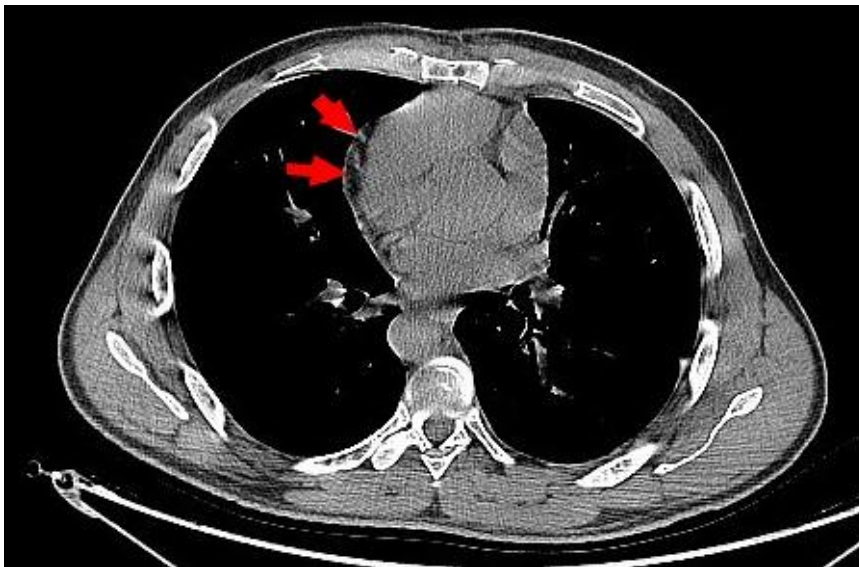


Figure 4 : TDM thoracique (cas 5) : Coupe transversale montrant une formation kystique (flèche) péricardique avec composante charnue intra-kystique.

05. L'étude cytologique du liquide de ponction péricardique :

Lorsqu'elle est accessible et en l'absence de contre-indication, elle constitue un temps capital du diagnostic. Elle permet d'isoler les cellules tumorales et de les typer par étude immunohistochimique (figure 44).

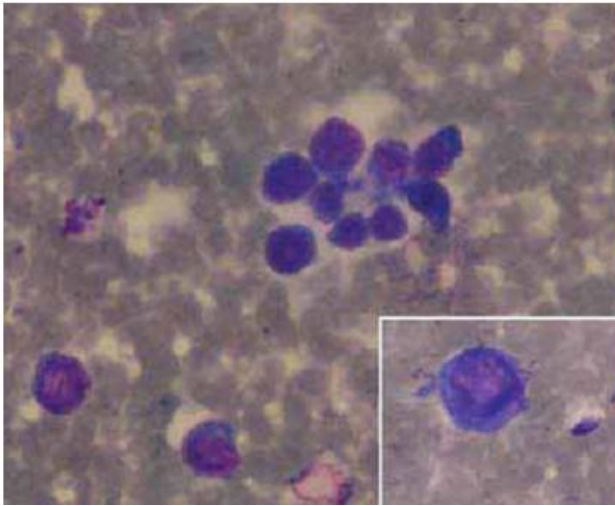


Figure 44 : Atypie des cellules lymphoïdes (Coloration Giemsa tache; x100) et l'encart montrant une cellule d'échantillon avec la même coloration (x200) [192]

06. PET scanner :

Permet d'identifier un hypermétabolisme au niveau péricardique, mais aussi en cas de localisation secondaire (Figure 45).

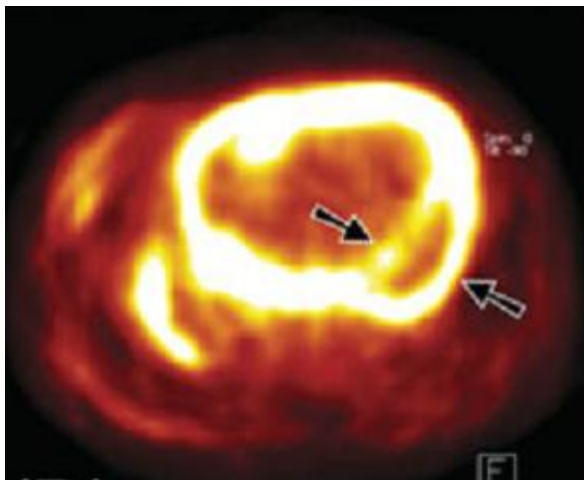


Figure 45 : section (PET Scanner) péricardique-épicaudique révélé intense avec hypermétabolisme (flèches) et absorption accrue pleural à droite [191].

d) Etude histologique : [193]

En ce qui concerne l'histologie, le lymphome diffus à grandes cellules B a été observé dans 80% des cas. D'autres types plus rares ont été rapportées (50 cas) [193]: lymphomes à petites cellules, lymphome mixte à grandes et à petites cellules. Dans notre cas, il s'agissait d'un lymphome T lymphoblastique.

e) Le Traitement : [194]

La base du traitement est la chimiothérapie, qui devrait être démarrée immédiatement après la confirmation du diagnostic pour une meilleure survie. Le traitement chirurgical est associé à un taux élevé de complications, et est déconseillé en tant que thérapie de première ligne. Cependant, il peut être réservé aux cas d'épanchements abondants ou de tamponnades en vue d'une décompression. Notre patient a bénéficié d'une polychimiothérapie selon le protocole GRAAL après une exérèse tumorale initiale. L'évolution était favorable avec une rémission complète au prix de plusieurs effets secondaires liés à la chimiothérapie.

f) Pronostic : [190]

Dans l'étude J.C Cornily et al, le suivi clinique a permis de montrer une survie dramatiquement basse pour les patients atteints de péricardite néoplasique (médiane de survie de 150 jours), alors que, dans les autres causes, une fois passé l'épisode aigu, la survie est quasiment celle de la population générale. Une analyse multivariée a permis de mettre en évidence deux facteurs de meilleur pronostic : l'antécédent d'irradiation thoracique (les péricardites radiques sont indépendantes de l'atteinte carcinologique péricardique) et les lymphomes, dont le pronostic est meilleur que celui des tumeurs solides, probablement en raison de leur plus grande radio-chimio-sensibilité.

5) Le Lymphome epidural primitif

Le lymphome épidural primitif (LEP) est une forme particulière et rare de lymphome non hodgkinien, qui se traduit par une atteinte isolée et localisée à l'espace épidurale [195], cette localisation est une cause inhabituelle de compression médullaire. Elle est classiquement rapportée au cours de l'évolution et apparaît le plus souvent à un stade avancé de la maladie [196], Devant un tableau de compression médullaire, un lymphome est rarement évoqué avant l'intervention chirurgicale car la symptomatologie clinique et les données neuroradiologiques ne sont pas spécifiques. Le diagnostic anatomo-pathologique, dont dépend le traitement complémentaire à la chirurgie, est de difficulté variable selon le type histologique et la présence ou l'absence de remaniements, en particulier d'une fibrose. [197]

Nous rapportons dans cette étude un cas de lymphome épidural primitif révélé par une compression médullaire.

a) Incidence :

Les lymphomes représentent l'une des principales étiologies des tumeurs malignes épidurales. Avec une fréquence variant de 6 à 17 %, cette étiologie arrive au troisième rang après les métastases carcinomateuses et les myélomes [198]. L'analyse de la littérature ne permet pas de connaître avec précision la proportion des localisations épidurales révélatrices d'un lymphome primitif, cette proportion est estimée moins de 10 % de tous les tumeurs épidurales et moins de 1% des lymphomes non hodgkiniens, le lymphome épidural primitif (LEP) présente une proportion de 2% à 8% de l'ensemble des tumeurs osseuses primitives du rachis. [199]

Les lymphomes épiduraux sont plus fréquents chez les sujets âgés avec une moyenne d'âge située entre 55 et 60 ans dans la majorité des séries, tandis que quelques cas ont été rapportés chez des enfants. [200]

b) mécanismes de développement et localisation anatomique

À l'inverse de ce qui est admis dans d'autres sites extra-ganglionnaires comme le tube digestif, l'os ou le cerveau, le caractère primitif des lymphomes développés dans l'espace épidural est discuté. Sur le plan anatomique, l'espace épidural est délimité par la dure-mère et le périoste vertébral. Il est constitué de tissu adipeux, de tissu mésenchymateux et des plexus veineux de Batson [201].

Plusieurs mécanismes sont évoqués pour expliquer le développement des lymphomes dans cette localisation : envahissement par contiguïté à partir d'une localisation osseuse vertébrale primitive ou secondaire ; dissémination par les trous de conjugaison à partir des ganglions du médiastin postérieur ou du rétropéritoine ; dissémination hématogène par les plexus veineux de Batson ; prolifération à point de départ épidural, à partir d'un tissu lymphoïde local dont l'existence est discutée.

La localisation la plus fréquente des lymphomes épiduraux est dorsale, puis lombaire tandis que le rachis cervical est plus rarement atteint [202].

Dans notre cas, il existait dans l'espace présacré, une épidurite tumorale engainant le fourreau dural, suspectant l'existence d'un authentique lymphome épidural primitif.

c) présentation clinique : [203]

Comporte plusieurs éléments constamment rapportés dans la littérature, la douleur est le symptôme dominant. Elle évolue souvent pendant six mois à un an avant que n'apparaissent des signes suggestifs d'une compression neurologique, C'est ainsi que plus de 70% des patients sont vus la première fois avec symptômes d'atteinte neurologique, avant que le diagnostic de lymphome n'ait été établi. La

douleur revêt alors dans environ 60% des cas, un caractère impulsif, aggravée par la manœuvre de Valsalva. Le plus souvent, les déficits neurologiques s'installent progressivement. Ils sont de gravité variable, allant de la paraplégie complète à la faiblesse plus ou moins importante des membres et sont accompagnés dans 30 à 50% des cas de troubles sphinctériens.

Dans le cas étudié, la présentation clinique était typique évoluant progressivement vers une compression médullaire avec une paraplégie et des troubles sphinctériens.

d) Présentation radiologique : [203, 204, 205]

L'IRM est l'examen le plus performant. Elle permet de préciser l'étendue de la tumeur et elle est assez sensible pour déceler un envahissement osseux ou paravertébral. Le plus souvent il montre une lésion iso-intense sur les images pondérées en T1 et iso-intense ou hyperintense sur les séquences pondérées en T2, avec une prise modérée de gadolinium (Figure 7).

Le bilan par imagerie radiologique standard des lymphomes épiduraux, s'accompagne de peu de signes d'atteinte osseuse, contrairement aux métastases de carcinome. En effet, des fractures par compression ou des érosions pédiculaires ne sont observés que dans 32% des cas. En revanche, la myélographie est quasi toujours altérée, démontrant un bloc complet ou partiel chez la plupart des patients.

Le CT-Scan (computed tomography) précise l'étude topographique vertébrale de la lésion, et l'envahissement des masses musculaires voisines. Cependant le CT-Scan sans myélographie associée, est, surtout s'il y a peu d'érosion osseuse, occasionnellement incapable de démontrer une sténose canalaire en raison de son faible pouvoir de résolution vis-à-vis d'une tumeur hypodense tel qu'un lymphome.

Le myélo-CT-Scan est particulièrement utile pour préciser le caractère antérieur, postérieur ou circonférentiel de la compression médullaire ainsi que son étendue à condition que le bloc myélographique ne soit pas complet.



Figure 7 : *IRM médullaire (cas 6), en isosignal T1 (a) et en hypersignal T2 (b) montrant un processus expansif épidural s'étendant de L4 à L5 et se continuant avec les racines tuméfiées.*

L'IRM et le TDM ont permis dans notre cas de rapporter en plus de l'orientation diagnostic une évaluation précise de l'extension locorégionale de la masse tumorale. La tumeur s'étendait en intracanaulaire à travers les trous sacrés, vers les muscles para-vertébraux, avec une compression du cône médullaire et des racines de la queue de cheval.

e) Diagnostic histologique : [206, 207, 208]

Le diagnostic repose sur l'analyse d'un tissu pathologique, lors de la laminectomie décompressive. Au plan histologique, les lymphomes épiduraux sont comparables aux autres lymphomes extra-ganglionnaires. Dans la majorité des cas,

ils correspondent à des lymphomes de phénotype B, le plus souvent agressifs, le type histologique le plus fréquent étant le lymphome diffus à grandes cellules.

Quelques cas de lymphome de type Burkitt ou de lymphome lymphoblastique sont décrits chez des adultes plus jeunes et chez l'enfant. Les lymphomes T représentent 10 à 20 % des cas dans certaines séries. L'analyse morphologique des lymphomes épидурaux est parfois difficile en raison d'artéfacts d'écrasement dus à l'acte chirurgical et à une fibrose dissociant la prolifération, ce qui gêne l'analyse de la taille des cellules tumorales. Dans ces cas, l'étude du taux de prolifération avec le MIB1 (E3 ubiquitin-protein ligase) peut être utile, les lymphomes agressifs ayant un index de prolifération plus élevé que les lymphomes indolents. Le diagnostic différentiel se pose avec un processus inflammatoire chronique, un myélome, une métastase d'un carcinome peu différencié ou d'un mélanome, ou chez l'enfant d'un sarcome d'Ewing, et sont le plus souvent éliminés par l'étude immunohistochimique.

Dans notre cas, les résultats de l'étude immunohistochimique étaient en faveur d'un lymphome B de la zone marginale

f) Traitement : [209]

Sur le plan thérapeutique, la laminectomie à visée décompressive réalisée en urgence est suivie d'un traitement complémentaire qui associe le plus souvent radiothérapie et chimiothérapie. Les indications thérapeutiques dépendent du type histologique du lymphome et du bilan d'extension.

Actuellement, le traitement le plus souvent proposé au niveau du rachis comprend une chirurgie à visée diagnostique, décompressive et de stabilisation suivie d'une polychimiothérapie associant : Doxorubicine, Vincristine, Cyclophosphamide et Prednisone et d'une irradiation externe de 45 Gray en 5 semaines au-dessus de L2 ou de 55 Gray au niveau du sacrum .

Dans le cas rapporté par notre étude. Après une laminectomie décompressive, une chimiothérapie de type RCHOP était démarrée. La décision de démarrer une radiothérapie était prise, la réévaluation est en cours.

g) Pronostic : [210]

Le pronostic des lymphomes épiduraux est favorable. Le taux de contrôle local rapporté par plusieurs études est excellent (88 % à dix ans) . Cependant des rechutes à distances intéressent l'os, la moelle osseuse, le système nerveux central et les ganglions sont aussi décrites, même avec l'association chimiothérapie et radiothérapie.

h) Evolution : [211]

Bien que leur pronostic soit réservé, l'évolution des lymphomes épiduraux est dans l'ensemble plus favorable que celle des autres tumeurs malignes épidurales. L'évolution dépend des critères pronostiques habituels des lymphomes non hodgkiniens (âge, type histologique, masse tumorale, stade), mais également de l'état neurologique du malade après le traitement.

CONCLUSION

Les LNH représentent 5 à 10% des nouveaux cas de cancer, le cinquième cancer, mais également la cinquième cause de décès. La localisation extra ganglionnaire est représentée essentiellement par les lymphomes de MALT.

Nous avons rapporté dans la présente étude une série de lymphomes non hodgkinien extra ganglionnaires atypiques par leur localisation et qui nous ont confrontés à divers problèmes diagnostiques et thérapeutiques.

Les lymphomes primitifs cérébraux sont représentés par 3 cas révélés par des signes neurologiques. La neuroimagerie était d'un apport considérable dans ces cas. Le type histologique, exclusivement représenté par le lymphome B a évolué favorablement chez 2 patients et était fatal chez un autre sous poly chimiothérapie basée sur méthotrexate. La localisation conjonctivale était facilement confirmée à l'étude histologique qui a révélé un LNH folliculaire B ayant bien évolué sous rituximab. Les localisations péricardiques et épidurales des LNH primitifs sont rarement rapportées dans la littérature. Leur pronostic est étroitement lié à la précocité du diagnostic. Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques des lymphomes non hodgkiniens des difficultés de prise en charge persistent, notamment dans les localisations atypiques. Une surveillance prolongée et régulière s'impose vue le risque de récurrence.

RESUMES

RESUME

Introduction :

Les lymphomes primitifs extra-ganglionnaires sont des localisations lymphomateuses rares voire exceptionnelles. Les signes révélateurs ne sont pas spécifiques, le diagnostic et la prise en charge peuvent s'avérer difficile.

Patients et méthodes :

Nous avons mené une étude rétrospective observationnelle et descriptive au service de médecine interne du CHU Hassan II durant la période s'étendant de janvier 2009 à décembre 2012. Nous avons consulté le registre des hospitalisations et nous avons répertorié 6 cas de lymphomes primitifs extra-ganglionnaires particuliers par leur localisation et leur prise en charge.

Résultats :

Nous rapportons 6 cas de lymphomes primitifs extra-ganglionnaires dans leurs localisations : cérébrale, cardiaque, épidurale et conjonctivale. Il s'agit de 4 hommes et de 2 femmes âgés en moyenne de 41,3 ans. La présentation clinique dépendait étroitement de la localisation. Les explorations radiologiques étaient évocatrices de l'origine néoplasique dans tous les cas. La confirmation histologique était obtenue chez tous les patients. En se basant sur la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé 2008 , les lymphomes non hodgkiniens B étaient retrouvés dans 5 cas et le lymphome non hodgkinien T dans un seul cas. Le protocole thérapeutique était conduit à la base des données cliniques et histologiques et comprenait une poly chimiothérapie avec ou sans radiothérapie, ou une biothérapie. L'évolution était favorable dans 5 cas et fatale chez un seul cas.

Discussion :

Notre étude met la lumière sur le large spectre des localisations atypiques des lymphomes primitifs extra-ganglionnaires. Le lymphome diffus à grandes cellules B est le type le plus fréquent dans la localisation cérébrale. Son traitement repose essentiellement sur la chimiothérapie combinée ou non à la radiothérapie. Le lymphome primitif de la conjonctive est accessible au diagnostic et s'ouvre sur plusieurs options thérapeutiques. Les localisations péricardiques et épidurales des lymphomes non hodgkiniens primitifs sont rarement rapportées dans la littérature. Leur pronostic est étroitement lié à la précocité du diagnostic.

Conclusion :

Malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques des lymphomes non hodgkiniens, des difficultés de prise en charge persistent, notamment dans les localisations extra -ganglionnaires. Une surveillance prolongée et régulière s'impose vue le risque de récurrence.

ABSTRACT

Introduction:

Primary extra nodal lymphomas are rare or exceptional lymphoma locations. The telltale signs are not specific, diagnosis and management can lead to many difficulties.

Patients and methods:

We conducted a retrospective observational and descriptive study in internal medicine department of the university hospital Hassan II during the period from January 2009 to December 2012. We consulted the register of hospitalizations and we have identified six cases of primary extra nodal lymphomas individual by their location and their management.

Results:

We here report 6 cases of primary extra nodal lymphomas located in brain, heart, conjunctiva and epidural space. There are 4 men and 2 women with a mean age of 41.3 years. The clinical presentation depends mainly on the tumor's location. Radiological investigations were suggestive of neoplastic origin in all cases. Histological confirmation was obtained in all patients. Based on the World Health Organization classification (2008), the Non-Hodgkin's Lymphoma B was found in 5 cases and Non-Hodgkin's Lymphoma T in one case. The treatment protocol was based on both clinical and histological data and included a poly chemotherapy with or without radiotherapy, or biotherapy. The outcome was favorable in 5 cases and fatal in one case.

Discussion:

Our study highlights the wild spectrum of atypical locations of primary extra nodal lymphomas. Diffuse large B-cell lymphoma is the most common type in cerebral localization. Its treatment is based primarily on chemotherapy combined or not with radiotherapy. The primary lymphoma of the conjunctiva is easy to diagnose and is opened to several therapeutic options. Pericardial and epidural locations rarely reported in the literature. Their prognosis is closely linked to early diagnosis.

Conclusion:

Despite diagnostic and therapeutic advances in Non-Hodgkin's Lymphoma, difficulties of management persist, especially in extra nodal locations. Prolonged and regular follow-up is required regarding to the risk of recurrence.

ملخص

مقدمة :

الأورام الليمفاوية الأولية خارج عقدية هي مواقع سرطان لمفاوية نادرة أو استثنائية، علاماتها الكاشفة ليست مميزة، اضافة إلى هذا فإن تشخيصها و معالجاتها قد يكون أمرا صعبا.

المرضى والطرق :

أجرينا دراسة رجعية مع رصد وصفي في مصلحة الطب الباطني بالمستشفى الجامعي الحسن الثاني خلال الفترة المتراوحة من يناير 2009 الى ديسمبر 2012. طالعنا سجل الاستشفاء وحددنا ست حالات متفردة من خلال مواقع الإصابة وصعوبة الرعاية والتتبع.

نتائج :

دراستنا تصف ستة حالات من الأورام الليمفاوية الأولية خارج عقدية الموضوعة في :
الدماغ، القلب، الملتحمة ومنطقة فوق الجافية. يتعلق الأمر بأربعة رجال و امرأتين عمرهم المتوسط هو 41.3 سنة. الأعراض السريرية تتعلق إلى حد كبير بموقع الورم. أوحى الكشف عن الإشعاعية إلى الأصل الورمي في جميع الحالات بينما تم تأكيد التشخيص لدى جميع المرضى عن طريق التحليل النسيجي .

استنادا إلى تصنيف منظمة الصحة العالمية 2008 وجد الورم الليمفاوي الغير هودجكن (باء) لدى خمس حالات بينما وجد الورم الليمفاوي الغير هودجكن (تاء) لدى حالة واحدة. ارتكز النظام العلاجي أساسا على البيانات السريرية والنسجية واشتمل على علاج كيميائي مع أو بدون علاج إشعاعي أو علاج حيوي. تطور الأحداث كان جيدا عند خمس حالات و مميتا عند حالة واحدة.

مناقشة :

تسلط دراستنا الضوء على طيف واسع من الت موضوعات الشاذة للأورام اللمفاوية الخارج عقدية. السرطان الليمفاوي المنتشر دو الخلايا الكبيرة (باء) هو النوع الأكثر شيوعا في التوطنين الدماغى ويستند علاجه فى المقام الأول على العلاج الكىمىائى المرفق أو لا بالعلاج الإشعاعى. السرطان الليمفاوى الأولى المتوطن فى الملتحمة متاح للتشخيص وينفتح على العديء من الخيارات العلاجية بينما نادرا ما ذكر فى المراجع العلمية التوطن الأولى للورم الليمفاوى الغير هودجكن فى القلب أو موقع فوق الجافية الذى يرتبط تكهنه ارتباطا وثيقا بالتشخيص المبكر.

خلاصة :

على الرغم من التقدماء التشخيصية والعلاجية للأورام اللمفاوية غير هودجكين، الصعوبات التى تواجه الرعاية لا تزال قائمة، خصوصا فى المواقع خارج العقدية. لءى فإن التتبع المنتظم لفترات طويلة يظل ضروريا لرصد حالات عودة المرض.

REFERENCES

- [1] : G.SALLES. Les lymphomes malins, hodgkiniens et non hodgkiniens. 2011, page 01.
- [2] : A.DE MASCAREL, G. BELLEANNEE, M. PARRENS, Lymphomes extra ganglionnaires Ann. Pathol. 1998, 18, n°4, pages 277-297
- [3] FREMAN C, BERG JW, CUTLER SJ. Occurrence and prognosis of extranodal lymphomas. Cancer 1972; 29: 252-60.
- [4] The non-Hodgkin's lymphoma pathological classification project. National Cancer Institute sponsored study of classification of non-Hodgkin's lymphomas: summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer 1982; 49:2112-35.
- [5] LENNERT K, FELLER AC. Non-Hodgkin's lymphomas, 2nd edn (based on the Updated Kiel Classification). Berlin: Springer-Verlag, 1990.
- [6] MUSSHOF K. Klinische stadieneinteilung der nicht-Hodgkin-lymphome. Strahlentherapie 1977 ; 153 : 218-21.
- [7] ISAACSON PG, WRIGHT DH. Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B cell lymphoma. Cancer 1983 ; 52 : 1410-16
- [8] ISAACSON PG, WRIGHT DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa-associated lymphoid tissue. Cancer 1984 ; 53 : 2515-24.
- [9] - J-Pierre Dadoune et al. Histologie.
- [10] - Potet F et al. Collection d'histopathologie (Masson) 1987 ; 288-289 ; 295-302
- [11] G. Russano, C.Laurant, L.Lamant, G. Delsot, P. Brousset, et al. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. EMC 2009(Elsevier Masson SAS) 13-013-A-20

- [12]- Potet F et al. Histopathologie du tube digestif collection d'histopathologie (Masson) 1987 ;288-289 ; 295-302
- [13]- McBride K.M., Gazumyan A., Woo E.M., Schwickert T.A., Chait B.T., Nussenzweig M.C. Regulation of class switch recombination and somatic mutation by AID phosphorylation J. Exp. Med. 2008 ; 205 : 2585-2594.
- [14]- R. Gressin et al. Diagnosis and nosology of malignant lymphomas among haematological diseases EMC(Elsevier Masson SAS, Paris). Médecine Nucléaire 33 (2009) 482–485
- [15]- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press, 2001.
- [16]- Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting – Airlie House, Virginia, November 1997. J Clin Oncol 1999; 17(12): 3835–49.
- [17]- d'Amore F, Christensen BE, Brincker H, et al. Clinicopathological features and prognostic factors in extranodal non-Hodgkin lymphomas. Danish LYFO Study Group. Eur J Cancer 1991; 27(10):1201–8.
- [18]- Kukreti V, Petersen P, Pintilie M, et al. Extranodal follicular lymphoma – a retrospective review and comparison with localized nodal follicular lymphoma. Blood 2004; 104(11): 1375.
- [19]- Newton R, Ferlay J, Beral V, Devesa S. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: comparison of nodal and extra-nodal sites. Int J Cancer 1997; 72: 923–30.
- [20]- Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 1: gas- trointestinal, cutaneous and genitourinary lymphomas. Ann Oncol 1997; 8(8): 727–37.

- [21]- Zucca E, Roggero E, Bertoni F, Conconi A, Cavalli F. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphomas. Part 2: head and neck, central nervous system and other less common sites. *Ann Oncol* 1999; 10(9): 1023–33.
- [22]- Krol AD, le Cessie S, Snijder S, et al. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma (NHL): the impact of alternative definitions tested in the Comprehensive Cancer Centre West population-based NHL registry. *Ann Oncol* 2003; 14(1): 131–9.
- [23]- Registre des Cancers de RABAT, Incidence des cancers à Rabat, année 2005, édition 2009.
- [24]- Registre des Cancers de la Région du Grand Casablanca (RCRC)
- [25]- Anderson JR, Armitage JO, Weisenburger DD, on behalf of the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Epidemiology of the non-Hodgkin's lymphomas: distributions of the major subtypes differ by geographic locations. *Ann Oncol* 1998; 9: 717–20.
- [26]- Curado MP, Edwards B, Shin HR, et al., eds. Cancer Incidence in Five Continents, Volume IX. IARC Scientific Publications No. 160. Lyon: IARC Press, France.
- [27]- Temmim L, Baker H, Amanguno H, Madda JP, Sinowatz F. Clinicopathological features of extranodal lymphomas: Kuwait experience. *Oncology* 2004; 67: 382–9.
- [28]- Shome DK, George SM, Al-Hilli F, Satir AA. Spectrum of malignant lymphomas in Bahrain. Leitmotif of a regional pattern. *Saudi Med J* 2004; 25: 164–7.
- [29]- Doglioni C, Wotherspoon AC, Moschini A, de Boni M, Isaacson PG. High incidence of primary gastric lymphoma in northeastern Italy. *Lancet* 1992; 339(8797): 834–5.
- [30]- Howell WM, Leung ST, Jones DB, et al. HLA-DRB, -DQA and -DQB polymorphism in celiac disease and enteropathy-associated T-cell lymphoma. Common features and additional risk factors for malignancy. *Hum Immunol* 1995; 43: 29–37.

- [31]- Ng SB, Lai KW, Murugaya S, et al. Nasal-type extranodal natural killer/T-cell lymphomas: a clinicopathologic and genotypic study of 42 cases in Singapore. *Mod Pathol* 2004; 17(9): 1097–107.
- [32]- Aozasa K, Yang WJ, Lee YB, et al. Lethal midline granuloma in Seoul (Korea) and Shanghai (China). *Int J Cancer* 1992; 52(4): 673–4.
- [33]- Cartwright R, Brincker H, Carli PM, et al. The rise in incidence of lymphomas in Europe 1985–1992. *Eur J Cancer* 1999; 35: 627–33.
- [34]- Zheng T, Mayne ST, Boyle P, et al. Epidemiology of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut. 1935–1988. *Cancer* 1992; 70: 840–9.
- [35]- Ries LAG, Eisner MP, Kosary CL, et al, eds. SEER cancer statistics review, 1973–1999. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2002;
- [36]- Sandin S, Hjalgrim H, Glimelius B, et al. Incidence of non-Hodgkin's lymphoma in Sweden, Denmark, and Finland from 1960 through 2003: an epidemic that was. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15(7): 1295–300.
- [37]- Devesa SS, Fears T. Non-Hodgkin's lymphoma time trends: United States and international data. *Cancer Res* 1992; 52(Suppl): 5432S–440S.
- [38]- Krogh-Jensen M, d'Amore F, Jensen MK, et al. Incidence, clinico-pathological features and outcome of primary central nervous system lymphomas. *Ann Oncol* 1994; 5: 349–54.
- [39]- d'Amore F, Mortensen LS. Incidence trends for non-Hodgkin's Lymphomas (NHL) in Western Denmark over the last two decades. *Ann Oncol* 2002; 13(Suppl): 20.
- [40]- Deleeuw RJ, Zettl A, Klinker E, et al. Whole-genome analysis and HLA genotyping of enteropathy-type T-cell lymphoma reveals 2 distinct lymphoma subtypes. *Gastroenterology* 2007; 132: 1902–11.

- [41]- Merhi M, Raynal H, Cahuzac E, Vinson F, Cravedi JP, Gamet-Payrastre L. Occupational exposure to pesticides and risk of hematopoietic cancers: meta-analysis of case-control studies. *Cancer Causes Control* 2007 Dec;18(10):1209-26
- [42]- F. Drouet, X. Cahub, Y. Pointreauc, F. Denisd, M.-A. Mahéa et all. Lymphomes malins non hodgkiniens. EMC (Elsevier Masson). *Cancer /radiothérapie* 14 suppl.1 (2010)S210-S229.
- [43]- Ekström-Smedby K. Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma- a review. *Acta Oncol* 2006;45:258-71.
- [44]- Freedman, A.S.Nadler, L.M.(2000) Non-Hodgkin's lymphoma. In Bast, R.C., Kufe, D.W., Pollock, R.E., Weichselbaum, R.R., Holland, J.F. & Frei, E. (eds.) *Cancer Medicine V*. B.C. Decker, Inc., Hamilton, London. pp 2034-2058.
- [45]- Extranodal Lymphomas - Pathology and Management, 2008 14, 15, 16, 17, 18.
- [46]- Diebold J. La classification des lymphomes malins. Propositions internationales par l'OMS. *Ann Pathol* 1998 ; 18 : 361-8
- [47]- Lennert K. conceptual basis of the classification of malignant lymphomas. *Med J Kagoshima Univ* 1995 ; 47 (suppl2) ; 7-31
- [48]- Zuckerberg LR. Medeiros LJ. Ferrry JA. Harris NL. Diffuse low grade B-cell lymphomas: four clinically distinct subtypes defined by a combination of morphologic and immunophenotypic features. *Am J Clin Pathol* 1993;100:373-85
- [49] G. Russano, C.Laurant, L.Lamant, G. Delsot, P. Brousset, et al. Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens. EMC 2009(Elsevier Masson SAS) 13-013-A-20
- [50]- Stansfeld AG. Diebold J. Kapancy Y. Kezekyi G. Lennert K. Mioduszezwska O. Updated kiel classification for lymphoma. *Lancet* 1988;i; 292-3 and 603

- [51]- Georges Delsol Classification OMS 2008 des lymphomes Annales de pathologie (2008) 28S, S20—S24
- [52] Shipp MA, Harrington DP, Anderson J et al. Development of a predictive model for aggressive lymphomas: the international NHL Prognostic Factors Project Proc Am Soc Clin Oncol 1992 ; [abstract] 11 : 319
- [53] The International Non Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. N Engl J Med 1993 ; 329 : 987-994
- [54] Dreyfus B. L'hématologie. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1992
- [55] 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.
- [56] Lister TA, Crowther D, Sutcliffe SB, Glatstein E, Canellos GP, Young RC, et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Cotswolds meeting. J Clin Oncol 1989;7:1630-6.
- [57] Sehn LH, Berry B, Chhanabhai M, Fitzgerald C, Gill K, Hoskins P, et al. The revised International Prognostic Index (R-IPI) is a better predictor of outcome than the standard IPI for patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. Blood 2007;109:1857-61.
- [58] Solal-Celigny P, Roy P, Colombat P, White J, Armitage JO, Arranz - Saez R, et al. Follicular lymphoma international prognostic index. Blood 2004;104:1258-65.
- [59] Geisler CH, Kolstad A, Laurell A, Raty R, Jerkeman M, Eriksson M, et al. The Mantle Cell Lymphoma International Prognostic Index (MIPI) is superior to the International Prognostic Index (IPI) in predicting survival following intensive first-line immuno- chemotherapy and autologous stem cell transplantation (ASCT). Blood 2010;115:1530-3.

- [60] Maes B, De Wolf-Peeters C. Marginal zone cell lymphoma--an update on recent advances. *Histopathology* 2002;40:117-26.
- [61] Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, et al. A revised European-American Classification of lymphoid neoplasms. A proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood* 1994; 84:1361-92.
- [62] Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman J. World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC Press; 2001.
- [63] Berger F. The different entities and diagnostic problems. Educational Program of the European Hematology Association meeting. 2000.
- [64] Nathwani BN, Anderson JR, Armitage JO, Cavalli F, Diebold J, Drachenberg MR, et al. Marginal zone B-cell lymphoma: a clinical comparison of nodal and mucosa-associated lymphoid tissue types. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *J Clin Oncol* 1999;17:2486-92.
- [65] Oscier D, Owen R, Johnson S. Splenic marginal zone lymphoma. *Blood Rev* 2005;19:39-51.
- [66] Thieblemont C, Felman P, Berger F, Dumontet C, Arnaud P, Hequet O, et al. Treatment of splenic marginal zone B-cell lymphoma: an analysis of 81 patients. *Clin Lymphoma* 2002;3:41-7.
- [67] Depowski PL, Dunn H, Purdy S, Ross JS, Nazeer T. Splenic marginal zone lymphoma: a case report and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:214-6.
- [68] Farinha P, Gascoyne R. *Helicobacter pylori* and MALT lymphoma. *Gastroenterology* 2005;128:1579-605.
- [69] Cerroni L, Zochling N, Putz B, Kerl H. Infection by *Borrelia burgdorferi* and cutaneous B-cell lymphoma. *J Cutan Pathol* 1997;24: 457-61.

- [70] Lecuit M, Abachin E, Martin A. Immunoproliferative small intestinal disease associated with *Campylobacter jejuni*. *N Engl J Med* 2004;350: 239-48.
- [71] Ferreri A, Guidoboni M, Ponzoni M. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:586-94.
- [72] Arcaini L, Burcheri S, Rossi A, Paulli M, Bruno R, Passamonti F, et al. Prevalence of HCV infection in nongastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Ann Oncol* 2007;18:346-50.
- [73] Arcaini L, Paulli M, Boveri E. Splenic and nodal marginal zone lymphomas are indolent disorders at high hepatitis C virus seroprevalence with distinct presenting features but similar morphologic and phenotypic profiles. *Cancer* 2004;100:107-15.
- [74] Suarez F, Lortholary O, Hermine O, Lecuit M. Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: a model of antigen- driven lymphoproliferation. *Blood* 2006;107:3034-44.
- [75] Pinotti G, Zucca E, Roggero E. Clinical features, treatment and outcome in a series of 93 patients with low-grade gastric MALT lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1997;26:527-37.
- [76] Thieblemont C, Bastion Y, Berger F. Mucosa-associated lymphoid tissue gastrointestinal and nongastrointestinal lymphoma behavior: analysis of 108 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1624-30.
- [77] Zucca E, Conconi A, Pedrinis E. Nongastric marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. *Blood* 2003;101: 2489-95.
- [78] Thieblemont C, Berger F, Dumontet C. Mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma is a disseminated disease in one third of 158 patients analyzed. *Blood* 2000;95:802-6.

- [79] Copie-Bergman C, Gaulard P, Lavergne-Slove A, Brousse N, Fléjou JF, Dordonne K, et al. Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut* 2003;52: 1656.
- [80] Wotherspoon A, Doglioni C, Diss T. Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1993;342: 575-7.
- [81] Wundisch T, Thiede C, Morgner A. Long-term follow-up of gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication. *J Clin Oncol* 2005;23:8018-24.
- [82] Roggero E, Zucca E, Mainetti C. Eradication of *Borrelia burgdorferi* infection in primary marginal zone B-cell lymphoma of the skin. *Hum Pathol* 2000;31:263-8.
- [83] Schechter N, Portlock C, Yahalom J. Treatment of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma of the stomach with radiation alone. *J Clin Oncol* 1998;16:1916-21.
- [84] Tsang RW, Gospodarowicz MK, Pintilie M, Bezjak A, Wells W, Hodgson DC, et al. Stage I and II MALT lymphoma: results of treatment with radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;50:1258-64.
- [85] Hammel P, Haioun C, Chaumette M. Efficacy of single-agent chemotherapy in low-grade B-cell mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with prominent gastric expression. *J Clin Oncol* 1995;13: 2524-9.
- [86] Conconi A, Martinelli G, Thiéblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003;102:2741-5.
- [87] Martinelli G, Laszlo D, Ferreri A. Clinical activity of rituximab in gastric marginal zone non-Hodgkin's lymphoma resistant to or not eligible for anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Clin Oncol* 2005;23: 1979-83.

[88] Radaszkiewicz T, Dragosics B, Bauer P. Gastrointestinal malignant lymphomas of the mucosa-associated lymphoid tissue: factors relevant to prognosis. *Gastroenterology* 1992;102:1628-38.

[89] Montalban C, Castrillo J, Abaira V. Gastric B-cell mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. Clinicopathological study and evaluation of the prognostic factors in 143 patients. *Ann Oncol* 1995; 6:355-62.

[90] Levy M, Copie-Bergman C, Gameiro C. Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:5061-6.

[91] Liu H, Ruskon-Fourmestraux A, Lavergne-Slove A. Resistance of t(11;18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *Lancet* 2001;357:

[92].Central Brain Tumor Registry of the United States.Primary brain tumors in the United States 1995–1999. Chicago, Ill: CBTRUS, 2002–2003.

[93].Eby NL, Grufferman S, Flannelly CM, et al.Increasing incidence of primary brain lymphoma in the US. *Cancer* 1988; 62(11): 2461–5.

[94].Cote TR, Manns A, Hardy CR, Yellin FJ, Hartge P. Epidemiology of brain lymphoma among people with or without acquired immunodeficiency syndrome. AIDS/Cancer Study Group. *J Natl CancerInst* 1996; 88(10): 675–9.

[95].Kasamon YL, Ambinder RF. AIDS-related primarycentral nervous system lymphoma. *Hematol OncolClin North Am* 2005; 19(4): 665–87, vi–vii.

[96] Kadan-Lottick NS, Skluzacek MC, Gurney JG. Decreasing incidence rates of primary central nervous system lymphoma. *Cancer* 2002;95: 193-202.

- [97] Olson JE, Janney CA, Rao RD, Cerhan JR, Kurtin PJ, Schiff D, et al. The continuing increase in the incidence of primary central nervous system non-Hodgkin lymphoma: a surveillance, epidemiology, and end results analysis. *Cancer* 2002;95:1504-10.
- [98] Paulus W. Classification, pathogenesis and molecular pathology of primary CNS lymphomas. *J Neurooncol* 1999;43:203-8.
- [99] Camilleri-Broet S, Martin A, Moreau A, Angonin R, Henin D, Gontier MF, et al. Primary central nervous system lymphomas in 72 immunocompetent patients: pathologic findings and clinical correlations. Groupe Ouest Est d'Étude des Leucémies et Autres Maladies du Sang (GOELAMS). *Am J Clin Pathol* 1998;110:607-12.
- [100] Jaffe ES, Harris NL, Vardiman JW, Stein H. Pathology and genetics: neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues. In: Kleihues P, Sobin L, editors. *World Health Organization Classification of Tumours*. Lyon: IARC Press; 2001.
- [101] Villegas E, Villa S, Lopez-Guillermo A, Petit J, Ribalta T, Graus F. Primary central nervous system lymphoma of T-cell origin: description of two cases and review of the literature. *J Neurooncol* 1997;34:157-61.
- [102] Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Ann Intern Med* 1993;119:1093-104.
- [103] Paulus W, Jellinger K, Morgello S, Deckert-Schlüter M. Malignant lymphomas. In: Kleihues P, Cavenne WK, editors. *Pathology and genetics, tumours of the nervous system*. Lyon: IARC press; 2000. p. 198-203.
- [104] Bataille B, Delwail V, Menet E, Vandermarcq P, Ingrand P, Wager M, et al. Primary intracerebral malignant lymphoma: report of 248 cases. *J Neurosurg* 2000;92:261-6.
- [105] Monjour A, Poisson M, Kujas M, Delattre JY. Lymphome malins non hodgkiniens primitifs du système nerveux central. *Rev Neurol* 1992; 148:589-600.

- [106] O'Neill BP, Illig JJ. Primary central nervous system lymphoma. *Mayo Clin Proc* 1989;64:1005-20.
- [107] 7.Kasamon YL, Ambinder RF. AIDS-related primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(4): 665–87, vi–vii.
- [108] Coulon A, Lafitte F, Hoang-Xuan K, Martin-Duverneuil N, Mokhtari K, Blustajn J, et al. Radiographic findings in 37 cases of primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Eur Radiol* 2002;12: 329-40.
- [109] Canaple S, Rosa A, Deramond H, Desablens B, Legars D. Données clinico-radiologiques de 48 cas de lymphomes cérébraux primitifs immunocompétents. *Rev Neurol* 1996;152:528-35.
- [110] Pirotte B, Levivier M, Goldman S, Brucher JM, Brotchi J, Hildebrand J. Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature. *J Neurooncol* 1997; 32:63-9.
- [111] .Kuker W, Nagele T, Korfel A, et al. Primary central nervous system lymphomas (PCNSL): MRI features at presentation in 100 patients. *J Neurooncol* 2005; 72(2): 169–77.
- [112] .Balmaceda C, Gaynor JJ, Sun M, Gluck JT, DeAngelis LM. Leptomeningeal tumor in primary central nervous system lymphoma: recognition, significance, and implications. *Ann Neurol* 1995; 38(2): 202–9.
- [113] .Fitzsimmons A, Upchurch K, Batchelor T. Clinical features and diagnosis of primary central nervous system lymphoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2005; 19(4): 689–703, vii.
- [114] .Ferrerri AJ, Reni M, Zoldan MC, Terreni MR, Villa E. Importance of complete staging in non-Hodgkin's lymphoma presenting as a cerebral mass lesion. *Cancer* 1996; 77(5): 827–33.

- [115] .O'Neill BP, Dinapoli RP, Kurtin PJ, Habermann TM Occult systemic non-Hodgkin's lymphoma (NHL) in patients initially diagnosed as primary central nervous system lymphoma (PCNSL): how much staging is enough? *J Neurooncol* 1995; 25(1): 67–71.
- [116] .Merle-Beral H, Davi F, Cassoux N, et al. Biological diagnosis of primary intraocular lymphoma. *Br J Haematol* 2004; 124(4): 469–73.
- [117].Abrey LE, Ben-Porat L, Panageas KS, et al. Primary central nervous system lymphoma: the Memorial Sloan-Kettering Cancer Center prognostic model. *J Clin Oncol* 2006; 24(36): 5711–15.
- [118].Braaten KM, Betensky RA, de Leval L, et al. BCL-6 expression predicts improved survival in patients with primary central nervous system lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9(3): 1063–9.
- [119] Davies KG, Cole GC, Weeks RD. Twenty-year survival following excision of primary CNS lymphoma without radiation therapy: case report. *Br J Neurosurg* 1994;8:487-91.
- [120] De Angelis L. Current management of primary central nervous system lymphoma. *Oncology* 1995;9:63-78.
- [121] Reni M, Ferreri AJ, Garancini MP, Villa E. Therapeutic management of primary central nervous system lymphoma in immunocompetent patients: results of a critical review of the literature. *Ann Oncol* 1997; 8:227-34.
- [122] Weller M. Glucocorticoid treatment of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999;43:237-9.
- [123] Pirotte B, Levivier M, Goldman S, Brucher JM, Brotchi J, Hildebrand J. Glucocorticoid-induced long-term remission in primary cerebral lymphoma: case report and review of the literature.*J Neurooncol* 1997;

- [124] Schultz C, Scott C, Sherman W, Donahue B, Fields J, Murray K, et al. Pre-irradiation chemotherapy with Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and Dexamethasone (CHOD) for PCNSL: initial report of radiation therapy oncology group (RTOG) protocol 88-06. *J Clin Oncol* 1996;14:556-64.
- [125] Nelson DF. Radiotherapy in the treatment of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999;43:241-7.
- [126] Lachance DH, Brizel DM, Gockerman JP, Halperin EC, Burger PC, Boyko OB, et al. Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) for primary central nervous system lymphoma (PCNSL): Short duration response, multifocal intracerebral recurrence preceding radiotherapy. *Neurology* 1992;42:343.
- [127] Chamberlain MC, Levin VA. Primary central nervous system lymphoma: a role for adjuvant chemotherapy. *J Neurooncol* 1992;14: 271-5.
- [128] Nelson DF, Martz K, Bonner H, Nelson JS, Newall J, Kerman HD, et al. Non-Hodgkin's lymphoma of the brain: can high-dose, large volume radiation therapy improve survival? Report on a prospective trial by the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG): RTOG 8315. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992;23:9-17.
- [129] O'Brien P, Roos D, Pratt G, Liew K, Barton M, Poulsen M, et al. Phase II multicenter study of brief single-agent methotrexate followed by irradiation in primary CNS lymphoma. *J Clin Oncol* 2000;18: 519-26.
- [130] De Angelis LM, Seiferheld W, Schold SC, Fisher B, Schultz CJ. Combination chemotherapy and radiotherapy for primary central nervous system lymphoma: radiation therapy oncology group study 93-10. *J Clin Oncol* 2002;20:4643-8.
- [131] Poortmans PM, Kluin-Nelemans HC, Haaxma-Reiche H, Van't Veer M, Hansen M, Soubeyran P, et al. High-dose methotrexate-based chemotherapy followed by consolidating radiotherapy in non-AIDS- related primary central nervous system lymphoma: European Organization for Research and Treatment of Cancer Lymphoma Group Phase II Trial 20962. *J Clin Oncol* 2003;21:4483-8.

- [132] Desablens B, François S, Rodier JM, Le Mevel A, Delwail V, Sensebe L, et al. Prognostic factors in HIV negative primary CNS NHL. Analysis from 135 patients treated by the LCP88 trial. *Blood* 1997; 90(suppl1):587.
- [133] Abrey LE, De Angelis L, Yahalom J. Long term survival in primary central nervous system lymphoma. *J Clin Oncol* 1998;16:859-63.
- [134] Desablens B, Gardembas M, Haie-Meder C. Primary CNS lymphoma. Long-term results of the GOELAMS LCP88 trial with focus on neurological complications among 152 patients. *Ann Oncol* 1999; 10(suppl3):14
- [135] Bessell EM, Lopez-Guillermo A, Villa S, Verger E, Nomdedeu B, Petit J, et al. Importance of radiotherapy in the outcome of patients with primary CNS lymphoma: an analysis of the CHOD/BVAM regimen followed by two different radiotherapy treatments. *J Clin Oncol* 2002; 20:231-6.
- [136] Schlegel U, Pels H, Oehring R, Blümcke I. Neurologic sequelae of treatment of primary CNS lymphoma. *J Neurooncol* 1999;43: 277-86.
- [137] Correa DD, DeAngelis LM, Shi W, Thaler H, Glass A, Abrey LE. Cognitive functions in survivors of primary central nervous system lymphoma. *Neurology* 2004;62:548-55.
- [138] Lai R, Abrey LE, Rosenblum MK, DeAngelis LM. Treatment-induced leukoencephalopathy in primary CNS lymphoma: a clinical and autopsy study. *Neurology* 2004;62:451-6.
- [139] O'Neill BP. Neurocognitive outcomes in primary CNS lymphoma(PCNSL). *Neurology* 2004;62:532-3.
- [140] Khan RB, Shi W, Thaler HT, DeAngelis LM, Abrey LE. Is intrathecal methotrexate necessary in the treatment of primary CNS lymphoma? *J Neurooncol* 2002;58:175-8.

[141] McAllister LD, Doolittle ND, Guastadisegni PE, Kraemer DF, Lacy CA, Crossen JR, et al. Cognitive outcomes and long-term follow-up results after enhanced chemotherapy delivery for primary central nervous system lymphoma. *Neurosurgery* 2000;46:51-60.

[142] O'Neill BP, Wang CH, O'Fallon JR, Colgan JD, Earle JD, Krigel RL, et al. Primary central nervous system non-Hodgkin's lymphoma: survival advantages with combined initial therapy? A final report of the north central cancer treatment group (NCCTG) study 86-72-42. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43:559-63.

[143] Guha-Thakurta N, Damek D, Pollack C, Hochberg F. Intravenous methotrexate as initial treatment for primary central nervous system: response to therapy and quality of life patients. *J Neurooncol* 1999;43: 259-68.

[144] Doolittle ND, Miner ME, Hall WA, et al. Safety and efficacy of a multicenter study using intraarterial chemotherapy in conjunction with osmotic opening of the blood-brain barrier for the treatment of patients with malignant brain tumors. *Cancer* 2000; 88(3): 637-47

[145] Abrey LE, Moskowitz CH, Mason WP, et al. Intensive methotrexate and cytarabine followed by high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with newly diagnosed primary CNS lymphoma: an intent-to-treat analysis. *J Clin Oncol* 2003; 21(22): 4151-6.

[146] Ferreri AJ, Reni M, Pasini F, et al. A multicenter study of treatment of primary CNS lymphoma. *Neurology* 2002; 58(10): 1513-20.

[147].Batchelor TT, Kolak G, Ciordia R, Foster CS, Henson JW. High-dose methotrexate for intraocular lymphoma. *Clin Cancer Res* 2003; 9(2): 711-15.

[148].Ferreri AJ, Dell'Oro S, Capello D, et al. Aberrant methylation in the promoter region of the reduced folate carrier gene is a potential mechanism of resistance to methotrexate in primary central nervous system lymphomas. *Br J Haematol* 2004; 126(5):657-64.

- [149].Chamberlain MC, Kormanik PA. AIDS-related central nervous system lymphomas. J Neurooncol 1999; 43(3): 269–76.
- [150].L. Lumbroso-Le Rouic, D. Decaudin, 2007 Elsevier Masson SAS.
- [151] Coupland SE, Krause L, Delecluse HJ, Anagnostopoulos I, Foss HD, Hummel M, et al. Lymphoproliferative lesions of the ocular adnexa. Analysis of 112 cases. Ophthalmology 1998;105:1430-41.
- [152] Shields CL, Shields JA, Carvalho C, Rundle P, Smith AF. Conjunctival lymphoid tumors: clinical analysis of 117 cases and relationship to systemic lymphoma. Ophthalmology 2001;108:979-84.
- [153] Sullivan TJ, Whitehead K, Williamson R, Grimes D, Schlect D, Brown I, et al. Lymphoproliferative disease of the ocular adnexa: a clinical and pathologic study with statistical analysis of 69 patients. Ophthal Plast Reconstr Surg 2005;21:177-88.
- [154] Charlotte F, Doghmi K, Cassoux N, Ye H, Du MQ, Kujas M, et al. Ocular adnexal marginal zone B cell lymphoma: a clinical and pathologic study of 23 cases. Virchows Arch 2006;448: 506-16.
- [155] Meunier J, Lumbroso-Le Rouic L, Vincent-Salomon A, Dendale R, Asselain B, Arnaud P, et al. Ophthalmologic and intraocular non- Hodgkin's lymphoma: a large single centre study of initial characteristics, natural history, and prognostic factors. Hematol Oncol 2004;22:143-58.
- [156] Martinet S, Ozsahin M, Belkacemi Y, Landmann C, Poortmans P, Oehlere C, et al. Outcome and prognostic factors in orbital lymphoma: a Rare Cancer Network study on 90 consecutive patients treated with radiotherapy. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:892-8.
- [157] Coupland SE, Hummel M, Stein H. Ocular adnexal lymphomas: five case presentations and a review of the literature. Surv Ophthalmol 2002; 47:470-90.

- [158] Valvassori GE, Sabnis SS, Mafee RF, Brown MS, Putterman A. Imaging of orbital lymphoproliferative disorders. *Radiol Clin North Am* 1999;37:135-50.
- [159] Akansel G, Hendrix L, Erickson BA, Demirci A, Papke A, Arslan A, et al. MRI patterns in orbital malignant lymphoma and atypical lymphocytic infiltrates. *Eur J Radiol* 2005;53:175-81.
- [160] Cabanis E, Iba-Zizen M, Effenterre RV. Maladies et désordres lymphoprolifératifs. In: Cabanis E, Bourgeois H, Iba-Zizen M, editors *L'imagerie en ophtalmologie*. Paris: Masson; 1996. p. 568-72.
- [161] Wade K, White V, Rootman J, Vangeeravong S, Lapointe J. Lésions lymphoprolifératives et leucémies. In: *Pathologie orbitopalpébrale*. Paris: Masson; 1998. p. 481-7.
- [162] Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, Flandrin G, Muller-Hermelink HK, Vardiman J, et al. World Health Organization classification of neoplastic diseases of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the Clinical Advisory Committee meeting -Airlie House, Virginia, November 1997. *J Clin Oncol* 1999;17:3835-49.
- [163] Looi A, Gascoyne RD, Chhanabhai M, Connors JM, Rootman J, White VA. Mantle cell lymphoma in the ocular adnexal region. *Ophthalmology* 2005;112:114-9.
- [164] Coupland SE, Hummel M, Stein H. Ocular adnexal lymphomas: five case presentations and a review of the literature. *Surv Ophthalmol* 2002; 47:470-90.
- [165] Johnson TE, Tse DT, Byrne Jr. GE, RestrepoA, Whitcomb CC, Voigt W, et al. Ocular-adnexal lymphoid tumors: a clinicopathologic and molecular genetic study of 77 patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1999;15:171-9.
- [166] Chen PM, Chiou TJ, Yu IT, Fan FS, Chu CJ, Kao SC, et al. Molecular analysis of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma of ocular adnexa. *Leuk Lymphoma* 2001;42:207-14.

- [167] Streubel B, Vinatzer U, Lamprecht A, Raderer M, Chott AT. (3;14)(p14.1;q32) involving IGH and FOXP1 is a novel recurrent chromosomal aberration in MALT lymphoma. *Leukemia* 2005;19: 652-8.
- [168] Ferreri AJ, Guidoboni M, Ponzoni M, De Conciliis C, Dell'Oro S, Fleischhauer K, et al. Evidence for an association between *Chlamydia psittaci* and ocular adnexal lymphomas. *J Natl Cancer Inst* 2004;96: 586-94.
- [169] Chanudet E, Zhou Y, Bacon CM, Wotherspoon AC, Muller-Hermelink HK, Adam P, et al. *Chlamydia psittaci* is variably associated with ocular adnexal MALT lymphoma in different geographical regions. *J Pathol* 2006;209:344-51.
- [170] Karcioğlu ZA, Issa TM. Human papilloma virus in neoplastic and non-neoplastic conditions of the external eye. *Br J Ophthalmol* 1997;81: 595-8.
- [171] Chan CC, Smith JA, Shen DF, Ursea R, LeHoang P, Grossniklaus HE. *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) molecular signature in conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Histol Histopathol* 2004;19:1219-26.
- [172] Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. *Cancer Res* 1971;31:1860-1.
- [173] White WL, Ferry JA, Harris NL, Grove Jr. AS. Ocular adnexal lymphoma. A clinicopathologic study with identification of lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Ophthalmology* 1995;102: 1994-2006.
- [174] Uno T, Isobe K, Shikama N, Nishikawa A, Oguchi M, Ueno N, et al. Radiotherapy for extranodal, marginal zone, B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue originating in the ocular adnexa: a multiinstitutional, retrospective review of 50 patients. *Cancer* 2003;98:865-71.
- [175] Le QT, Eulau SM, George TI, Hildebrand R, Warnke RA, Donaldson SS, et al. Primary radiotherapy for localized orbital MALT lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:657-63.

- [176] Liao SL, Kao SC, Hou PK, Chen MS. Results of radiotherapy for orbital and adnexal lymphoma. *Orbit* 2002;21:117-23.
- [177] Hasegawa M, Kojima M, Shioya M, Tamaki Y, Saitoh J, Sakurai H, et al. Treatment results of radiotherapy for malignant lymphoma of the orbit and histopathologic review according to the WHO classification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:172-6.
- [178] Blasi MA, Gherlinzoni F, Calvisi G, Sasso P, Tani M, Cellini M, et al. Local chemotherapy with interferon-alpha for conjunctival mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: a preliminary report. *Ophthalmology* 2001;108:559-62.
- [179] Raderer M, Jager G, Brugger S, Puspok A, Fiebiger W, Drach J, et al. Rituximab for treatment of advanced extranodal marginal zone B cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Oncology* 2003;65:306-10.
- [180] Conconi A, Martinelli G, Thieblemont C, Ferreri AJ, Devizzi L, Peccatori F, et al. Clinical activity of rituximab in extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood* 2003;102: 2741-5.
- [181] Zinzani PL, Alinari L, Stefoni V, Loffredo A, Pichierri P, Polito E. Rituximab in primary conjunctiva lymphoma. *Leuk Re* 2005;29: 107-8.
- [182] Nuckel H, Meller D, Steuhl KP, Duhrsen U. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in relapsed MALT lymphoma of the conjunctiva. *Eur J Haematol* 2004;73:258-62.
- [183] Matsuo T, Yoshino T. Long-term follow-up results of observation or radiation for conjunctival malignant lymphoma. *Ophthalmology* 2004; 111:1233-7.
- [184] Ferreri AJ, Ponzoni M, Guidoboni M, De Conciliis C, Resti AG, Mazzi B, et al. Regression of ocular adnexal lymphoma after *Chlamydia psittaci* -eradicating antibiotic therapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:5067-73.

- [185] Abramson DH, Rollins I, Coleman M. Periocular mucosa-associated lymphoid/low grade lymphomas: treatment with antibiotics. *Am J Ophthalmol* 2005;140:729-30.
- [186] Sarjeant JM, Butany J, Cusimano RJ. Cancer of the heart: epidemiology and management of primary neoplasms and metastases. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:407—21.
- [187] Anghel G, Zoli V, Petti N, Remotti D, Feccia M, Pino P, et al. Primary cardiac lymphoma: report of two cases occurring in immunocompetent subjects. *Leuk Lymphoma* 2004;45:781—8.
- [188] Burke A, Virmani R. Tumours and tumour-like conditions of the heart. In: Silver MD, Gotlib AG, Schoen FJ, editors. *Cardio-vascular pathology*. New York: Churchill Livingstone; 2001. p. 583—605.
- [189] ANA TERESATIMÓTEO et al. Linfoma com Apresentação Clínica de Tumor Primitivo do Pericárdio. *Rev Port Cardiol* 2003; 22 (11) : 1385-1391
- [190] Cornily JC, Pennec PY, Castellant P et al. Cardiac tamponade in medical patients: a 10-year follow-up survey. *Cardio-logy* 2008;111:197-201.
- [191] Leo E. Weijs et al. Pericardial involvement in a non-Hodgkin lymphoma patient: coregistered FDG-PET and CT imaging. doi:10.1093/eurheartj/ehm218.
- [192] Serkan Çay et al. Massive pericardial effusion as the primary manifestation of high-grade malignant lymphoma. *Arch Turk Soc Cardiol* 2009;37(8):578-579
- [193] Ceresoli GL, Ferreri AJ, Bucci E, et al. Primary cardiac lymphoma in immunocompetent patients: diagnostic and therapeutic management. *Cancer* 1997; 80: 1497–506.
- [194] Rolla G, Bertero MT, Pastena G, et al. Primary lymphoma of the heart. A case report and review of the literature. *Leuk Res* 2002; 26: 117–20.

- [195] Monnard V, Sun A, Epelbaum R, Poortmans P, Miller RC, Verschueren T, et al. Primary spinal epidural lymphoma: Patients' profile, outcome, and prognostic factors: A multicenter rare cancer network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:817-23.
- [196] Epelbaum R, Haim N, Ben-Shahar M, Ben Arie Y, Feinsod M, Cohen Y. Non-Hodgkin's lymphoma presenting with spinal epidural involvement. *Cancer* 1986 ;58 : 2120-4.
- [197] Petit B, Roche I, Paraf F, Jaccard A, Boncoeur MP, Moreau JJ et al. Lymphomes non hodgkiniens épiduraux révélés par une compression médullaire. *Ann Pathol* 2001 ; 21 : 123-128.
- [198] Constans JP, De Divitiis E, Donzelli R, Spaziant R, Me- der JF, Haye C. Spinal metastases with neurological manifestations. *J Neurosurg* 1983 ; 59 : 111-8.
- [199] Dahlin D. C. Bone Tumors: general aspects and data *Joint Surg.*, 1985, 67-A, 375-382.
- [200] Schwechheimer K, Hashemian A, Ott G, Müller-Her-melink HK. Primary spinal manifestation of malignant lymphoma. *Histopathology* 1996 ; 29 : 265-9.
- [201] Rodriguez M, Dinapoli RP. Spinal cord compression : with special reference to metastatic epidural tumors. *Mayo Clin Proc* 1980 ; 55 : 442-8.
- [202] Russel DS, Rubistein LJ. Pathology of tumours of the nervous system. Baltimore : William and Wilkins, 1989.
- [203] Friedman M., Kim T. H., Panahon A. M. Spinal cord 554. compression in malignant lymphoma. *Cancer*, 1976, 37, 25. Tomita T., Galicich J. H., Sundaresan N. Radiation 1485-1491. therapy for spinal epidural metastases with complete
- [204] Lyons MK, O'Neill BP, Kurtin PJ, Marsh WR. Diagnosis and management of primary spinal epidural non-Hodgkin's lymphoma. *Mayo Clin Proc* 1996; 71 : 453-7

- [205] Haddad P., Thael J. F., Kiely J. M., Harrison E. G., Miller R. H. Lymphoma of the spinal extradural space. *Spine*, 1989, 35, 342-350.
- [206] Grant JW, Kaech D, Jones DB. Spinal cord compression at the first presentation of lymphoma. A review of 15 cases. *Histopathology* 1986 ; 10 : 1191-202.
- [207] Schwechheimer K, Hashemian A, Ott G, Müller-Hermelink HK. Primary spinal manifestation of malignant lymphoma. *Histopathology* 1996 ; 29 : 265-9.
- [208] Caulet S, Lesty C, Raphael M, Schoevaert D, Brousset P, Binet JL et al. Comparative quantitative study of Ki-67 antibody staining in 78 B and T cell malignant lymphoma (ML) using two image analyser systems. *Pathol Res Pract* 1992 ; 188 : 490-6.
- [209] Touboul E., Khelif A., Guerin R. A. Tumeurs primitives Harrison E. G., du rachis. Radiothérapie et chimiothérapie. *Neurochirurgie*, 1989, 35, 342-350.
- [210] Monnard V, Sun A, Epelbaum R, Poortmans P, Miller RC, Verschueren T, et al. Primary spinal epidural lymphoma: Patients' profile, outcome, and prognostic factors: A multicenter rare cancer network study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65:817-23.
- [211] Rathmell AJ, Gospodarowicz MK, Sutcliffe SB, Clark RM and the Princess Margaret Hospital Lymphoma Group. Localized extradural lymphoma : survival, relapse pattern and functional outcome. *Radiother Oncol* 1992 ; 24 : 14-20.