كليـــــــة الـطـب
والصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

Année 2017 Thèse N° 47

Lymphomes non hodgkiniens en ORL

à propos de 36 cas

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 24 /04 /2017

PAR

Mlle. Ghita EL GHOUAT

Née Le 15 Juillet 1991 à Marrakech

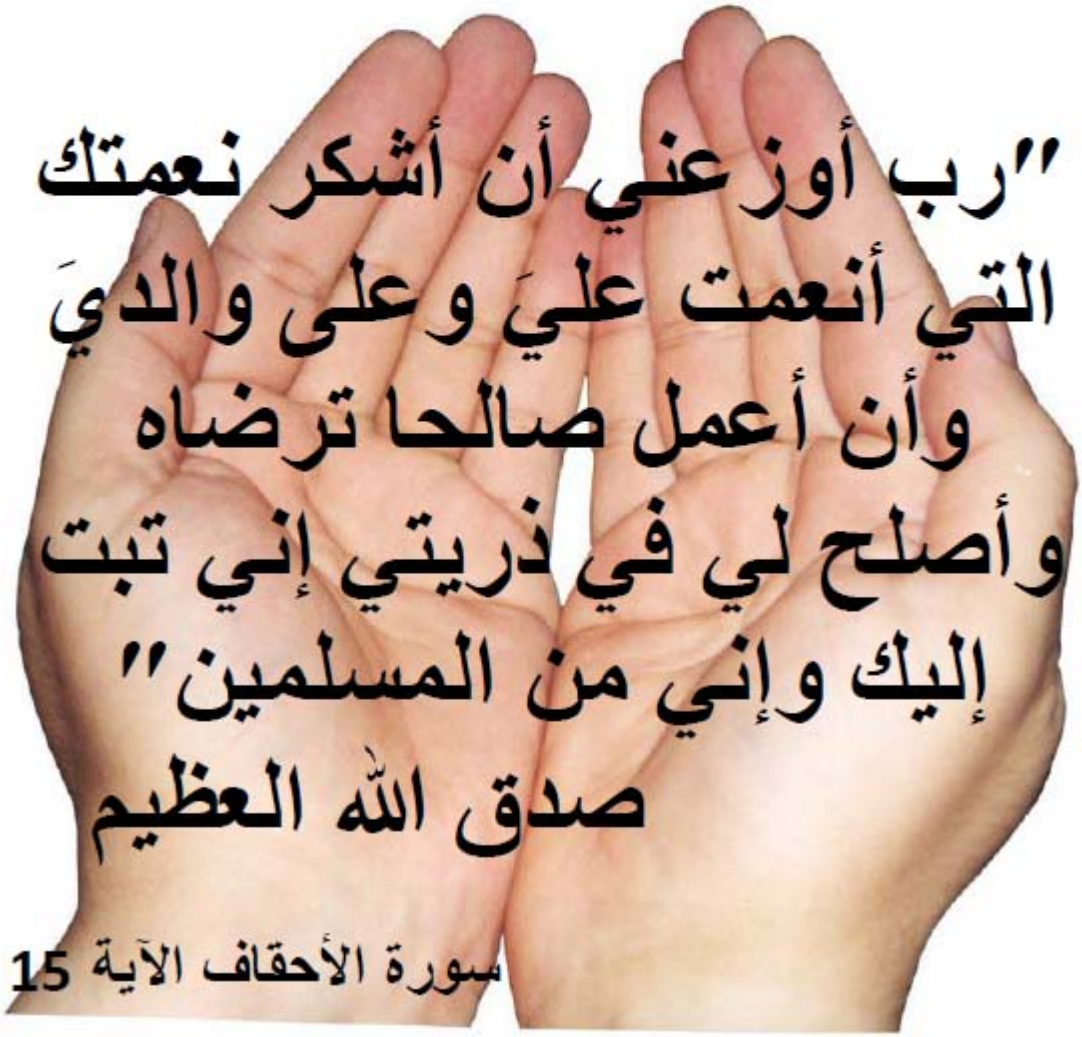
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE

MOTS-CLES

Lymphomes non hodgkiniens _ ORL _ Ganglionnaire _ Extra-ganglionnaire.

JURY

M.	M. ZYANI Professeur de Médecine Interne	PRESIDENT
M.	H. AMMAR Professeur d'Oto-rhino-laryngologie	RAPPORTEUR
Mme.	H. RAIS Professeur agrégé d'Anatomie Pathologie	JUGES
M.	Y. DAROUASSI Professeur agrégé d'Oto-rhino-laryngologie	
M.	M. LAKOUICHMI Professeur agrégé de Maxillo-faciale	



"رب أوزعني أن أشكر نعمتك
التي أنعمت عليَ وعلى والديَ
وأن أعمل صالحا ترضاه
وأصلح لي في ذريتي إني تبت
إليك وإني من المسلمين"
صدق الله العظيم

سورة الأحقاف الآية 15

i

Serment d'hippocrate

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

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dés sa conception.

Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

LISTE DES PROFESSEURS

UNIVERSITE CADI AYYAD
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
MARRAKECH

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI
: Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. Redouane EL FEZZAZI

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

Professeurs de l'enseignement supérieur

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino-laryngologie	FINECH Benasser	Chirurgie – générale
ADMOU Brahim	Immunologie	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KHATOURI Ali	Cardiologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KISSANI Najib	Neurologie
AMAL Said	Dermatologie	KOULALI IDRISSI Khalid	Traumato- orthopédie
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMMAR Haddou	Oto-rhino-laryngologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie -Virologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique

BENELKHAIAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BOUAITY Brahim	Oto-rhino- laryngologie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUGHALEM Mohamed	Anesthésie - réanimation	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Biochimie - chimie	MOUTAJ Redouane	Parasitologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie-réanimation
CHABAA Laila	Biochimie	NIAMANE Radouane	Rhumatologie
CHAKOUR Mohamed	Hématologie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
DAHAMI Zakaria	Urologie	SARF Ismail	Urologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	ZOUHAIR Said	Microbiologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne		

Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anésthésie-réanimation	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	GHOUNDALE Omar	Urologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale

ADALI Imane	Psychiatrie	HADEF Rachid	Immunologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire péripherique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ATMANE El Mehdi	Radiologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie (Neonatologie)
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MOUFID Kamal	Urologie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENJILALI Laila	Médecine interne	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	QACIF Hassan	Médecine interne

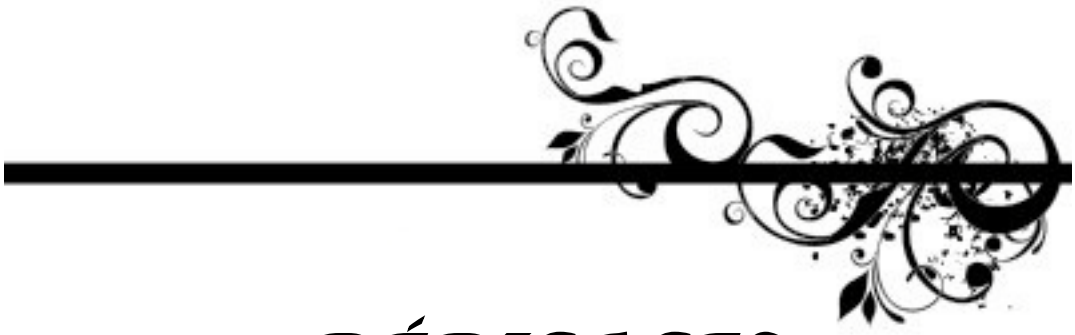
BOURRAHOUAT Aicha	Pédiatrie B	QAMOUSS Youssef	Anésthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
CHAFIK Rachid	Traumato-orthopédie A	RADA Noureddine	Pédiatrie A
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSI SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZYANI Mohammed	Médecine interne
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	RAFIK Redda	Neurologie

Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénéque
ABDOU Abdessamad	Chiru Cardio vasculaire	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	KADDOURI Said	Médecine interne
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

AMINE Abdellah	Cardiologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LALYA Issam	Radiothérapie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BENJELLOUN HARZIMI Amine	Pneumo- phtisiologie	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie (Neonatologie)	MOUNACH Aziza	Rhumatologie
BOUCHAMA Rachid	Chirurgie générale	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
CHETOUI Abdelkhalek	Cardiologie	NASSIM SABAH Taoufik	Chirurgie Réparatrice et Plastique
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	RHARRASSI Isam	Anatomie-patologique
EL HARRECH Youness	Urologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL MEZOUARI El Moustafa	Parasitologie Mycologie	SEBBANI Majda	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	SEDDIKI Rachid	Anesthésie - Réanimation
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
ESSADI Ismail	Oncologie Médicale	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
FAKHRI Anass	Histologie-embyologie cytogénétique	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique

FDIL Naima	Chimie de Coordination Bio-organique	YASSIR Zakaria	Pneumo- phtisiologie
FENNANE Hicham	Chirurgie Thoracique	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
GHAZI Mirieme	Rhumatologie	ZEMRAOUI Nadir	Néphrologie
GHOZLANI Imad	Rhumatologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
Hammoune Nabil	Radiologie	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio-Vasculaire



DÉDICACES

« Soyons reconnaissants aux personnes qui nous donnent du bonheur ; elles sont les charmants jardiniers par qui nos âmes sont fleuries »

Marcel Proust.

Je me dois d'avouer pleinement ma reconnaissance à toutes les personnes qui m'ont soutenue durant mon parcours, qui ont su me hisser vers le haut pour atteindre mon objectif. C'est avec amour, respect et gratitude que

je dédie cette thèse …

Louange à Dieu tout puissant,

qui m'a permis de voir ce jour tant attendu.

A ma très chère mère Soumia Ben El Adel :

A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans, à toi ma mère qui a toujours su être à mon écoute et me comprendre à demi-mot à travers un simple regard, à me réconforter au moment opportun, aucun louange ne saura transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement, et le respect que je porte pour toi, tes sacrifices pour mon bien-être étaient sans limites et le sont encore, tes prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

Pour ton amour, tes conseils, tes nuits de veille, tes immenses sacrifices pour faire de moi ce que je suis, je ne trouve pas les mots si parfaits pour t'exprimer mes remerciements, ma reconnaissance et mon éternelle affection. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves. Maman, tu peux t'en réjouir, ce doctorat est aussi le tien. Puisse Dieu t'accorder santé et longévité afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois

Je t'aime maman !

A mon très cher père Abdessattar El Ghouat :

Tu as été et tu seras toujours un exemple pour moi par tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

Tu m'as appris, le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité. Ta bonté et ta générosité extrême sont sans limites. Tes prières ont été pour moi d'un grand soutien moral tout au long de mes études.

Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel pour les sacrifices que tu as consenti pour mon éducation et mon bien être.

Je souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère avoir été digne de ta confiance.

Puisse Dieu être le témoin de ma profonde reconnaissance, te garder et te procurer santé et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

À mes sœurs, Mouna et Loubna et à mon frére mustapha :

Quoique je dise, je ne saurais exprimer l'amour et la tendresse que j'ai pour vous. Je vous remercie, pour votre support et vos encouragements, et je vous dédie ce travail, pour tous les moments de joie et de taquinerie qu'on a pu partager ensemble.
Puisse DIEU, le tout puissant, vos préserver du mal, vos combler de santé et de bonheur.
Vous êtes la joie de ma vie.

À mes neveux Mohamed Ali et Ghali et mes nièces Yasmine et Soumaya :

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

A ma sœur et meilleur amie Rania :

Merci d'avoir été là à tous les instants. Merci pour les heures de fous rires, de joie, de folie. Nous avons marché toutes les deux à travers les étapes les plus importantes de nos vies, ensemble, et c'est une marche qui j'espère ne s'arrêtera jamais. Je suis honorée de t'avoir dans ma vie et je te souhaite tout le bonheur et le succès que tu mérites.

A ma très chère grand-mère, à mes chères tantes et chers oncles et tous les membres de la famille EL GHOUAT ET BEN EL ADEL

En témoignage de l'affection que je vous ai toujours réservée. J'espère que vous trouverez à travers ce travail l'expression de mes sentiments les plus chaleureux. Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

A la famille RADA :

Merci de m'avoir accueilli à bras ouverts dans votre famille, de m'avoir traité comme votre fille et de nous avoir soutenues, Rania et moi, tout au long de nos études médicales.
Je vous dédie mon travail comme preuve d'amour et de respect.

A la mémoire de mes défunts grands-parents et oncle Abdeljali :

Qui n'ont pas pu voir ce que je suis devenue, et j'ai tant aimé qu'ils assistent à ma soutenance. Que Dieu tout puissant, vous accorde de sa clémence et sa miséricorde et vous accueille dans son saint paradis

A mes chérs(e) amis(e) :

Bouchra, Jihane, Asmaa, Samia, Hajar, Habiba, Mina, Leila, Touria, Ghita, Mouhssine, Nabil, Mourad, Med Amine, Mohamed, Hamza, …

Merci pour les agréables moments qu'on a passés ensemble. Merci pour la sympathie et l'affection que vous m'avez toujours portées, qu'elles demeurent éternelles. Puisse Dieu vous procurer bonheur, santé et réussite

A tous mes collègues, confrères et enseignants de la faculté de médecine de Marrakech

A tous les médecins dignes de ce nom

A tous ceux qui me sont chers et que j'ai omis de les citer

REMERCIEMENTS

A NOTRE CHER MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :
PR. MOHAMMED ZYANI

Nous sommes très sensibles au grand honneur que vous nous faites en acceptant avec bienveillance de présider le jury de notre thèse.
Nous avons eu le privilège d'être un de vos élèves.
Nous avons toujours admiré la simplicité, la facilité de votre abord et largement bénéficié de l'étendue de votre savoir et de vos hauts talents pédagogiques. Vos hautes qualités humaines et professionnelles ainsi que votre sérieux ont toujours suscité notre profond respect.
Veuillez trouver dans ce travail, les marques de notre profonde gratitude et l'expression d'une infinie reconnaissance.

A NOTRE CHER MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE :
Pr. HADDOU AMMAR

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de nous offrir l'opportunité de diriger ce travail, vous nous avez signifié par la même occasion votre confiance. Professeur admiré par tous, et réputé pour votre rigueur, compétence, et vos qualités de pédagogue, nous avons été très impressionnés par votre grande disponibilité et votre simplicité. Vos remarques toujours précises, associées à votre sagesse ont été importantes pour nous.
J'ai pour vous cher maître, l'estime et l'admiration qu'imposent votre compétence, votre sérieux, votre dynamisme et votre gentillesse sans limite. Les mots nous manquent pour vous exprimer toute notre gratitude, veuillez toutefois accepter nos sincères remerciements et surtout notre indéfectible attachement.
En reconnaissance des efforts que vous avez fournis en dirigeant ce travail avec autant de simplicité que de sympathie, et en espérant être digne de votre confiance, veuillez trouver ici l'expression d'un très grand respect.

A NOTRE CHERE MAITRE ET JUGE DE THESE :
PR. YOUSSEF DAROUASSI

Vous nous faites l'honneur d'accepter avec une très grande amabilité de siéger parmi notre jury de thèse. Vous nous avez guidé avec rigueur et bienveillance.
Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles.
Nous avons toujours admiré vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre compétence et votre disponibilité chaque fois que vous étiez sollicités.
Nous espérons, cher Maître, de trouver ici, le témoignage de notre sincère reconnaissance et profonde gratitude.

A NOTRE CHERE MAITRE ET JUGE DE THESE :
PR. HANANE RAIS

L'accueil que vous nous avez réservé et la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de siéger dans ce jury nous sont allés droit au cœur.
Votre rigueur dans le travail, votre disponibilité, votre gentillesse et votre conscience professionnelle font de vous un praticien exemplaire.
Permettez-nous, de vous adresser ici nos sincères remerciements.

A NOTRE CHERE MAITRE ET JUGE DE THESE :
Pr. MOUHAMED LAKOUICHMI

Vous avez accepté avec grande amabilité de juger ce travail et nous vous remercions de l'honneur que vous nous fait en le jugeant.
Que cette thèse soit le témoignage de notre profond respect, notre reconnaissance et nos chaleureux remerciements.

A NOTRE CHERE MAITRE :

Pr. ABDELFATTAH ALJALIL

Il nous est impossible de dire en quelques mots ce que nous vous devons. Merci pour vous vos conseils judicieux, vos remarques hors-paires et vos précieuses recommandations qui ont été pour nous d'un grand apport Votre bienveillance, votre disponibilité et votre gentillesse méritent toute admiration. Nous saisissons cette occasion pour vous exprimer notre profonde gratitude tout en vous témoignant notre respect.

Mes sincères remerciements également :

A Dr. ABDERRAHIM RAISSI et Dr. ABDERRAHIM EL KTAIBI

Pour Leur aide précieuse à l'élaboration de cette thèse. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos obligations professionnelles. Veuillez accepter cher docteurs nos sentiments les plus respectueux.

Enfin je souhaite remercier tous ceux que j'ai involontairement omis de citer et qui de près ou de loin ont contribué à l'aboutissement de ce travail

ABRÉVIATIONS

Liste des abréviations

ADP : Adénopathies
AA : Ann Arbor
Ac : Anticorps
AcMo : Anticorps monoclonaux
BOM : Biopsie ostéo-médullaire
BCL : B-cell lymphoma
BU : Biopsie unique
BM : Biopsies multiples
CECOS : Cryoconservation du sperme
CD : Cluster of différenciation
CHOP : Cyclophosphamide-Doxorubicin-Oncovin ou Vincristine-Prednisolone
COP : Cyclophosphamide- Vincristine- Prédnisone
CPA : Consultation pré-anesthésique
CRP : C-reactive protein
CTAP : Cevico-thoraco-abdomino
DAB : Diaminobenzidine
EBV : Epstein Barr virus
ECBU : Examen cytobactériologique des urines
ECG : Electrocardiogramme
EPP : Electrophorèse des Protéines
FOGD : Fibroscopie oeso-gastro-duodénale
FLIPI : Follicular lymphoma international pronostic
FDG : Fluoro-D-glucose
GELA : Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte
Gy : Gray
HCG : Hormone chorionique gonadotrope
HTLV : Human T-lymphotropic virus
HHV : Human herpes virus
HP : Helicobacter pilory
IDR : intradermoréaction
Ig : Immunoglobuline
IHC : Immunohistochimie
IPI : Index pronostic international
IRM : Imagerie par résonnance magnétique

LNH : Lymphome non hodgkinien
LDGB : Lymphome diffuse à grandes cellules B
LDH : Lactico-déshydrogénase
LLC : Leucémie lymphoïde chronique
LF : Lymphome folliculaire
MALT : Mucosal Associated Lymphoïd Tissue
MIPI : Mantle cell international prognostic index
NK : Natural killer
NFS : Numérotation de la formule sanguine
OMS : Organisation mondiale de la santé
ORL : Oto-rhino-laryngologue
PAX5 : PAired boX 5
PDV : Perdu de vu
REAL : Revised European-American classification of lymphoïde neoplasms
R-CHOP : Rituximab-CHOP
RC : Réponse complète
RP : Réponse partielle
RIT : Radio-immuno-thérapie
SCM : sterno-cléido-mastoïdien
SG : Survie globale
SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquis
SSE : Survie sans événements
SSP : Survie sans progression
TCDD : tétrachlorodibenzo-p-dioxine
TCR : T cell récepteur
TDM : Tomodensitométrie
TEP : Tomographie à émission de positrons
UCNT : Undifferentiated carcinoma of the nasopharynx
VS : Vitesse de sédimentation
VHB : Virus de l'hépatite B
VHC : Virus de l'hépatite C
VIH : Virus de l'immunodéficience humaine
VADS : Voies aérodigestives supérieures
WHO : World health organisation

PLAN

INTRODUCTION 1

MATERIEL ET METHODES 3

RÉSULTATS 5
I. EPIDEMIOLOGIE 6
1. Epidémiologie descriptive 6
2. Epidémiologie analytique 7
II. DIAGOSTIC POSITIF 8
1. Etude clinique 8
2. Bilan paraclinique 12
III. BILAN D'EXTENSION 14
1. Bilan biologique 14
2. Bilan radiologique et investigations exploratrices 15
IV. CLASSIFICATION 16
1. Classification d'ANN ARBOR 16
2. Classification selon l'évolutivité 17
V. TRAITEMENT 18
VI. EVOLUTION 19

DISCUSSION 21
I. GENERALITES SUR LES LNH 22
1. Définitions 22
2. Lymphomatogénèse 22
3. L'historique de la classification des lymphomes 27
II. EPIDEMIOLOGIE 28
1. Epidémiologie descriptive 28
2. Epidémiologie analytique 31
III. DIAGNOSTIC POSITIF 35
1. Etude clinique 35
2. Bilan paraclinique 48
IV. BILAN D'EXTENSION 69
1. Bilan clinique 69
2. Bilan biologique 70
3. Bilan radiologique et investigations exploratrices 72
4. Biopsie ostéo-médullaire 73
V. CLASSIFICATION 73
1. Classification d'ANN ARBOR 74
VI. BILAN PRETHERAPEUTIQUE 75
1. Bilan clinique 76
2. Bilan biologique 76
3. Consultation cardiologique 76
4. Consultation pré-anesthésique 77
VII. TRAITEMENT 77

1. But du traitement 77
2. Moyens thérapeutiques 78
3. Indications 84
VIII. EVOLUTUION 87
1. Rémission complète 87
2. Réponse partielle 87
3. Maladie stable ou progression 87
4. Rechute 88
IX. SURVEILLANCE 90
1. Surveillance à court terme 90
2. Surveillance à moyen et long terme 91
X. PRONOSTIC 93
1. Facteurs pronostiques 93
2. Survie 95

RECOMMANDATION 97

CONCLUSION 99

ANNEXES 102

RÉSUMÉS 117

BIBLIOGRAPHIE 121

INTRODUCTION

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) sont des hémopathies lymphoïdes caractérisées par une infiltration ganglionnaire ou extra-ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes et monoclonales issues de la lignée B ou de la lignée T.

Ils font partie du grand groupe des syndromes immunoprolifératifs.

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) de la région tête et cou sont des affections rares : ils représentent 5 % de l'ensemble des tumeurs malignes de la tête et du cou [1]. Leurs localisations sont essentiellement ganglionnaires mais tous les organes peuvent être touchés. Statistiquement, 25 % des LNH ont un développement extra-ganglionnaire que l'on retrouve dans 60 % des cas au niveau de la tête et du cou [2].

Les LNH de la sphère oto-rhino-laryngologique (ORL) se traduisent par une diversité clinique, morphologique et biologique reflétant la complexité des classifications histopathologiques modernes.

L'histologie est nécessaire pour établir un diagnostic précis dont dépendra en partie la prise en charge thérapeutique.

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

Le pronostic des LNH est très variable, il est soumis à de nombreuses influences qui sont généralement liées au patient lui-même et à sa maladie (type histologique, étendue initiale de la tumeur, etc.). Les chances de guérison se situent statistiquement entre 10 % et 100 % et doivent être évaluées au cas par cas.

I. Objectifs

Le but de notre travail est de décrire les LNH ganglionnaires et extra-ganglionnaires de la sphère ORL, d'étudier leurs caractéristiques épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et thérapeutiques, de classer ces lymphomes selon la nouvelle classification de l'OMS 2016 et de comparer nos résultats avec ceux de la littérature.

MATERIEL ET METHODES

I. Type et période de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, étalée sur une période de dix années entre janvier 2006 et décembre 2016, réalisée aux services d'ORL et de médecine interne de l'hôpital militaire Avicenne à Marrakech.

II. Critères d'inclusion

Les dossiers retenus dans notre étude sont ceux ayant un diagnostic histologique de certitude de LNH et une localisation ORL.

III. Critères d'exclusion

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

IV. Fiche d'exploitation

Nous avons établi une fiche d'exploitation en se basant sur les données de la littérature pour recueillir le maximum de données épidémio-cliniques, paracliniques, histologiques, thérapeutiques et évolutives à partir des données des malades du service (voir annexe).

Les résultats ont été exprimés en pourcentages ou en moyennes en fonction des variables étudiées.

V. Considérations éthiques

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

RÉSULTATS

I. EPIDEMIOLOGIE

1. Epidémiologie descriptive

1.1. Fréquence

Cette étude concerne 36 cas de LNH de la sphère ORL répartis entre 23 LNH ganglionnaires et 13 LNH extra-ganglionnaires :

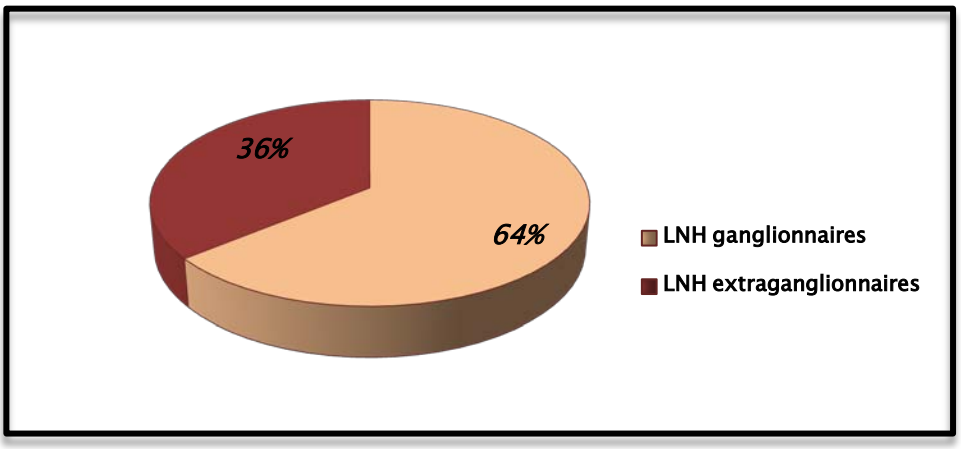


Figure 1 : Répartition des LNH selon la localisation

1.2. Répartition selon l'âge

L'âge des malades variait entre 39 ans et 80 ans avec une moyenne de 56 ans.

La 6ème décade était la plus représentée.

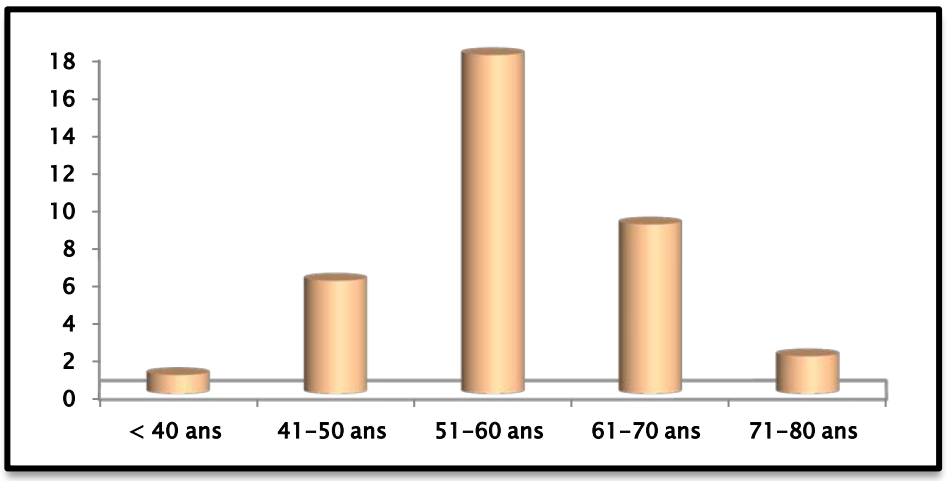


Figure 2 : Répartition des LNH selon l'âge

1.3. Répartition selon le sexe

La répartition des malades selon le sexe montrait une prédominance masculine : 22 hommes (61%) contre 14 femmes (39 %).

Le sexe ratio homme/femme était de 1,56.

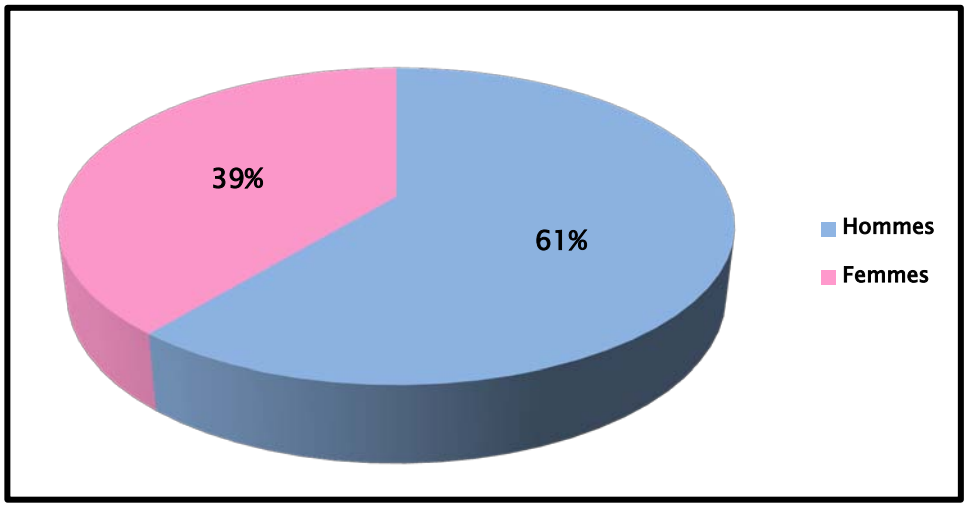


Figure 3 : Répartition des LNH selon le sexe

2. Epidémiologie analytique

2.1. Facteurs de risque

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

- huit cas de tabagisme chronique dont deux alcoolo-tabagiques ;
- trois cas avec notion d'exposition solaire importante ;
- deux cas avec une hépatite virale C ;
- deux antécédents de tuberculose pulmonaire ;
- un cas de syndrome sec de Gougerot-Sjögren ;
- un cas d'antécédent familial tumoral : une tante suivie pour leucémie ;
- un antécédent de gastrite à Helicobacter Pylori (HP) ;
- un cas avec notion d'exposition au toxique : agriculteur exposé au fongicides et pesticides.

II. DIAGOSTIC POSITIF

1. Etude clinique

1.1. Délai de consultation

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

Environ 47 % des malades consultaient entre 3 et 6 mois d'évolution.

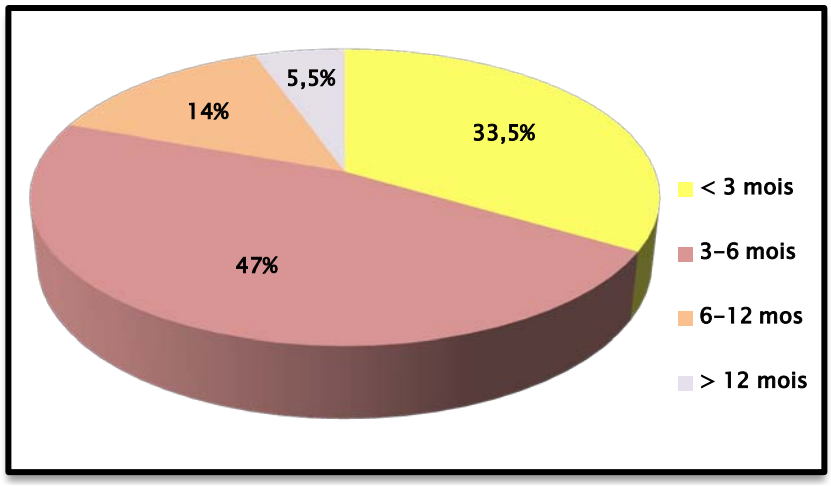


Figure 4 : Répartition des malades selon le délai de consultation

1.2. Circonstances de découverte

a. Localisation ganglionnaire

Les adénopathies (ADP) périphériques isolées constituaient le maître symptôme, elles étaient retrouvées chez 23 malades (63.9 %) des cas, dont 16 jugulo-carotidiennes (JC), 4 spinales et 3 sus claviculaires.

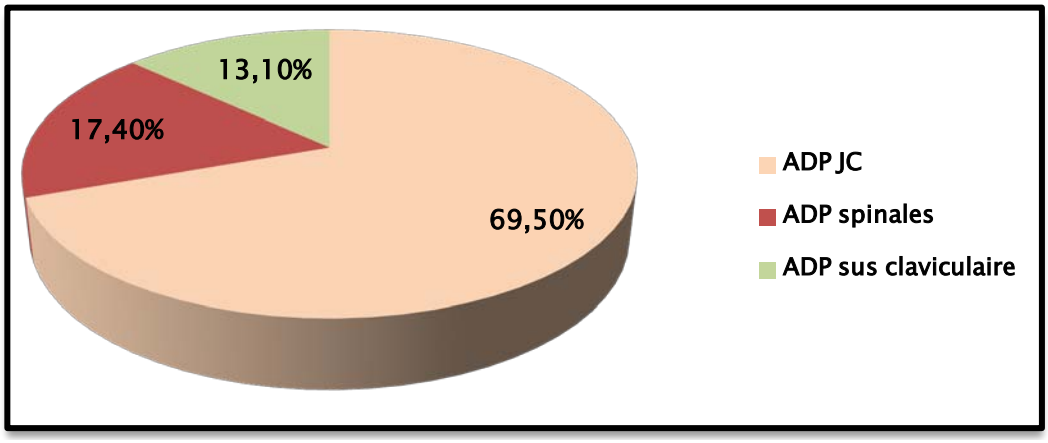


Figure 5 : Répartition des malades selon la localisation ganglionnaire

b. Localisation extra-ganglionnaire

Les LNH étaient également découverts à l'occasion de signes d'atteinte de la sphère ORL dans 13 cas (36.1 %).

Tableau 1 : Tableau montrant les circonstances de découverte de la maladie en fonction de localisation

Localisation	Nombre de cas	Circonstances de découverte
Amygdales palatines	4	Dysphonie Odynophagie Ronflement en décubitus dorsale
Cavum	3	Obstruction nasale Rhinolalie Epistaxis Hypoacousie Otalgies
Glandes salivaires (parotide et sub mandibulaire)	2	Masse tumorale Otalgies Paralysie faciale périphérique
Fosses nasales	1	Obstruction nasale Hyposmie
Sinus sphénoïdal	1	Diplopie Céphalées
Thyroïde	1	Goitre Dysphagie Dysphonie Dyspnée
Cavité buccale	1	Masse tumorale

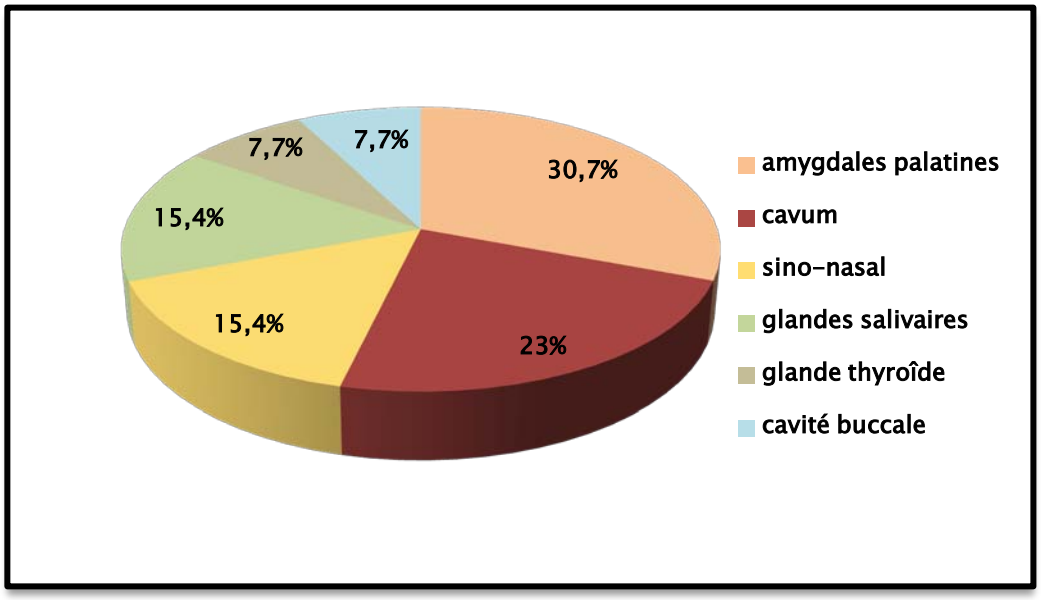


Figure 6 : Répartition des LNH extra-ganglionnaires selon la localisation

1.3. Signes généraux

La présence des signes généraux, couramment appelés symptômes B tels que la fièvre inexpliquée au delà de 38 °C, les sudations nocturnes ou la perte de poids (10 % du poids initial en six mois) témoigne de l'évolutivité de la maladie et influence le pronostic et la stratégie thérapeutique.

Ces signes généraux étaient présents chez 7 patients, soit 19.4 % des cas.

1.4. Examen clinique

Tableau 2: Données de l'examen clinique des différentes localisations du LNH

Localisation du LNH	Nombre de cas	Données de l'examen clinique
Ganglion	23	ADP JC, spinales et sus claviculaires, souvent unilatérales, fermes, indolores, non inflammatoires, non compressives, de tailles variables (allant de 2 à 8 cm de grand axe)
Amygdale	4	Tumeur bourgeonnante au dépend de l'amygdale droite comblant l'oropharynx
Cavum	3	Formation polyploïde de la paroi postérosupérieure du cavum
Parotide	1	Tuméfaction parotidienne gauche, immobile par rapport au plan profond, dure, indolore, avec un revêtement cutané en regard sain, sans signes inflammatoires, mesurant 3 /5 cm, avec une limitation de l'ouverture buccale à un doigt, associée à une paralysie faciale homolatérale
Glande sous-maxillaire	1	Tuméfaction sub mandibulaire gauche mesurant 6/10 cm, dure, nodulaire, indolore, fixe sur le plan profond
Fosse nasale	1	Comblement de la fosse nasale gauche associé à une tuméfaction sous- orbitaire
Sinus sphénoïde	1	Paralysie du muscle droit externe (nerf VI droit), le fond d'œil ne retrouvait pas d'anomalies de la rétine et du nerf optique
Thyroïde	1	Volumineux goitre multinodulaire dur avec peau inflammée en regard et paralysie récurrentielle gauche
Cavité buccale	1	Volumineuse masse vélaire empêchant l'examen pharyngo-laryngé

2. Bilan paraclinique

2.1. Histologie

a. Matériel d'étude

L'histologie a été précisée chez tous les patients de notre série.

La cytoponction ganglionnaire n'a été réalisée chez aucun malade.

Les 23 cas de LNH ganglionnaire ont bénéficié d'une lymphadenéctomie pour étude histologique après examen clinique et endoscopique pour éliminer une éventuelle tumeur primitive et contre indication à la biopsie.

Les différents types de biopsies réalisées étaient :

- Biopsie du cavum dans trois cas ;
- Biopsie des fosses nasales dans un cas ;
- Biopsie du sinus sphénoïde dans un cas ;
- Biopsie de la cavité buccale dans un cas ;
- Cytoponction et biopsie de la thyroïde dans un cas (nous avons pensé à un carcinome anaplasique en premier).

Dans six cas, l'étude anatomo-pathologique a été faite sur une pièce opératoire d'exérèse chirurgicale, cela concernait :

- quatre amygdalectomies ;
- Une sub maxillectomie droite ;
- Une parotidectomie exofaciale gauche avec étude extemporanée.

b. Profil anatomopathologique :

Dans tous les cas documentés, l'étude immunohistochimique était réalisée par la méthode diaminobenzidine (DAB) et restauration antigénique à la chaleur, et ce à l'aide d'un panel d'anticorps incluant :

- CD20, CD5, CD10, BCL-2 et BCL-6 pour les LNH type B ;

- CD3, CD5, CD30, CD56, Granzyme B pour les LNH de type T ;
- Ki-67+ marqueur de prolifération tumorale.

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

- ✓ Les LNH de type B étaient les plus fréquents et concernaient 28 malades, soit 77.8% des cas ;
- ✓ Les LNH de type T concernaient 8 malades, soit 22.2 % des cas.

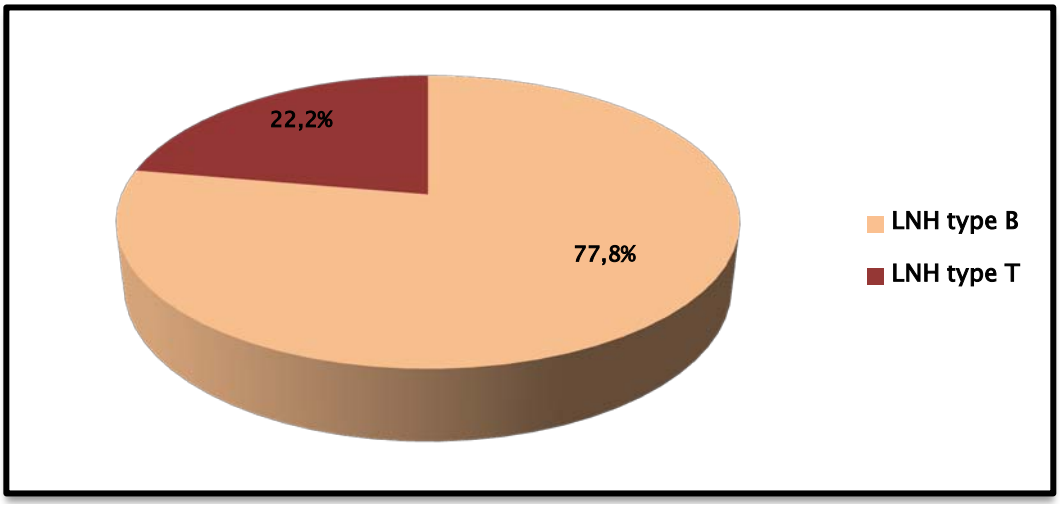


Figure 7 : Répartition des LNH selon le phénotype histologique

Le type histologique fréquemment retrouvé était le LNH diffus à grandes cellules phénotype B (LDGB) chez 12 malades (33.3 %).

Les autres lymphomes de type B rencontrés étaient :

- Le lymphome folliculaire : 8 cas (22.2 %) ;
- Le lymphome de la zone marginale : 3 cas (8.3 %) ;
- Le lymphome lymphocytique/LLC : 2 cas (5.5 %) ;
- Le lymphome du manteau : 2 cas (5.5 %) ;
- Le lymphome de type Mucosal Associated Lymphoïd Tissue (MALT) : 1 cas (3 %).

Les lymphomes de type T rencontrés était :

- Le lymphome T périphérique sans autres spécificités (NOS) : 6 cas (16.7 %) ;
- Le lymphome T/NK : 2 cas (5.5 %).

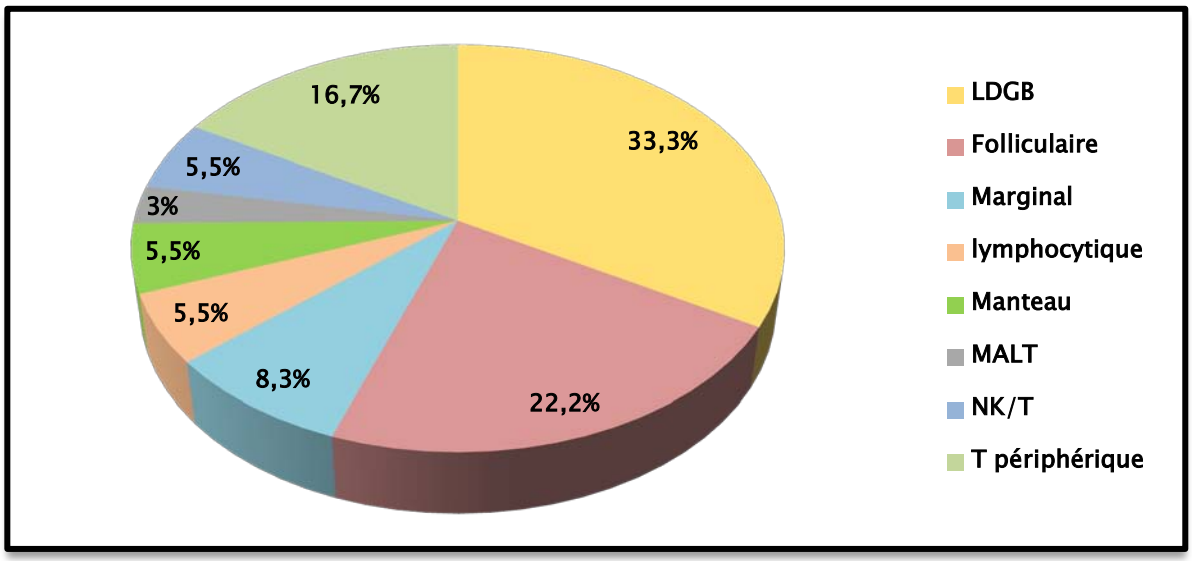


Figure 8 : Répartition des LNH selon le type histologique

III. BILAN D'EXTENSION

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

1. Bilan biologique

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

Tableau 3 : Fréquence des anomalies biologiques objectivées dans notre série

Anomalies biologiques	Nombre de cas	Fréquence (%)
Hémogramme :		
- Anémie	7	19.4
- Pancytopénie	2	5.5
Vitesse de sédimentation accélérée	9	25
Ionogramme perturbé	5	13.8
Bilan hépatique perturbé	2	5.5
Bilan rénal perturbé	1	2.8
LDH élevée	8	22.2
Bêta2 microglobuline élevée	7	19.4
EPP : hypergammaglobulinemie	5	13.8
Hépatite C	2	5.5

La recherche d'HP effectuée chez 3 patients était positive dans un seul cas.

La biopsie ostéomédullaire (BOM) effectuée chez tous les patients avait diagnostiqué une aplasie médullaire.

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine effectuée chez 5 patients était négative.

2. Bilan radiologique et investigations exploratrices

Les examens radiologiques réalisés chez nos patients étaient les suivants :

- Echographie cervicale chez tous les patients, dont 16 avaient des ADP JC, quatre avaient des ADP spinales et deux avaient des ADP sus claviculaires ;
- Scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien (CTAP) chez 30 patients, dont huit avaient des ADP profondes, huit avaient des ADP médiastinales et deux présentaient une atteinte hépato-splénique ;
- Scanner du massif facial chez trois patients ;
- Echographie abdominale chez 12 patients, dont six avaient des ADP profondes et deux avaient une atteinte hépato-splénique ;
- Scanner du cavum chez trois patients ;
- TDM et IRM de la glande parotide chez un patient ;
- Echographie de la glande sous-maxillaire chez un patient ;

- Radiographie du poumon chez 20 patients objectivant des ADP mediastinales dans cinq cas ;
- Tomographie à émission de positons (TEP) réalisé chez un patient objectivant des ADP cervicales, mediastinales et profondes. Il s'agissait d'un patient diagnostiqué de LDGB qui a bénéficié de la TEP dans le cadre du bilan d'extension, il était pris en charge dans le nouveau service d'hématologie de l'hôpital.

Aucune extension endocrânienne des LNH n'était notée chez nos patients.

- Fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD) réalisée chez tous les patients dont un seul cas présentait une atteinte gastrique.

IV. CLASSIFICATION

1. Classification d'ANN ARBOR

A l'issue de ce bilan d'extension, ces malades étaient tous stadifiés selon la classification d'ANN ARBOR :

- Le stade I : 20 cas, soit 55.5% ;
- Le stade II : 8 cas, soit 22.2 % ;
- Le stade III : 5 cas, soit 13.8 % ;
- Le stade IV : 3 cas, soit 8.5 %.

Soit :

- Les stades localisés (I, II) : 28 cas, soit 77.8 % ;
- Les stades disséminés (III, IV) : 8 cas, soit 22.2 %.

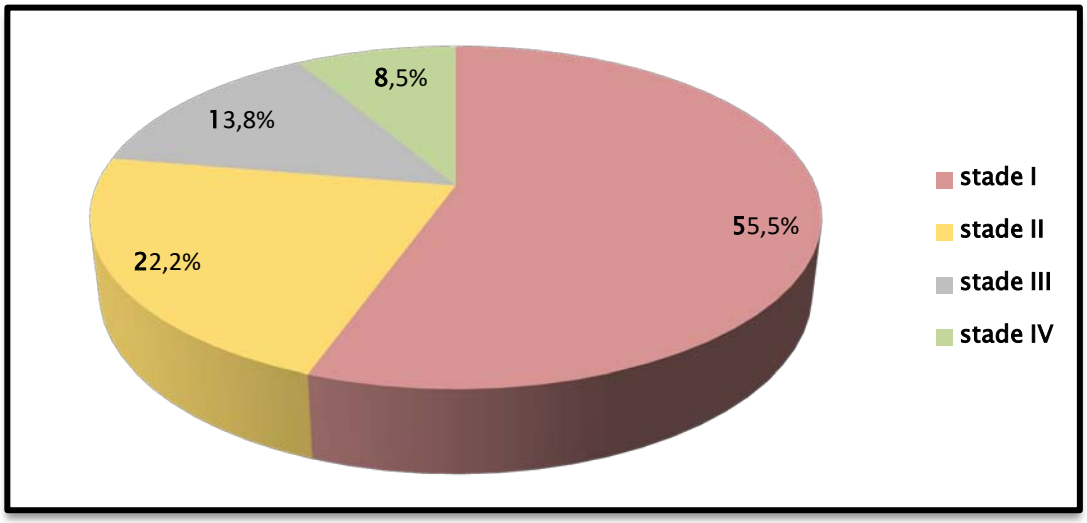


Figure 9 : Répartition des LNH selon la classification d'ANN ARBOR

2. Classification selon l'évolutivité

C'est une classification basée sur un examen clinique complet et sur des examens biologiques.

La classification selon l'évolutivité clinique notait la présence de signes généraux chez 19.4 % patients classés stade « B », alors que le stade « A » représentait 80.6 % des cas.

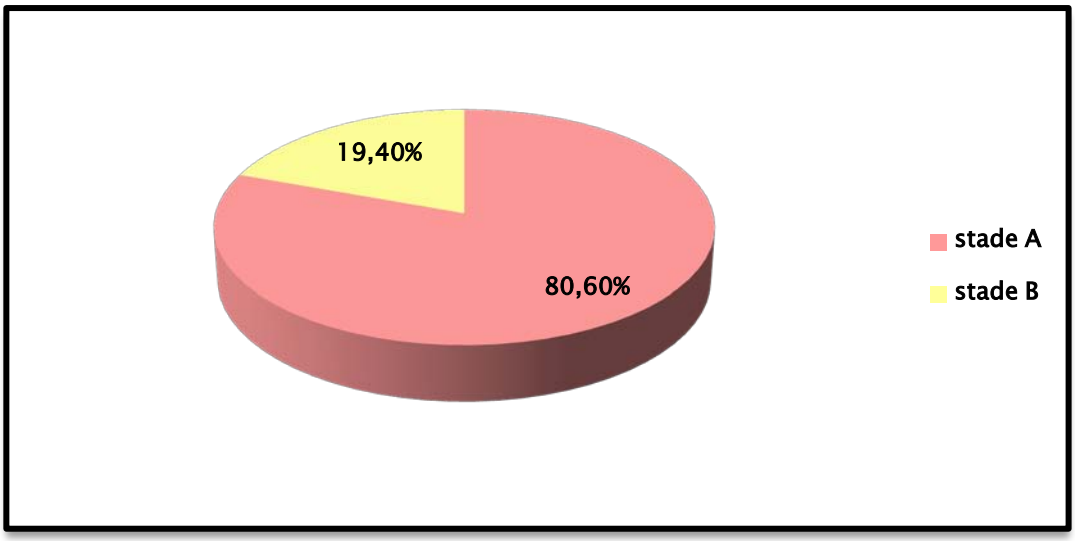


Figure 10 : Répartition des LNH selon l'évolutivité clinique

Le syndrome inflammatoire était retenu lors de la présence d'au moins 2 signes biologiques parmi les suivants :

- hyperleucocytose avec polynucleose ;
- VS >40 à la première heure ;
- Fibrinogénemie >5 g /l ;
- Anémie inflammatoire ;
- Hyper alpha2 globulinémie >8g/l ;
- Hypergammaglobulinémie >18g/l.

Ce syndrome inflammatoire était retrouvé chez 5 patients (13.8 %) classés stade « b ».

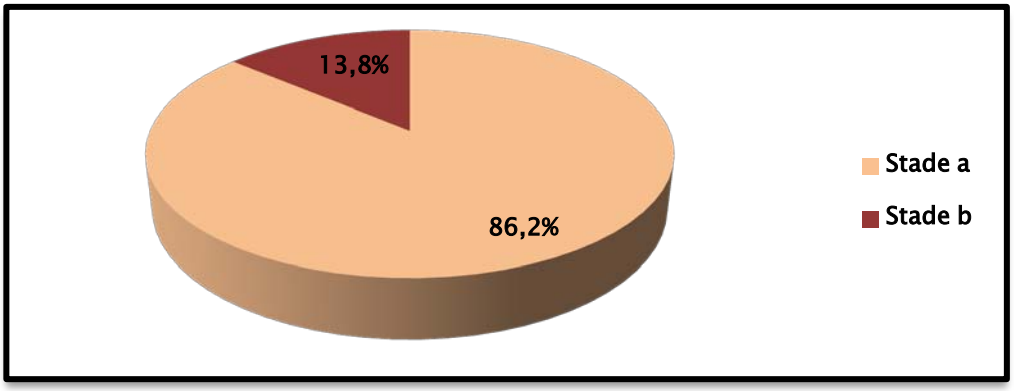


Figure 11 : Répartition des LNH selon l'évolutivité biologique

V. TRAITEMENT

Parmi les 36 patients atteints de LNH colligés au service, seuls 27 malades étaient évaluables sur le plan thérapeutique. Pour cela, nous n'avions retenu que les malades ayant bénéficié d'au moins deux cures de chimiothérapie. Les neuf autres malades étaient perdus de vue (PDV).

1. Moyens thérapeutiques

1.1. Chirurgie

Dans notre série, six patients étaient traités chirurgicalement, il s'agissait de quatre amygdalectomies, une sub maxillectomie droite et une parotidectomie exofaciale gauche.

1.2. Radiothérapie

La radiothérapie (RTH) était utilisée chez neuf malades.

Quatre malades étaient traités par RTH externe seule. Il s'agissait des cas atteints de LNH folliculaire localisé.

Dans les cinq autres cas, la RTH externe était précédée par une chimiothérapie de type Cyclophosphamide-Doxorubicin-Oncovin-Prednisolone (CHOP). Il s'agissait des LNH du cavum et des amygdales.

1.3. Chimiothérapie

Dans notre série, la chimiothérapie était le principal moyen thérapeutique.

31 patients recevaient une polychimiothérapie de type CHOP. C'est le protocole de référence du service de médecine interne.

Le nombre de cures pour la chimiothérapie de première ligne variait dans les stades localisés entre 4 et 6 cures et dans les stades avancés entre 6 et 8 cures.

1.4. Immunothérapie

L'immunothérapie était utilisée chez 13 patients.

Le produit utilisé était le Rituximab, associé dans l'ensemble des cas au protocole CHOP.

1.5. Intensification thérapeutique avec greffes

Au tout début de notre étude, un patient a fait une aplasie médullaire et a été envoyé au service d'hématologie à Casablanca pour greffe, mais n'a plus été revu, très probablement décédé.

VI. EVOLUTION

1. Rémission complète

La rémission complète (RC) est définie comme étant la disparition de plus de 75 % des signes fonctionnels, physiques, biologiques et radiologiques de la maladie pendant au mois un mois.

Parmi les 27 cas évaluables sur le plan thérapeutique, la rémission complète était obtenue chez 22 malades, soit 81.5 % des cas.

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

2. Rémission partielle

La rémission incomplète ou partielle (RP) est définie comme une diminution comprise entre 50 et 75 % de toutes les lésions mesurables par les examens cliniques et ou radiologiques et sans développement de nouvelles lésions.

Dans notre série, la RP était observée chez quatre malades.

3. Echec thérapeutique

L'échec thérapeutique (ET) est défini comme étant une réponse moindre que la RP, ou si apparition de nouvelles lésions au cours du traitement.

L'échec thérapeutique était observé chez un patient dans notre série.

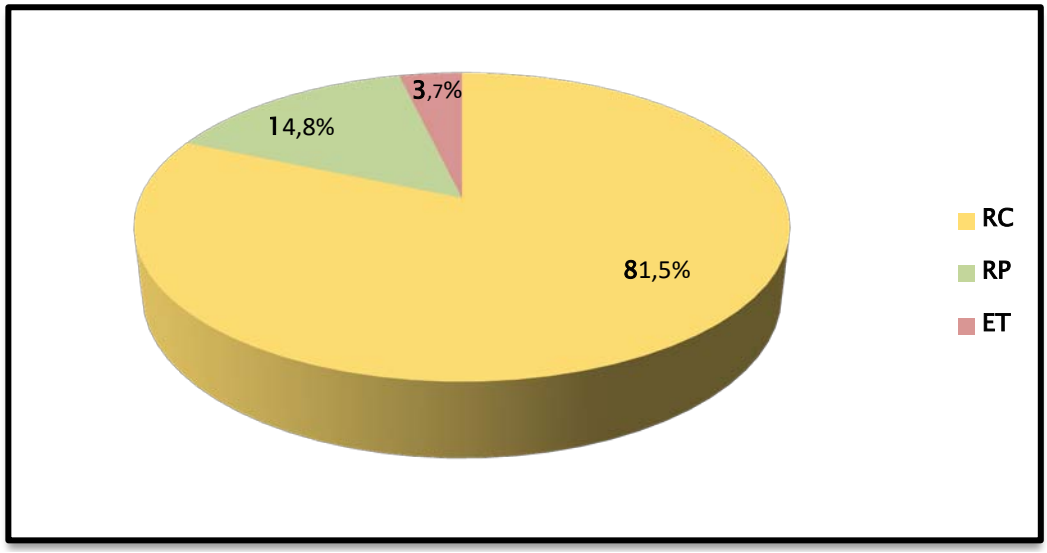


Figure 12 : Répartition des patients selon les résultats thérapeutiques

DISCUSSION

I. GENERALITES SUR LES LNH

1. Définitions

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) représentent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par une prolifération monoclonale de cellules des lignées lymphocytaires B ou T. Ainsi beaucoup de LNH sont interprétés comme la prolifération d'une variété de cellules lymphoïdes apparaissant au cours des réponses immunes, tout se passant comme s'il y a un blocage de l'évolution normale des réactions permettant l'accumulation de certains types de cellules [3].

La grande variété des réponses immunitaires cellulaires et humorales explique l'existence de plusieurs types de lymphomes T ou B [4]. Les néoplasies lymphoïdes peuvent se présenter sous forme de tumeurs solides (lymphomes) et/ou de leucémies aiguës ou chroniques.

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

Cette description multidisciplinaire, couplée à la présentation clinique, permet l'identification d'entités clinicobiologiques homogènes. Celles-ci sont classées dans la dernière classification de l'OMS 2016 [5].

2. Lymphomatogénèse [6]

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

Elle se traduit dans la diversité morphologique, biologique, clinique et évolutive des LNH, que reflète l'apparente complexité des classifications histopathologiques modernes.

Les LNH sont des maladies clonales (prolifération incontrôlée de cellules malignes issues d'une même cellule-mère).

A chaque étape de la différenciation lymphocytaire peuvent survenir les évènements oncogéniques responsables de la malignité : chaque lymphome correspond ainsi à une contrepartie cellulaire normale : ceci est à la base de la classification anatomo-pathologique.

Toutes les cellules hématopoïétiques possèdent un ensemble de molécules (antigènes) membranaires ou cytoplasmiques susceptibles d'être identifiées par des anticorps monoclonaux.

Ces molécules sont en fait des marqueurs, ou antigènes de différenciation, permettant de définir des stades dans la différenciation et la maturation des cellules lymphoïdes.

Schématiquement, les anticorps reconnaissant les mêmes antigènes de différenciation ont été regroupés en « cluster de différenciation » (CD).

Ainsi, les antigènes ou molécules CD19, CD20, CD22, CD79a, les chaines lourdes, légères d'immunoglobulines et les protéines paired box 5 humaines (PAX5) sont associés aux lymphocytes B, alors que les antigènes CD2, CD3, CD4, CD7, CD8, TCRαβ/γδ sont l'apanage des lymphocytes T.

Parallèlement à l'apparition de ces antigènes, les lymphocytes B et T subissent des modifications génotypiques correspondant aux réarrangements des gènes qui codent les immunoglobulines et les récepteurs α/β ou γ/δ.

Quel que soit le phénotype B ou T, les cellules lymphoïdes engagées dans un cycle mitotique (cellules en cycle) expriment l'antigène Ki-67. Cet antigène, actuellement détectable sur des tissus fixés et inclus en paraffine, est très utile pour apprécier le grade des lymphomes en fonction du pourcentage de cellules en cycle (fraction en prolifération). Pour les lymphocytes B, une migration se produit de la moelle osseuse vers les organes lymphoïdes périphériques, siège de la réponse immune dépendante de l'antigène : cette maturation s'accompagne de modifications morphologiques, de l'acquisition d'antigènes de différenciation regroupés selon leur CD (CD20 en particulier), et de la capacité à synthétiser les immunoglobulines. On distingue ainsi les lymphocytes B en fonction de leur degré de maturation, et notamment selon qu'ils se situent avant, pendant ou après le passage dans le centre germinatif (ou follicule) du ganglion (Figure 13).

Pour les lymphocytes T et les cellules Natural Killer ou NK, un processus analogue se déroule de la moelle et du thymus vers les organes périphériques, notamment les zones inter-folliculaires du ganglion et la peau, avec acquisition de marqueurs tels CD3, CD4 (cellules T auxiliaires de la réponse immune), CD8 (T suppresseurs), et la capacité à synthétiser le récepteur T pour l'antigène ou TCR (Figure 14).

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

Dans approximativement 10 % des cas, les caractéristiques immuno morphologiques de la prolifération (aspect inhabituel, absence de marqueur de clonalité, exiguïté du prélèvement) rendent difficile le diagnostic différentiel entre lymphome et prolifération lymphoïde réactionnelle bénigne. Compte tenu des enjeux pronostiques et thérapeutiques majeurs, il est indispensable de recourir aux techniques de biologie moléculaire.

Les lymphocytes, qu'ils soient normaux ou néoplasiques, expriment à leur surface des récepteurs pour les antigènes. Ce sont les immunoglobulines de surface pour les lymphocytes B et les récepteurs α/β ou γ/δ pour les lymphocytes T.

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

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

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

1. t(14 ;18) (q32 ; q21). Elle implique le proto-oncogène BCL-2 (pour *B-cell lymphoma/leukémia 2).* Cette translocation est fréquente dans le lymphome B folliculaire.
2. t(11 ; 14) (q13 ;q32). Elle implique le proto-oncogène BCL-1/cycline D1. Cette translocation est fréquente dans le lymphome du manteau qui est une forme particulière des lymphomes B, caractérisé par sa résistance au traitement malgré sa constitution de petites cellules.
3. t(8 ; 14) (q24 ; q21). Elle implique le proto-oncogène c-myc, homologue de l'oncogène v-myc du virus MC29 de la myélocytomatose aviaire. Cette translocation est spécifique au lymphome de Burkitt.
4. t(3 ; 14) (q27 ; q32). Elle implique BCL-6 et a été mise en évidence dans des lymphomes B diffus à grandes cellules.

Toutes ces translocations, qui impliquent en premier lieu les gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines sur le chromosome 14, génèrent des zones jonctionnelles (entre les deux chromosomes transloqués) qui peuvent être utilisées comme marqueur de clonalité.

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

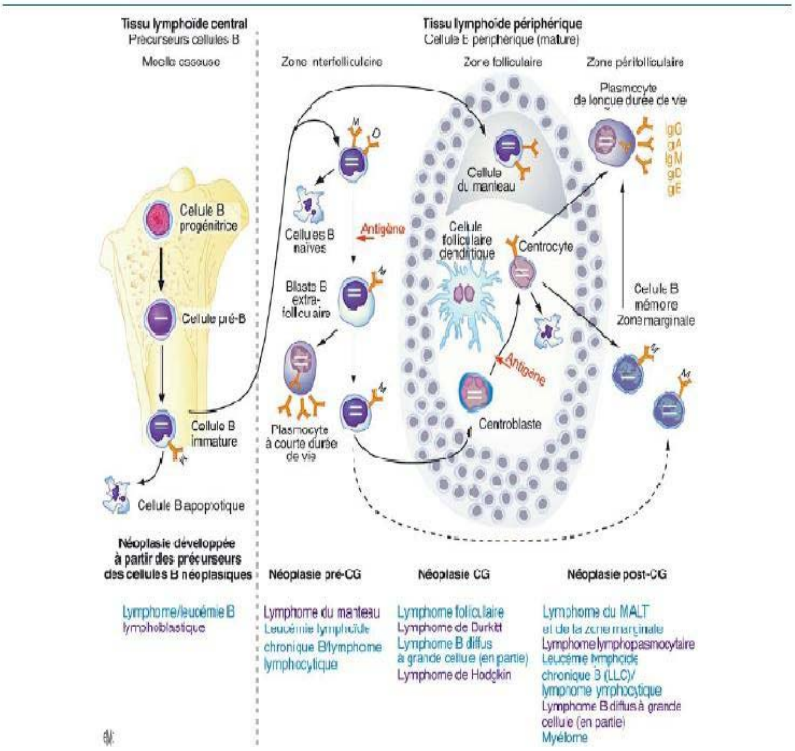


Figure 13 : Représentation schématique illustrant les précurseurs des cellules B néoplasiques. La transformation néoplasique peut survenir à tous les stades de maturation des cellules B [6]

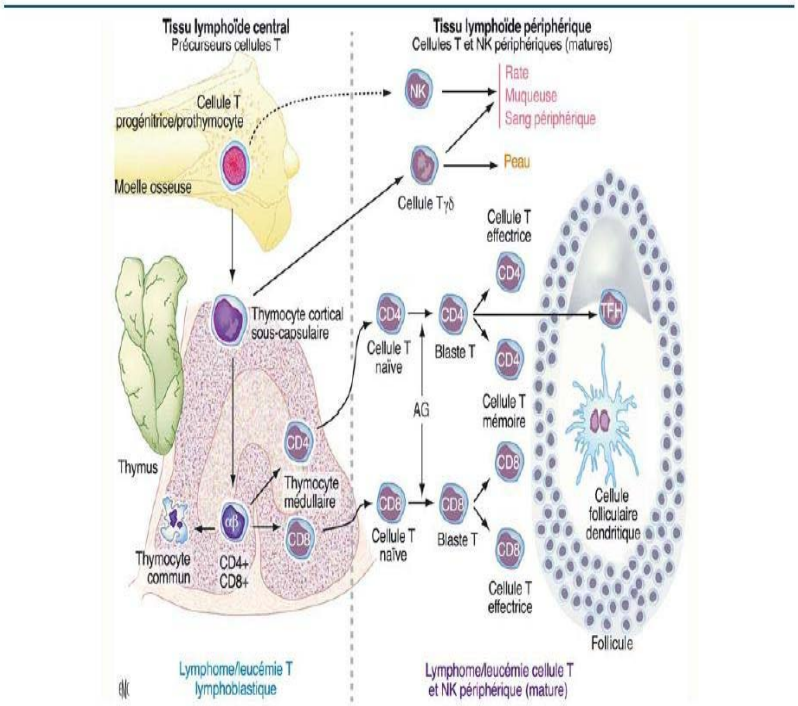


Figure 14 : Schéma représentant la différenciation des cellules T. La transformation maligne peut survenir à tous les stades de maturation des cellules T [6]

3. L'historique de la classification des lymphomes : [7_9]

Rudolf Virchow a décrit le premier les leucémies en 1845, 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, Sir Thomas Hodgkin en 1832 avait décrit un syndrome caractérisé par le développement d'adénopathies à qui son nom sera donné ultérieurement.

La première classification des LNH est la classification de Rappaport introduite en 1956, basée sur le modèle évolutif microscopique du lymphome et sur la taille des cellules qui prolifèrent. Dix sous-types de LNH ont ainsi pu être individualisés.

La classification des lymphomes non hodgkiniens a subi de nombreuses révisions pour arriver à l'actuelle classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS) 2016 utilisée aujourd'hui.

En Amérique du Nord, parmi les nombreuses classifications publiées, mentionnons la classification Rappaport introduite en 1956 et la classification Lukes-Collins introduite en 1974. La formulation de travail Working formulation (WF) publiée en 1982 a complètement remplacé ces 2 classifications combinant ainsi leurs concepts et leurs termes.

La classification de Kiel, actualisée en 1988, est la première à avoir intégré les données de l'immunologie, en séparant les lymphomes B et T, et les données de la physiologie du tissu lymphoïde normal.

Un groupe d'hematopathologistes d'Europe et des États-Unis connu sous le nom de « Revised European-American classification of lymphoïde neoplasms » (REAL) classification a conçu une approche, plus globale, pour classer les lymphomes non hodgkiniens en 1994. Il tenait compte des caractéristiques immunologiques, altérations génétiques et les caractéristiques cliniques des troubles au lieu de s'appuyer uniquement sur les caractéristiques histopathologiques des cellules tumorales.

La plupart des entités de la classification de Kiel se retrouvent dans la «REAL Classification » et dans la classification OMS 2001. Cette dernière est basée sur la description

d'entités définies par un ensemble de critères morphologiques, immunophénotypiques, génétiques et cliniques.

Actuellement, on utilise la classification World Health Organization (WHO) 2016 qui permet de caractériser plus précisément les lymphomes, elle remplace les classifications REAL et WHO 2008. Comme dans la précédente, elle reconnaît deux grands types de tumeurs : les lymphomes B et les lymphomes T/NK.

II. EPIDEMIOLOGIE

1. Epidémiologie descriptive

1.1. Incidence et Fréquence

Au niveau international, les études épidémiologiques élaborées ont permis de conclure que les LNH occupent le 7ème rang des cancers les plus répandus, et représentent la seule hémopathie maligne dont l'incidence augmente significativement depuis les années 1970, comptant plus de 280 000 nouveaux cas tous les ans, ce qui représente une progression d'environ +3 % à +4 % [10_13]. Ces statistiques ont été observées particulièrement en Europe de l'Ouest, en Amérique du Nord et en Australie (Figure 15).

Cette augmentation pourrait être le résultat d'un meilleur diagnostic ou de la modification des systèmes de classification.

En France, avec environ 10 000 nouveaux cas par an (soit 15 à 20 nouveaux cas/100 000 habitants/an) les LNH ne représentent que 3 % à 4 % de l'ensemble des cancers [14 et 15].

Au Maroc, nous ne disposons pas de registres nationaux du cancer pour établir des études statistiques précises, mais selon le registre des cancers de la région du Grand Casablanca en 2004, les LNH ont représenté le troisième cancer de l'homme avec une incidence de 6,1 pour 100 000 habitants [16].

Les LNH représentent 85 % des lymphomes, les 15 % restant étant représentés par la maladie de Hodgkin [17].

Tandis que les localisations extra-ganglionnaires sont exceptionnelles dans la maladie de Hodgkin (1%), leur prévalence dans les LNH est estimée à près de 25 % des cas [18].

Les localisations ORL des lymphomes non hodgkiniens constituent le deuxième site d'atteinte extra-ganglionnaire après le tube digestif [19]. Ils représentent plus du tiers des lymphomes extra-ganglionnaires [18], avec une prévalence de 20 % à 50 % des cas selon les études [20].

Dans la région tête et cou, 23 % à 30 % des lymphomes ont une présentation extra-ganglionnaire [21].

Par ailleurs, parmi l'ensemble des cancers de la tête et du cou, les LNH viennent en seconde position après les carcinomes épidermoïdes [22].

Dans notre étude, nous avons rapporté 36 cas de LNH de la sphère ORL, répartis entre 23 cas de LNH ganglionnaires et 13 cas de LNH extra-ganglionnaires, sur les 10 ans de la période étalée entre 2006 et 2016.

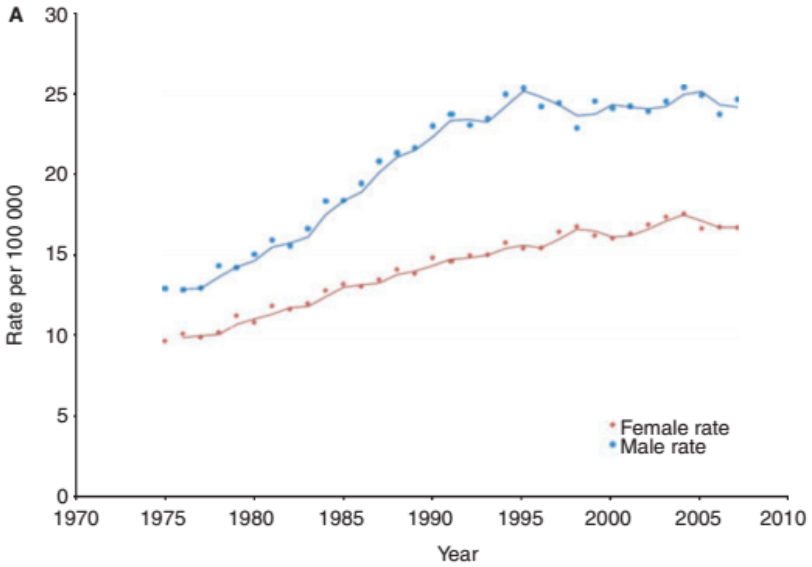


Figure 15 : Accroissement de l'incidence des LNH aux Etats Unis durant les quarante dernières années [23]

1.2. Age

Les LNH de la sphère ORL surviennent typiquement entre 50 ans et 60 ans [21].

Hung-Sheng Chi et al. ont objectivé sur une étude incluant 86 cas que l'âge moyen des

patients était de 55 ans [24].

Deux autres études, l'une menée par Picard et al. et l'autre par Hart et al. ont trouvé que l'âge moyen était de 65 ans [25 et 26].

Dans notre étude, l'âge moyen était de 56 ans avec des extrêmes allant de 39 ans à 80 ans.

L'incidence des LNH augmente régulièrement avec l'âge. Chez les patients âgés, ils apparaissent plus fréquemment que les carcinomes [19].

Dans notre étude, la sixième décade était la plus atteinte. Ceci concorde avec les résultats des études menées par Economoponlos et al. [27] et Shine et al. [28].

1.3. Sexe

Plusieurs auteurs ont objectivé que l'homme est plus touché par les LNH que la femme [24, 25, 29].

Tableau 4 : Comparaison de la répartition des LNH selon le sexe dans la littérature et notre série

Auteurs	Pays	Hommes	Femmes	Sexe ratio
Hung-Sheng Chi [24]	Taïwan	57 %	43 %	1.32
Picard [25].	France	58.2 %	41.8 %	1.39
Etemad-Moghadam [29]	Iran	70.3 %	29.7 %	2.37
Notre série	**Maroc**	**61 %**	**39 %**	**1.56**

Dans les LNH de la sphère ORL, nous constatons la même prédominance masculine sauf pour les localisations thyroïdiennes et au niveau des glandes salivaires où la femme est plus touchée que l'homme [21].

Dans notre série, le sexe masculin était plus touché avec une fréquence de 61% contre 39 % chez le sexe féminin avec soit un sexe ratio H/F de 1.56. Cela peut être expliqué par la dominance du sexe masculin auprès des patients admis à l'hôpital militaire Avicenne de Marrakech.

2. Epidémiologie analytique

2.1. Facteurs de risque

L'étiologie des LNH reste encore mal connue. Cependant, des suspicions se posent sur de multiples facteurs qui ont fait l'objet de nombreuses études épidémiologique. Mais les résultats de ces études restent peu convaincants.

a. Facteurs infectieux

a.1. Virus de l'hépatite C (VHC)

Depuis 1994, de nombreuses études épidémiologiques ont étudié l'association entre la survenue de lymphomes non hodgkiniens et l'infection par le virus de l'hépatite C. plusieurs auteurs dont Martyak et al. [30] et Ramos et al. [31] ont objectivé une prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite C comprise entre 10 % et 40 % parmi les patients atteints de LNH contre 1 % à 7 % chez la population témoin.

Dans notre série, nous avons trouvé deux patients avec une sérologie VHC positive.

a.2. Virus Epstein-Barr (EBV)

L'EBV a une distribution ubiquitaire, nous estimons que 95 % de la population mondiale est infectée. Il est associé au lymphome de Burkitt dans les zones endémiques et aux LNH survenant après une immunodépression thérapeutique ou acquise. Sa présence dans les autres lymphomes est mal connue [32_35]. Dans notre série, l'association EBV - LNH n'a pas été étudiée.

a.3. Herpès virus humain type 8 (HHV8)

Le virus HHV-8, associé au sarcome de Kaposi, associé ou non à l'infection du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), est incriminé dans la survenue des lymphomes développés au niveau des cavités séreuses (plèvre, péricarde, péritoine) [36].

a.4. Helicobacter pylori (HP)

Le lymphome gastrique est caractérisé par sa forte liaison avec l'infection à HP et sa

sensibilité à la stimulation antigénique bactérienne. En effet, l'infection à HP est présente dans 80 % des cas et son éradication aboutit dans 75 % des cas à la régression des lésions tumorales et de la prolifération clonale dans les stades les plus localisés, même si en général, il persiste des cellules monoclonales après traitement anti-Helicobacter [37_39].

b. Immunodépression

b.1. Syndrome d'immunodéficience acquis (SIDA)

Les lymphomes non hodgkiniens sont devenus un des plus fréquents modes d'entrée dans le SIDA maladie chez les patients ayant une sérologie du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) positive [40_43]. Si à lui seul le SIDA ne peut expliquer l'augmentation du LNH dans le monde, il en demeure un facteur de risque important pour son développement. En effet, les LNH sont actuellement la complication la plus fréquente et la plus grave de l'infection par le (VIH) [44].

Aucun cas avec une sérologie VIH positive n'a été retrouvé dans notre série.

b.2. Transplantation

Une étude chez 200 000 greffés indique que l'incidence des LNH est la plus haute dans la première année suivant la greffe, particulièrement chez les malades recevant une greffe cœur/poumon. Sur une période supérieure à dix ans, le risque de développer après une greffe un LNH est de 11,8 % et il est supérieur à celui de la population générale [45 et46]. Dans notre série aucun des patients n'avait une transplantation d'organe.

c. Pathologies associées

c.1. Maladie de hodgkin

Le LNH est une complication classique de la maladie de Hodgkin. Il est peut être en rapport avec l'effet de l'association de la RTH et la chimiothérapie mise en œuvre pour traiter la maladie de hodgkin [47].

Dans notre série, aucun malade n'avait dans des antécédents de la maladie de hodgkin.

c.2. Tuberculose :

La survenue d'une tuberculose, quelque soit son site, lors du traitement d'une hémopathie, n'est pas rare, souvent par réactivation. Cependant, la survenue d'un lymphome semble pouvoir aussi être attribuée à une inflammation chronique précessive, comme lors d'une tuberculose non traitée. Quelques cas de lymphome de type MALT (Mucosal Associated Lymphoïd Tissue) et de maladie de hodgkin associés à une tuberculose ou à une infection à mycobactérie atypique ont également été rapportés [48].

Deux antécédents de tuberculose pulmonaire étaient rapportés dans notre série.

c.3. Maladies auto-immunes chroniques

- **La thyroïdite auto-immune de Hashimoto**

Le risque relatif de développer un lymphome de la glande thyroïde chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto est estimé de 67 à 80 fois supérieur à celui d'une population normale [49].

Cho et al. ont constaté que la thyroïdite de Hashimoto semble prédisposer aux lymphomes lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT) plutôt qu'aux autres types histologiques de lymphomes : 92 % des lymphomes de MALT avaient un antécédent de thyroïdite d'Hashimoto contre seulement 40 % pour les autres types histologiques [50].

Dans notre étude, le cas de LNH thyroïdien n'avait pas d'antécédent de thyroïdite de Hashimoto.

- **Le Syndrome sec de Gougerot-Sjögren**

L'incidence des lymphomes des glandes salivaires est plus élevée chez les patients atteints de la maladie de Gougerot-Sjögren [51].

En cas de lymphome parotidien, les antécédents dysimmunitaires tels que le syndrome de Sjögren sont plus fréquents par rapport à dans la population générale. Ils pourraient induire à une lymphoprolifération qui favoriserait le développement de ces lymphomes [52].

Dans notre série, nous rapportons un cas de syndrome sec de Gougerot-Sjögren compliqué de lymphome de type MALT de la parotide.

d. Facteurs environnementaux

d.1. Exposition solaire

Plusieurs publications récentes suggèrent que l'exposition aux rayonnements solaires peut, par des altérations du système immunitaire qu'elle induit, représenter un facteur de risque pour la survenue d'un LNH. Elle a été évoquée du fait de la correspondance géographique des zones où l'on observe une augmentation des LNH et du mélanome malin. Plusieurs études ont ainsi démontré un lien, mais relativement faible entre l'exposition solaire et l survenue des LNH [53]. Dans notre série, une exposition solaire importante a été présente chez 3 malades.

d.2. Exposition professionnelle

Le travail agricole et plus particulièrement le travail avec des herbicides chlorophénoxy comme le 2,4-D, l'exposition aux chlorophénols, l'exposition professionnelle aux solvants (trichloroéthylène, tétrachloroéthylène) et à la 2, 3, 7, 8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine (TCDD) augmentent le risque de développer un lymphome [11].

d.3. Radiations ionisantes

Les radiations ionisantes, tant par les expositions nucléaires que par le rayonnement des centrales nucléaires, ne semblent pas pouvoir être retenues comme responsables de développement d'un LNH [54].

d.4. Tabac

Si le tabac est associé à de nombreux cancers, son rôle ici semble pouvoir être écarté [55].

Dans notre étude huit, patients étaient tabagiques chroniques.

e. Facteurs génétiques :

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

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

Dans notre étude, un cas avait dans les antécédents familiaux une tante leucémique.

III. DIAGNOSTIC POSITIF

1. Etude clinique

1.1. Circonstances de découverte

La symptomatologie est bruyante pour les lymphomes agressifs pouvant conduire à une prise en charge en réanimation. En effet, leur masse tumorale augmente rapidement avec un temps de doublement de 24 à 48H dans certains cas [56]. Le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic histologique est très court : 1 à 3 mois en moyenne.

Par contre, les lymphomes indolents ont une présentation clinique insidieuse. La symptomatologie devient chronique, le délai entre les premiers symptômes et le diagnostic est beaucoup plus long.

Le délai moyen dans notre étude était de 6 mois (minimum 1 mois, maximum 2 ans).

Les LNH peuvent concerner tous les organes en raison de l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules lymphoïdes et de leur répartition anatomique, ce qui explique les multiples modes de révélation en fonction des localisations tumorales qui peuvent être ganglionnaires ou extra-ganglionnaires.

a. Localisation ganglionnaire

Les localisations initiales sont surtout ganglionnaires dans 70 % des cas. Ceci a été constaté par plusieurs auteurs dont DUBEY et al [57].

Dans notre série, la localisation ganglionnaire la plus dominante était jugulo-carotidienne dans 69.5 % des cas, cela a été également observé dans la littérature [58 et 59].

b. Localisation extra-ganglionnaire

Plus de la moitié des LNH extra-ganglionnaires ORL siègent au niveau de l'anneau de Waldeyer et particulièrement au niveau des amygdales palatines vu sa richesse en éléments lymphoïdes. [25, 60].

Tableau 5 : Répartition des patients selon la localisation extra-ganglionnaire selon l'étude de Shima et al : l'anneau de Waldeyer et surtout l'amygdale palatine est la localisation la plus fréquente [60]

Waldeyer's ring	72 (63%)
Palatine tonsil	45
Nasopharynx	24
Base of tongue	3
Oral cavity	14 (12%)
Palate	6
Gingiva	4
Buccal mucosa	3
Unknown	1
Thyroid gland	10 (9%)
Paranasal sinus	7 (6%)
Ethmoid sinus	4
Maxillary sinus	3
Nasal cavity	7 (6%)
Larynx	4 (4%)
Total	114 (100%)

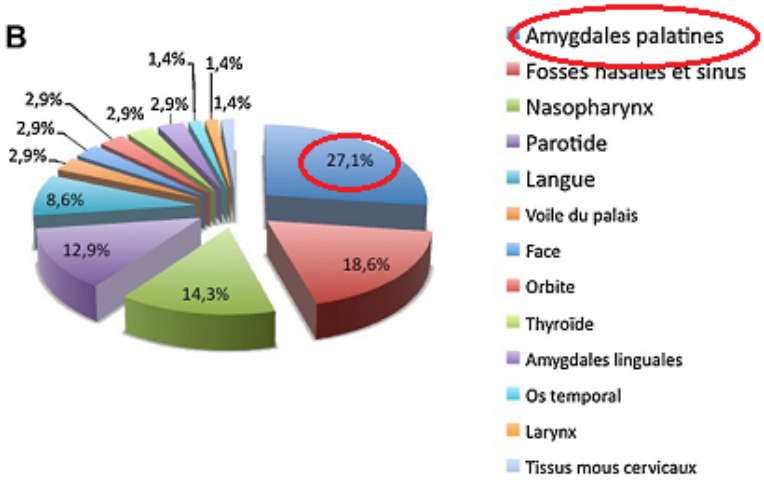


Figure 16: Répartition des patients selon la localisation extra-ganglionnaire selon l'étude de Picard et al : La localisation la plus fréquente des LNH de la tête et cou est l'amygdale palatine [25]

Les LNH de l'anneau de Waldeyer sont localisés, par ordre de fréquence décroissante [19]:

- A l'amygdale palatine (de 30 à 65 %) ;
- Au nasopharynx (de 25 à 35 %) ;
- A l'amygdale linguale (de 3 à10 %).

Ceci concorde avec les résultats de notre étude, sept patients présentaient une atteinte au niveau de l'anneau de Waldeyer (53.8 % des cas) : l'amygdale palatine était impliquée dans quatre cas (30.8 %) suivie par le nasopharynx dans trois cas (23 %).

L'atteinte de l'anneau de Waldeyer

En cas de lymphome amygdalien, l'atteinte est bilatérale dans 10 % des cas [22, 61].

Les résultats de notre étude rejoignent ceux de la littérature (Tabeau 6)

Tableau 6 : Comparaison des pourcentages des localisations extra-ganglionnaires dans la littérature dans notre série

	Picard [25]	Hart [26]	Hung-Sheng Chi [24]	Etemad-Moghadam[29]	Notre étude
	France	Royaume-Uni	Taiwan	Iran	Maroc
Localisations					
Anneau de Waldeyer :	**41%**	**47.3%**	**49.6%**	**36%**	**53.8**
- Amygdales palatines	24 %	34.2 %	31 %	22 %	**30.8**
- Nasopharynx	14 %	8.4 %	7 %	13 %	**23**
- Amygdales linguales	2.9 %	4.7 %	11.6 %	1 %	-
Fosses nasale et sinus	19 %	-	16.6 %	3 %	**15.4**
Glandes salivaires	13 %	15.8 %	7 %	26 %	**15.4**
Thyroïde	2.9 %	14.7 %	0,1 %	4 %	**7.7**
Cavité bucale	2.9 %	4.7 %	2.3 %	2 %	**7.7**
Larynx	1 %	-	-	1 %	-
Autre (peau, os, orbites…)	17 %	17.5 %	14.8 %	28 %	-

1.2. Signes fonctionnels et données de l'examen clinique

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

L'examen spécialisé de la sphère ORL est indispensable, permettant outre d'objectiver la tumeur et ses rapports, de procéder également à des prélèvements à visée diagnostique [62].

L'examen clinique du patient doit être complet et rigoureux.il est indispensable de

procéder à un examen soigneux des autres aires ganglionnaires périphériques et de la rate afin de s'assurer que le lymphome ne s'intègre pas dans le cadre d'une maladie générale, auquel cas l'atteinte des voies aérodigestives supérieures VADS ne représenterait que l'extension d'une maladie disséminée [62].

a. Localisation ganglionnaire

Les adénomégalies multiples représentent le signe le plus communément rapporté dans toutes les séries.

Selon la littérature, les adénopathies se caractérisent par une consistance ferme, une taille variable, une persistante sur plus d'un mois et l'absence de douleur et d'inflammation [14, 63,64].

Ces données ont été également observées dans notre série : les adénopathies étaient fermes, non douloureuses, non inflammatoires, sans signes de compressions. Elles étaient unilatérales ou bilatérales asymétriques (Figure 17).

Figure 17 : ADP JC bilatérales chez une patiente, de notre série, présentant un LNH ganglionnaire

b. Localisation extra-ganglionnaire

Dans la majorité des cas, le signe inaugural de la maladie est un symptôme indirect, en rapport avec un certain degré de compression ou d'obstruction des VADS par la tumeur [62].

Ces symptômes sont variables, fonction du siège de la tumeur. Ainsi, le tableau clinique peut débuter par une obstruction nasale, une dysphonie, une dysphagie, une odynophagie, une dyspnée ou encore une hypoacousie. Ces symptômes peuvent être isolés ou associés, auxquels peuvent être additionnés d'autres symptômes extra-ORL [62].

b.1. Anneau de Waldeyer

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

Les LNH de l'amygdale s'installent rapidement avec des signes d'appel non spécifiques à type d'asymétrie amygdalienne, d 'odynophagie, de dysphagie haute et de tuméfaction cervicale, tel est le cas des malades de notre série. Ces signes peuvent prêter confusion avec une simple angine.

En cas de localisation amygdalienne, un lymphome peut simuler un phlegmon de l'amygdale, mais ce qui doit attirer l'attention est l'absence de signe infectieux, de douleur, de trismus et d'œdème de la luette. Il n'est cependant pas exceptionnel de voir ces lésions incisées de première intention (Figure 18) [19].

Dans notre étude, les patients atteints de LNH des amygdales palatines se plaignaient de dysphonie, d'odynophagie et de ronflement en décubitus dorsale (Tableau 1).

L'examen ORL a retrouvé une tumeur bourgeonnante au dépend de l'amygdale comblant l'oropharynx.

Au niveau du cavum, les signes d'appel sont identiques à ceux de toutes les tumeurs du cavum: rhinologiques d'une part avec obstruction nasale, épistaxis et otologiques d'autre part en rapport avec un dysfonctionnement de la trompe auditive. L'atteinte des paires crâniennes est rare.

L'examen montre une tumeur pâle ou violacée, molle, limitée au cavum ou étendue aux orifices tubaires ou aux choanes [22].

Dans notre étude, les patients atteints de LNH du cavum se plaignaient d'obstruction nasale, d'épistaxis, de rhinolalie, d'hypoacousie et d'otalgies. La rhinoscopie retrouvait une formation polypoïde de la paroi postérosupérieure du cavum rappelant des végétations adénoïdes plus qu'un carcinome (Tableau 1).

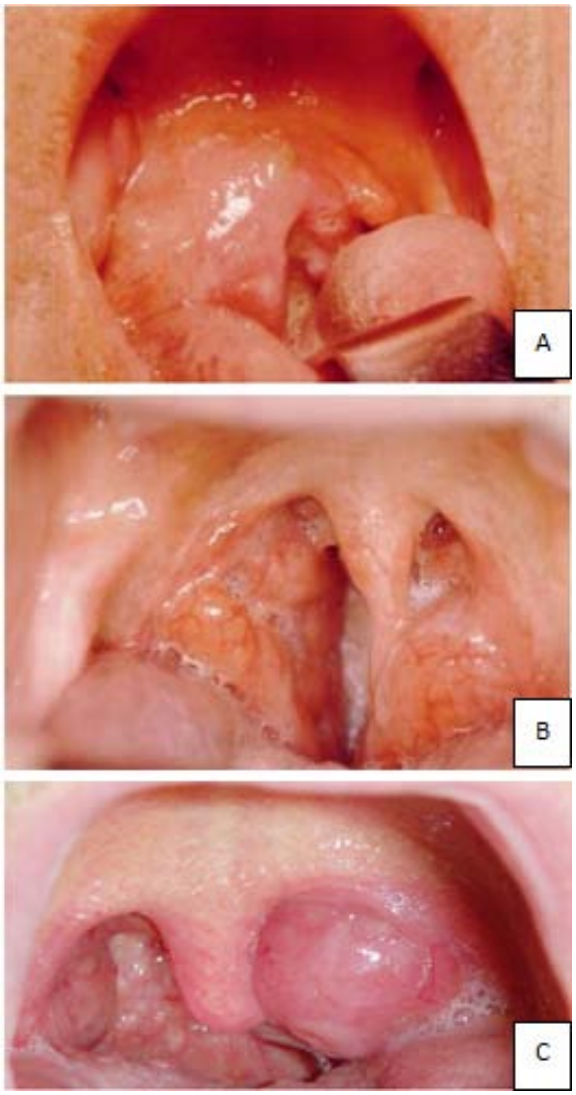


Figure 18 : Aspects caractéristiques de lymphomes non hodgkiniens (LNH) à localisation oro-pharyngée (amygdales palatines) [66]

A. Forme pseudophlegmoneuse
B. Forme bilatérale
C. Forme unilatérale

b.2. Fosses nasales et sinus

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

Les tumeurs de bas grade ont tendance à former des masses au niveau des cavités nasales et para nasales, tandis que les lymphomes de haut grade engendrent des symptômes plus agressifs tels que de l'œdème facial, des épistaxis ou encore des douleurs faciales [65].

Les LDGB de haut grade ont tendance à provoquer des destructions osseuses et au niveau des tissus mous, particulièrement au niveau de la cavité orbitaire provoquant ainsi des exophtalmies (Figure 19).

Les lymphomes de phénotype T sont davantage associés à des destructions et perforations septales ou parfois palatines (Figures 19, 20 et 21).

Dans notre étude, un patient atteint de LNH NK/T des fosses nasales se plaignait d'obstruction nasale et d'hyposmie. L'examen retrouvait un comblement de la fosse nasale gauche associé à une tuméfaction sous- orbitaire (Tableau 1).

Chez un autre patient atteint de LNH du sinus sphénoïde, l'examen clinique retrouvait une paralysie du muscle droit externe (nerf VI droit), le fond d'œil ne retrouvait pas d'anomalies de la rétine et du nerf optique (Tableau 1).

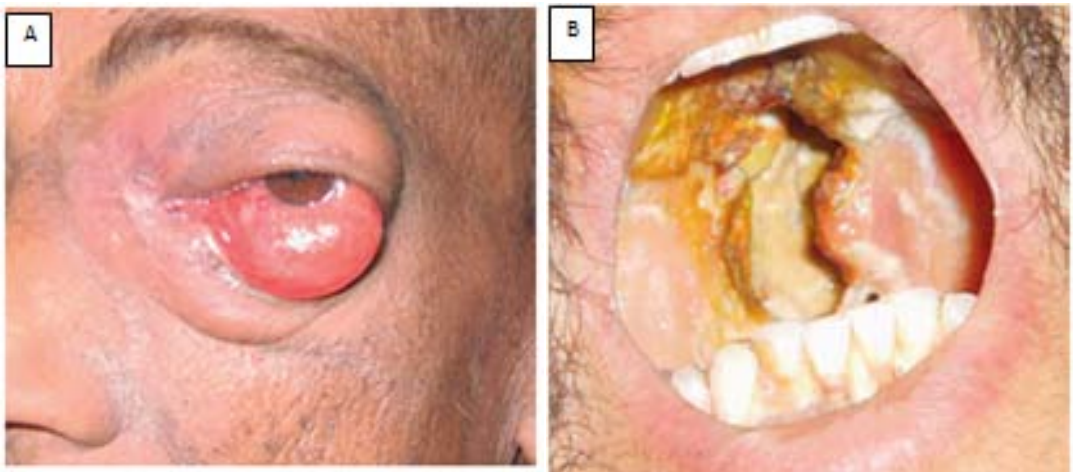


Figure 19 : (A) : Exophtalmie gauche avec un chémosis. (B) : Ulcération nécrotique de la muqueuse du palais dur chez un patient atteint d'un lymphome T/NK nasal [67]

Figure 20 : (a) Lymphome T/NK de la pyramide nasale. (b) Récurrence post-traitement [66]

Figure 21 : Patiente atteinte lymphome T/NK de type sinonasal [68]

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

b.3. Glandes salivaires

Au niveau des glandes salivaires, les patients se présentent le plus souvent avec une masse non douloureuse et une minorité se présente avec une paralysie du nerf facial ou des douleurs associées [65].

Dans notre étude, l'examen clinique retrouvait chez une patiente une tuméfaction parotidienne droite, immobile par rapport au plan profond, dure, indolore, avec un revêtement cutané en regard sain, sans signes inflammatoires, mesurant 6cm/8cm, avec une limitation de l'ouverture buccale à un doigt, associée à une paralysie faciale homolatérale (Figure 22).

Chez un autre patient atteint cette fois-ci de LNH de la glande sous-maxillaire, l'examen clinique a retrouvé une tuméfaction sub mandibulaire gauche, dure, nodulaire, indolore et fixée par rapport au plan profond (Tableau 1).

Figure 22 : Patiente de notre série atteinte d'un LNH de la parotide gauche présentant une tuméfaction parotidienne gauche

b.4. Glande thyroïde

Au niveau de la thyroïde, la symptomatologie clinique est représentée le plus souvent par un goitre de volume important, d'évolution rapide avec des signes de compression tels qu'un stridor, une dysphonie ou une dysphagie. Le goitre peut, dans certains cas, rester asymptomatique [65, 69].

Le risque de décompensation asphyxique est réel et ne doit pas être négligé [69].

L'examen de la thyroïde retrouve en général une glande augmentée de volume, multi nodulaire ou plus rarement le siège d'un seul nodule. Elle est souvent ferme, voire dure et parfois fixée [69].

Des adénopathies cervicales sont présentes dans environ 20 % des cas [69].

Plus rarement, il existe une paralysie récurrentielle objectivée à la laryngoscopie indirecte [69].

L'hypothyroïdie est présente dans 40 % des cas, du fait d'une pathologie thyroïdienne préexistante, notamment une thyroïdite auto-immune [69].

Dans notre série, une patiente atteinte de LNH de la glande thyroïde se plaignait de dysphagie, dysphone et dyspnée. L'examen retrouvait un volumineux goitre multinodulaire dur avec une peau inflammée en regard et une paralysie récurrentielle gauche (Figure 23).

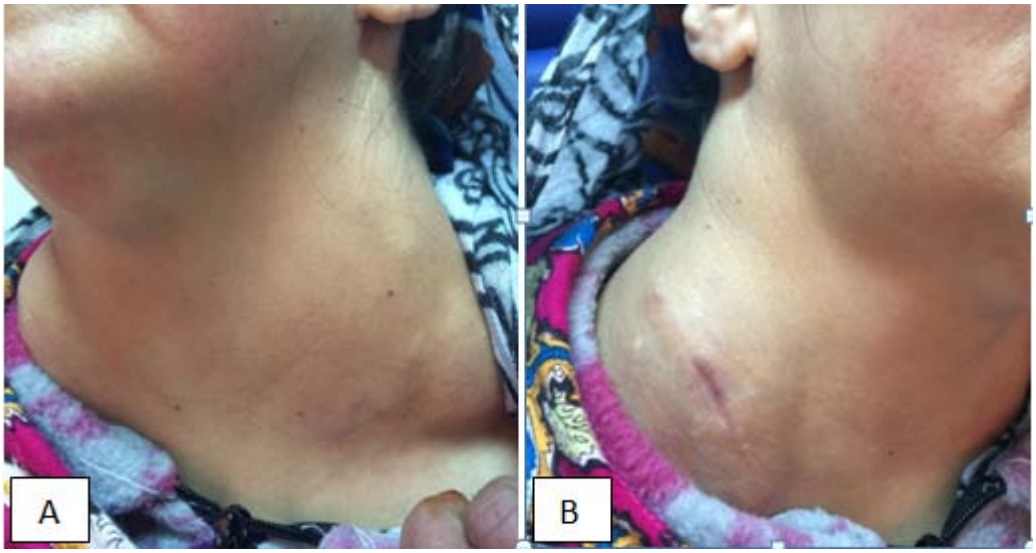


Figure 23 : Patiente du service présentant un LNH de la glande thyroïde

(A) Volumineuse masse cervicale antérieure avec peau inflammée en regard.

(B) Cicatrice de la biopsie thyroïdienne.

b.5. Cavité buccale

Les lymphomes de la cavité buccale surviennent fréquemment chez les patients infectés par le VIH [66].

Au niveau de la cavité buccale, les patients se plaignent de tuméfactions localisées ou diffuses des tissus mous, de douleurs, d'ulcérations de la muqueuse ou de décoloration de la muqueuse, de paresthésies ou d'anesthésie de la muqueuse ou encore de déchaussement des dents (Figure 24) [66].

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

Chez un patient atteint de LNH de la cavité buccale, l'examen retrouvait une volumineuse masse vélaire empêchant l'examen pharyngo-laryngé (Tableau 1).

Figure 24: Lymphomes oraux dans la gencive (a) et la muqueuse buccale (b) [66]

b.6. Autres

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

L'examen clinique retrouve le plus souvent une tuméfaction mandibulaire, associée à un envahissement des parties molles de voisinage, pouvant conduire à un trismus et/ou une limitation de l'ouverture buccale (Figure 25) [70].

Au niveau du larynx, les symptômes sont similaires à toute néoplasie située à ce niveau et sont donc peu spécifiques à ce type d'enrouement progressif de la voix, très rarement une dysphonie, une toux ou encore une sensation de « boule dans la gorge ». Les formes avec détresse respiratoire sont rares.

Ces manifestations respiratoires aspécifiques peuvent faire errer le diagnostic, d'autant plus qu'une corticothérapie précoce instaurée à l'aveugle peut contribuer à une difficulté diagnostique [71].

Figure 25 : Tuméfaction de l'hémi-mandibule gauche avec limitation de l'ouverture de la bouche [72]

b.7. Adénopathies satellites

Les LNH primitifs non ganglionnaires s'accompagnent d'adénopathies satellites dans 50 % des cas et de signes généraux dans 20 % des cas [22]. Elles sont souvent révélatrices de la maladie ou surviennent au cours de son évolution.

Ces adénopathies sont volumineuses mais restent fermes, mobiles et indolores, bien différentes des métastases de carcinomes épidermoïdes[73].

De volumineuses masses ganglionnaires peuvent être sensibles, voire douloureuses avec des signes inflammatoires cutanés témoignant du caractère agressif de certains lymphomes de haut grade à croissance tumorale rapide [19].

L'atteinte ganglionnaire s'observe, soit de façon unilatérale pour les lésions développées à partir d'une loge amygdalienne, soit de façon bilatérale pour les lésions développées à partir de structures médianes (nasopharynx, base de langue) [19].

Sur les 13 patients présentant un LNH extra-ganglionnaire, 9 d'entre eux présentaient des ADP cervicales.

c. Signes généraux :

Il s'agit de signes non spécifiques et inconstants mais peuvent classer le lymphome en B [74]. Ils comprennent :

- L'amaigrissement, souvent modéré et inconstant ;
- La fièvre inexpliquée supérieure à 38,5 °C sans cause infectieuse ;
- L'asthénie et l'anorexie plus ou moins fréquentes.

Dans notre étude, les symptômes B n'étaient pas au premier plan de la présentation clinique, ils n'incitaient les patients à consulter que dans 19.4 % des cas.

Les études de Picard et de Hart ont rapporté des pourcentages inférieurs que ceux de notre étude, avec respectivement 7 % [25] et 1,6 % [26].

Contrairement aux formes ganglionnaires, les lymphomes extra-ganglionnaires de la sphère ORL se manifestent rarement par des signes généraux.

Ces deux études portaient sur les localisations extra-ganglionnaires, alors que notre étude incluait aussi les localisations ganglionnaires. Ceci pourrait expliquer la raison pour laquelle leurs patients présentaient moins de symptômes B.

2. Bilan paraclinique

2.1. Imagerie

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

L'imagerie médicale présente des intérêts indiscutables dans le cadre du LNH. Elle intervient à tous les stades de la maladie : la détection des lésions, le diagnostic positif, le bilan pré-thérapeutique, la surveillance, la réévaluation et le bilan post thérapeutique.

Grâce aux progrès des prélèvements percutanés sous contrôle échographique ou scannographique, la place de la chirurgie a également été réduite de manière importante.

L'échographie, la tomodensitométrie (TDM), l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et plus récemment la tomographie par émission de positons (TEP) sont les techniques d'imagerie les plus couramment utilisées à cet effet [21].

a. Echographie cervicale

Examen de première intention devant une tuméfaction cervicale car simple, rapide, non invasif, reproductible et peu couteux.

L'échographie explore les ADP, les glandes salivaires, la thyroïde, les masses cervicales et étudie leur échostructure et vascularisation. Elle permet aussi de chercher certains signes de suspicion de malignité.

Il est possible de réaliser sous échographie des ponctions guidées à l'aiguille fine à visée cytologique.

b. TDM

La TDM avec injection est aujourd'hui l'examen de choix dans le bilan d'extension ganglionnaire en ORL en raison de sa disponibilité, de ses excellentes résolutions temporelle et spatiale, et de sa capacité à réaliser une évaluation de la filière oro-pharyngolaryngée dans le même temps.

La TDM ne sert pas seulement à retrouver des masses ganglionnaires et extra-ganglionnaires, elle est également utilisée pour détecter d'éventuelles destructions osseuses intéressant la base du crâne, les sinus para nasaux, la mandibule ou l'os maxillaire [21].

La TDM reste tout de même un examen plus couteux que l'échographie, nécessitant une injection de produit de contraste.

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

c. IRM

L'IRM permet une exploration complète des chaines ganglionnaires.

Elle est aussi utilisée pour étudier avec plus de détails les tissus mous de la face dans les atteintes extra-ganglionnaires, particulièrement lorsque l'atteinte est infiltrante [21].

Il peut s'agir de l'espace para pharyngé, de l'espace masticateur, de la fosse infra-temporale, de la langue ou encore du nasopharynx [21].

L'IRM est également utilisée lorsqu'il existe un doute sur une éventuelle extension intra crânienne ou intra médullaire du lymphome [21].

L'IRM utilise deux plans d'étude orthogonaux (axial et coronal) pour une localisation anatomique précise des ADP, des séquences pondérées en T1 et en T2 ainsi qu'une injection de chélates de gadolinium. Les séquences avec saturation de graisse permettent une augmentation de la résolution en contraste et facilitent la détection des adénopathies.

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

Les lymphomes de bas grade se présentent généralement sous forme de tumeurs bien circonscrites avec une croissance exophytique plutôt qu'infiltrante et ostéolytique, comme c'est le cas avec les lymphomes agressifs.

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

d. TEP

La TEP, fondée sur l'utilisation d'un traceur isotopique : le 18 Fluorodéoxyglucose (FDG), est un examen reposant sur le fait que les cellules tumorales possèdent un métabolisme glucidique plus élevé que les cellules normales et vont, de ce fait, capter le FDG de manière plus intense [75]. Toutefois, d'autres phénomènes tels que l'inflammation tissulaire, le foyer infectieux et le processus de cicatrisation entraînent également une augmentation de fixation du FDG, expliquant la présence de faux positifs.

La TEP est devenue de nos jours un examen indispensable dans le bilan d'évaluation tumorale des LNH, notamment agressifs, d'autant plus qu'il s'agit d'une méthode non invasive [76, 77].

La TEP-TDM apporte des informations complémentaires par rapport à la TDM pour l'évaluation des localisations ganglionnaires infra centimétriques, des atteintes hépatiques et spléniques et par rapport à la BOM pour l'évaluation des localisations ostéo médullaires en détectant des atteintes focalisées [78].

Des modèles d'imagerie des atteintes lymphomateuses au niveau de la tête et du cou ont été décrits [21]. Globalement, ils distinguent :

Type 1 : lorsque l'atteinte est purement ganglionnaire :

- A : lorsque l'atteinte est unilatérale.
- B : lorsque l'atteinte est bilatérale.

Type 2 : lorsque l'atteinte est purement extra-ganglionnaire :

- A : lorsque l'atteinte concerne l'anneau de Waldeyer.
- B : lorsque l'atteinte siège en dehors de l'anneau de Waldeyer (extra lymphatique).

Type 3 : lorsque l'atteinte est à la fois ganglionnaire et extra-ganglionnaire :

- A : lorsqu'il existe une atteinte de l'anneau de Waldeyer associée à la présence d'ADP.
- B : lorsqu'il existe une atteinte extra lymphatique associée à des ADP.

Type 4 : lorsqu'il s'agit d'un lymphome à localisations extra-ganglionnaires multiples :

- A : lorsqu'il n'y a pas d'ADP associée.
- B : lorsque des ADP sont retrouvées.

e. Aspects radiologiques des différentes localisations du LNH

e.1. Ganglions lymphatiques

En échographie, les ganglions tumoraux sont caractérisés par une augmentation de taille (2 à 10 cm), une forme arrondie, absence ou aspect normal du hile, un aspect hypoéchogène, l'absence de calcifications, une tendance à fusionner et former une masse, et une déformation ou amputation des vaisseaux ganglionnaires contrairement aux ADP bénignes (Tableau 7) [79].

En tomodensitométrie, les ADP apparaissent souvent volumineuses, nombreuses, confluentes, homogènes, compressives, atteignant plusieurs secteurs, fréquemment bilatérale et parfois nécrotiques. Une dissémination ganglionnaire thoracique et abdominale doit être recherchée (Figures 26 et 27).

Les adénopathies présentes chez nos patients étaient hypoéchogènes dans la majorité des cas et contenaient des calcifications.

Tableau 7 : Principaux critères d'imagerie permettant d'évaluer le caractère bénin ou malin d'un ganglion [80]

Critères	Bénin	Malin
Taille (petit axe)	< 10 mm	> 10 mm
Forme	L/l > 2 (oblongue)	L/l < 2 (ronde)
Nombre	< 3	> 3
Architure	hile central graisseux	disparition du hile graisseux
Contours	Réguliers	irréguliers
Limites	Nettes	infiltration graisseuse, musculaire ou vasculaire
Doppler	vascularisation centrale, IR bas	vascularisation périphérique, IR élevé
Contraste	peu ou pas rehaussé, homogène	rehaussement hétérogène, nécrose centrale

L : Longueur l : largeur IR : index de résistance

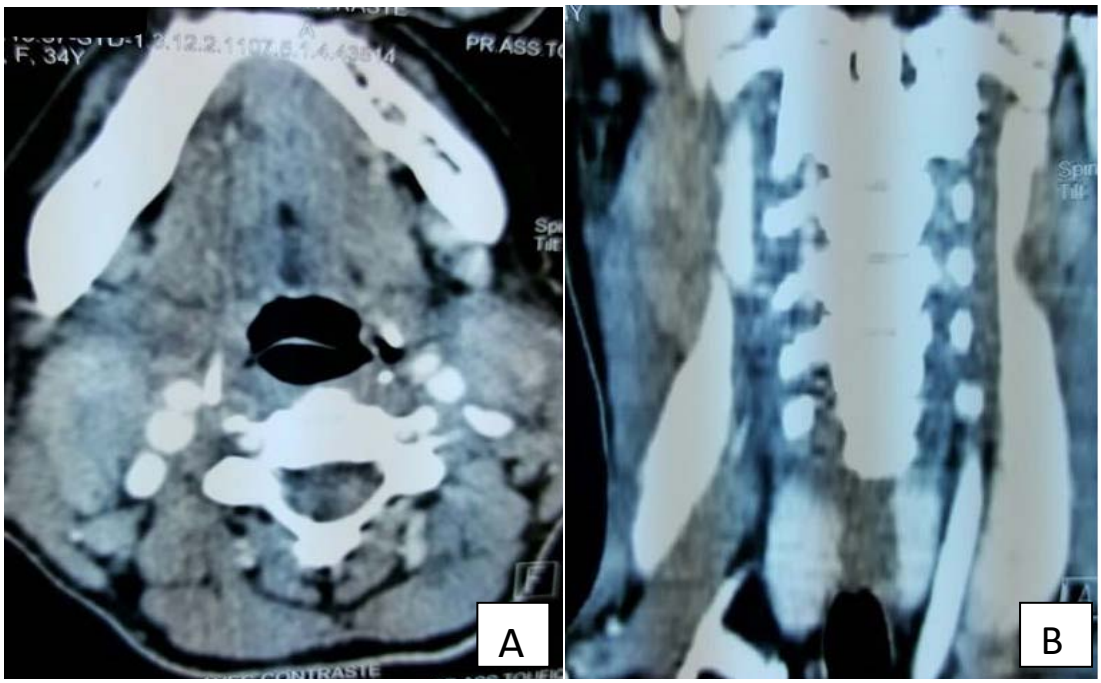


Figure 26: LNH ganglionnaire chez une patiente de notre série

(A) TDM cervicale, coupe axiale: ADP JC bilatérales de densité hétérogène avec quelques foyers de nécrose.
(B) TDM cervicale, coupe coronale: ADP JC bilatérales supra centimétriques de forme ovalaire.

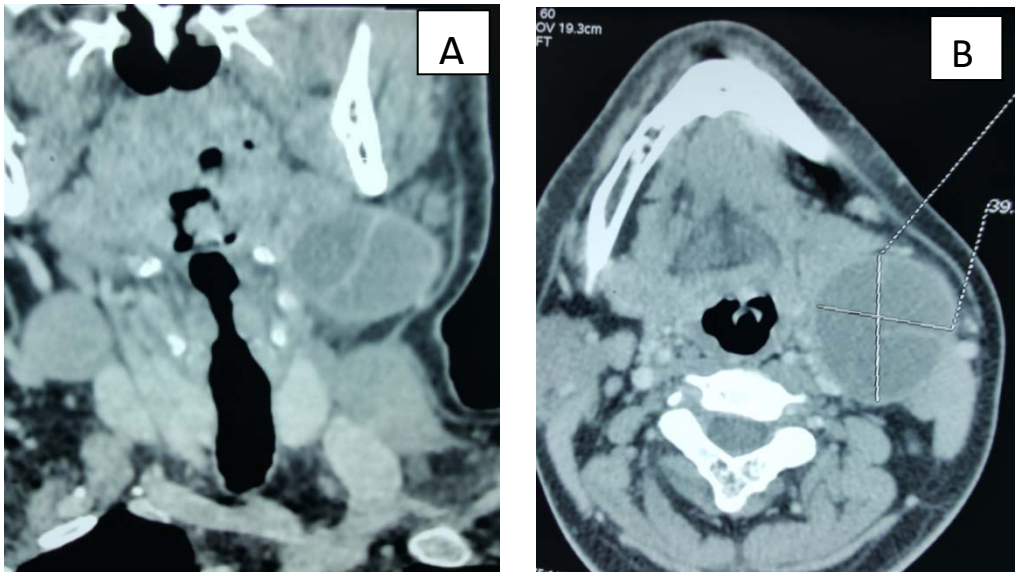


Figure 27: LNH ganglionnaire chez un patient de notre série

TDM cervicale en coupe coronale (A) et axiale (B) montrant une ADP nécrosée évoquant un lymphome associé à une ADP cervicale.

e.2. Anneau de Waldeyer

Au niveau des amygdales, l'imagerie de l'atteinte primitive par le LNH montre le plus souvent une tumeur volumineuse homogène de densité similaire à celle du tissu amygdalien normal sans invasion en profondeur (Figures 28 et 29) [21].

Les ADP homolatérales associées sont typiquement non nécrotiques.

Chez un de nos patients présentant un LNH de l'amygdale droite, un scanner cervical réalisé objectivait une tumeur de l'amygdale droite infiltrant la base de la langue et les espaces para-pharyngés droits

Au niveau du cavum, la tumeur est habituellement homogène, relativement bien délimitée et atteint fréquemment l'ensemble du mur nasopharyngien mimant ainsi un UCNT (Figures 30 et 31) [21].

Cependant, à l'inverse de l'UCNT, l'érosion osseuse au niveau de la base du crâne est rare avec les LNH.

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

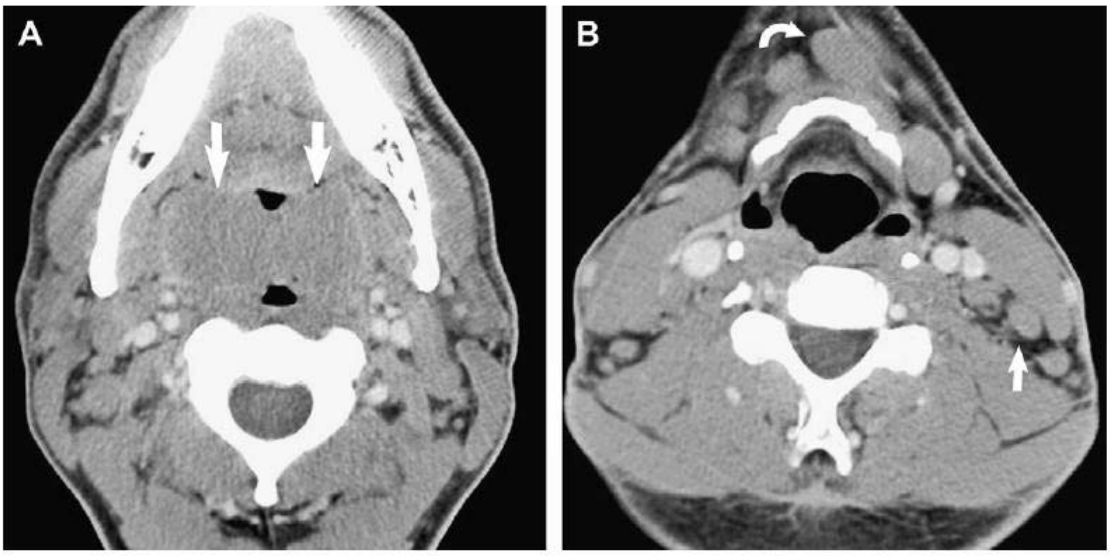


Figure 28 : LNH des amygdales palatines [21]

A. La TDM réalisée avec injection de produit de contraste montre une augmentation de volume homogène et bilatérale des amygdales palatines.

B. L'atteinte des amygdales est associée à la présence d'adénopathies.

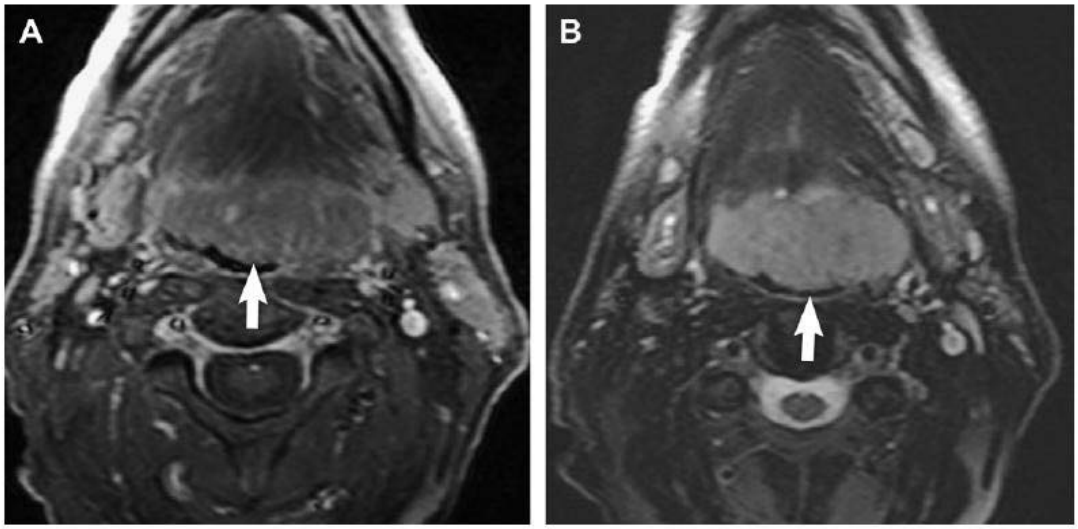


Figure 29 : LNH des amygdales linguales mimant un carcinome épidermoïde de la base de langue. Patient de 58 ans se présentant avec une volumineuse masse au niveau de la base de langue [21]

A. IRM en coupe axiale après injection de gadolinium séquence pondérée T1. L'image montre une masse à la base de la langue rehaussée faiblement mais de façon homogène par l'injection de gadolinium.

B. IRM en coupe axiale, séquence pondérée T2. L'image montre que la masse est homogène et relativement bien limitée avec une petite infiltration des tissus mous de voisinage. Le caractère homogène de la masse en séquence pondérée T2 n'est pas habituel dans le cas d'un carcinome épidermoïde aussi volumineux, ce qui suggère la possibilité d'un adénocarcinome ou encore d'un lymphome.

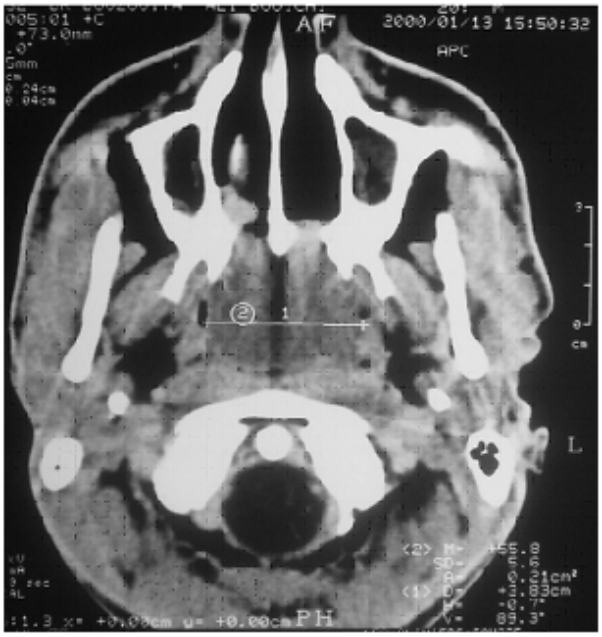


Figure 30: TDM du cavum (coupe axiale) : tumeur comblant la quasi totalité de la lumière du cavum.[21]

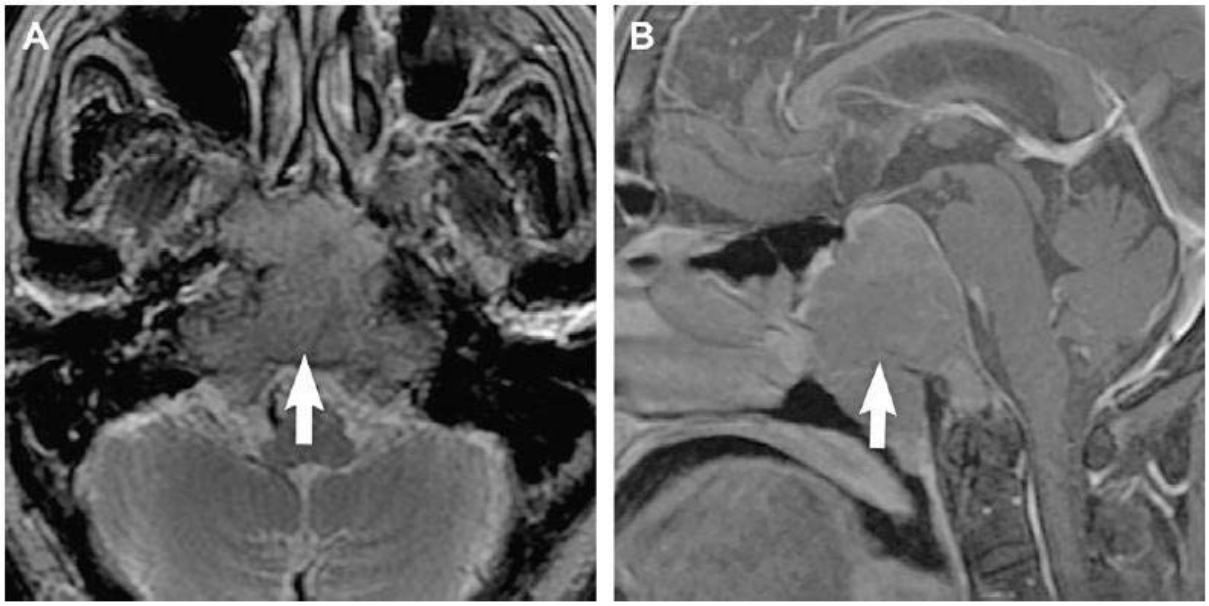


Figure 31 : LDGB du cavum mimant un UCNT. Patient de 78 ans se présentant avec des céphalées [21]

A. Coupe axiale d'IRM en séquence pondérée T2 montrant une volumineuse masse tumorale iso intense par rapport au tissu cérébral refoulant et prenant la place du Clivus.

B. Coupe sagittale d'IRM en séquence pondérée T1 après injection de gadolinium. La tumeur est homogène avec une zone de rehaussement limitée. La masse est centrée au niveau de cavum avec une extension en haut au Clivus et à la selle turcique.

e.3. Fosses nasales et sinus

Au niveau des fosses nasales et des sinus, les LNH se présentent souvent comme une masse détruisant les tissus mous de voisinage [21].

A savoir que les lymphomes surviennent plus souvent au niveau des cavités nasales tandis que les carcinomes sont le plus souvent sinusaux [21].

A ce niveau, les lymphomes sont plus homogènes à l'IRM en séquence pondérée T2 et se rehaussent moins à l'injection de gadolinium que les carcinomes (Figure 32) [21].

Cependant, la malignité doit être suspectée devant l'association de plusieurs signes radiologiques : lyse osseuse, opacité unilatérale et/ou hétérogène, prise de contraste hétérogène.

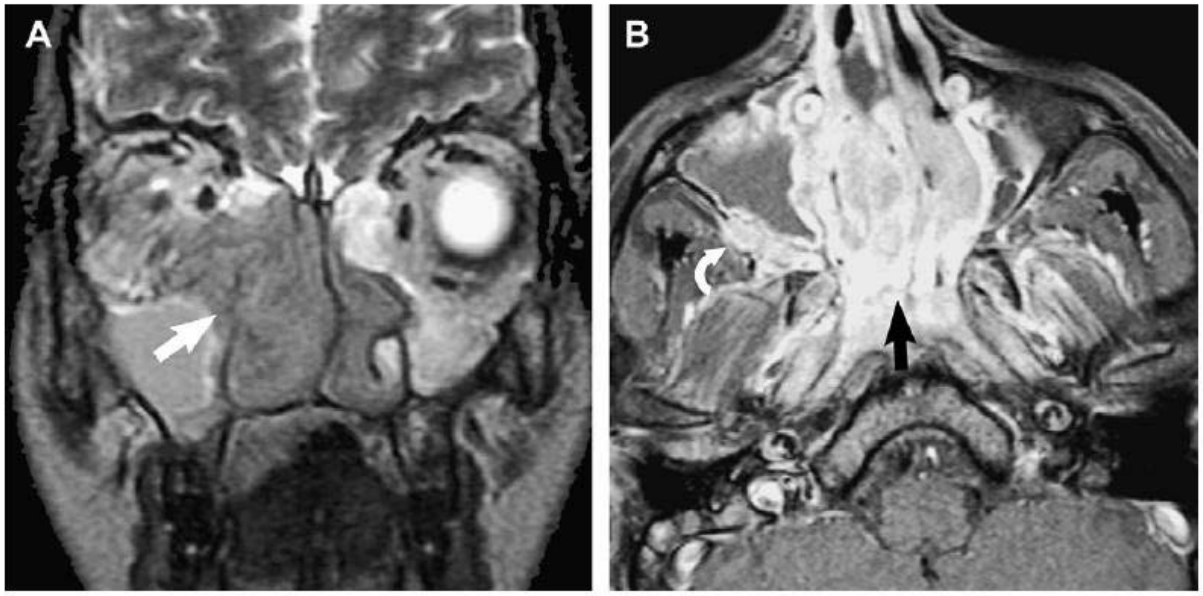


Figure 32 : Lymphome NK/T de type sino nasal [21]

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

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

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

f. Glande thyroïde

À l'imagerie, les lymphomes thyroïdiens primitifs se présentent le plus souvent sous forme d'une masse unique, augmentant rapidement de volume, mimant ainsi un carcinome anaplasique ou une autre tumeur agressive de la thyroïde (Figure 33) [21].

Le lymphome thyroïdien peut également se présenter sous forme de multiples nodules mimant ainsi un goitre multi nodulaire [21].

Sur des images de section, les lymphomes thyroïdiens apparaissent plus homogènes que les carcinomes, les calcifications ainsi que les dégénérescences cystiques et nécrotiques sont rares, ce qui permet de les distinguer des goitres [81].

Les LNH thyroïdiens infiltrent rarement la trachée. Cependant, un rétrécissement des voies aériennes peut se voir [21].

L'échographie retrouve une masse hypo échogène hétérogène, et permet de rechercher des adénopathies cervicales associées [69].

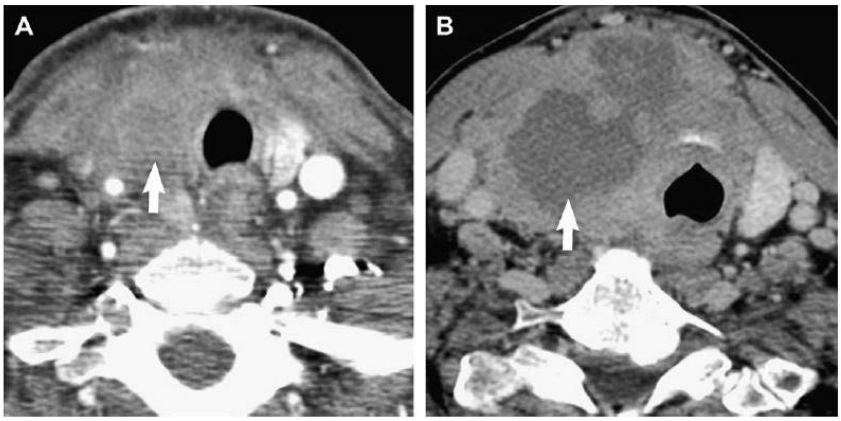


Figure 33: Lymphome de la thyroïde versus carcinome anaplasique de la thyroïde [21]

A. Il s'agit d'une femme âgée de 60 ans présentant une volumineuse masse latéro-cervicale droite.
La TDM en coupe transversale après injection de produit de contraste montre une masse relativement homogène et non calcifiée se développant au dépens du lobe droit de la thyroïde et infiltrant les tissus mous de voisinage.
L'étude anatomopatholoqigue a montré qu'il s'agissait d'un lymphome de phénotype B.
B. Il s'agit d'un homme de 61 ans se présentant là aussi avec une masse latéro-cervicale droite de croissance rapide.
La TDM en coupe transversale après injection de produit de contraste montre un aspect similaire au précédent cas, mais le processus est plus hétérogène avec des zones nécrotiques. La masse infiltre là aussi les tissus mous de voisinage et se développe aux dépens du lobe droit de la thyroïde.
L'étude anatomopatholoqigue a révélé un carcinome anaplasique de la thyroïde.

Figure 34 : Lymphome de la glande parotide chez un patient de notre étude

Il s'agit d'une coupe axiale qui montre un processus tumoral prenant les deux lobes de la parotide, hétérogène et ne rappelant pas un adénome pléomorphe.
Devant la paralysie faciale, nous avons pensé à un cylindrome. L'extemporané a révélé un lymphome, d'où la réalisation d'une parotidectomie exofacaciale.

2.2. Histologie

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

Pour établir le diagnostic initial de lymphome, des prélèvements de bonne qualité sont requis [62]. Il faut par conséquent essayer d'évoquer le diagnostic sur la clinique et/ou l'imagerie.

La suspicion clinique de lymphome permet d'adapter et de programmer les modalités de prélèvement, en prévenant l'anatomopathologiste de la probabilité d'un lymphome [19].

a. Moyens d'étude anatomopathologique

a.1. Cytologie ganglionnaire

La cytoponction ganglionnaire est un geste simple, non invasif, peu douloureux et facile à réaliser devant toute adénopathie superficielle, elle permet le plus souvent une orientation diagnostique [82 et 83].

Notons que, dans notre série d'étude, la cytoponction ganglionnaire n'a été réalisée chez aucun malade.

a.2. Lymphadénectomie

Pour rappel, toute adénopathie ayant une taille de plus de 1 centimètre, évoluant depuis plus d'un mois et ne faisant pas sa preuve, doit être explorée [84].

En cas d'adénopathie superficielle, la lymphadénectomie est une chirurgie assurée le plus souvent par un spécialiste ORL, elle nécessite une concertation entre clinicien, chirurgien et anatomopathologiste [82, 14].

L'exérèse ganglionnaire en totalité est toujours préférable pour des ganglions superficiels ou accessibles à une chirurgie standard « Gold standard » [85].

Dans notre série, les cas de LNH ganglionnaire ont bénéficié d'une lymphadenéctomie après examen clinique et endoscopique pour éliminer une éventuelle tumeur primitive et contre indication à la biopsie (Figure 35).

a.3. Autres biopsies

En l'absence d'adénopathie valable pour la biopsie, le diagnostic repose sur l'examen histologique d'un tissu infiltré. Dans notre série, les différents types de biopsie étaient représentés comme suit :

- Biopsie du cavum dans trois cas ;
- Biopsie des fosses nasales dans un cas ;
- Biopsie du sinus sphénoïde dans un cas ;
- Biopsie de la cavité buccale dans un cas ;
- Cytoponction et biopsie de la thyroïde dans un cas (nous avons pensé à un carcinome anaplasique en premier).

La biopsie doit être prise en charge rapidement à l'état frais pour être divisée en plusieurs fragments [62] :

1- Un fragment fixé dans du liquide de formol pour être inclus en paraffine, destiné à l'examen morphologique et à la caractérisation phénotypique de la tumeur.

2- Un ou plusieurs fragments congelés destinés à des caractérisations moléculaires ultérieures.

3- Un fragment à mettre dans des milieux de culture propices à l'obtention de suspensions cellulaires pour des examens cytogénétiques.

a.4. Pièce opératoire :

Dans notre série, l'étude anatomo-pathologique était faite sur six pièces opératoires d'exérèse chirurgicale. Il s'agissait de quatre amygdalectomies, d'une sub maxillectomie droite et d'une parotidectomie exofaciale gauche avec étude extemporanée.

Figure 35 : Pièce opératoire d'ADP JC lymphomateuses (patiente de notre étude)

b. Etude histopathologique :

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

La nouvelle classification OMS en vigueur ne regroupe plus les lymphomes par grades de malignité, mais prend en compte plusieurs critères [62] :

- La présentation clinique de la maladie ;
- L'analyse macroscopique : Les lymphomes ont un aspect macroscopique blanc nacré, luisant et homogène en chair de poisson [85] ;
- L'analyse morphologique simple de la cellule tumorale (taille, aspect du noyau et du cytoplasme) [19] ;
- L'architecture du tissu prélevé (envahissement tumoral diffus ou organisé en follicules) [62] ;
- L'immunohistochimie (IHC), autrefois utile pour affirmer le caractère lymphoïde de la cellule maligne (et éliminer un carcinome ou un mélanome indifférencié), est désormais absolument nécessaire, non seulement pour affirmer le phénotype B ou

T de la cellule maligne, mais également pour rechercher d'autres marqueurs propres à chaque sous type (Figures 36 et 37) [19].

- Enfin, une analyse cytogénétique (à la recherche d'anomalies chromosomiques) ou une étude en biologie moléculaire (détection de transcrits issus de translocation, mise en évidence de génome viral ou mise en évidence d'une clonalité) peut compléter le bilan [19 et 62].

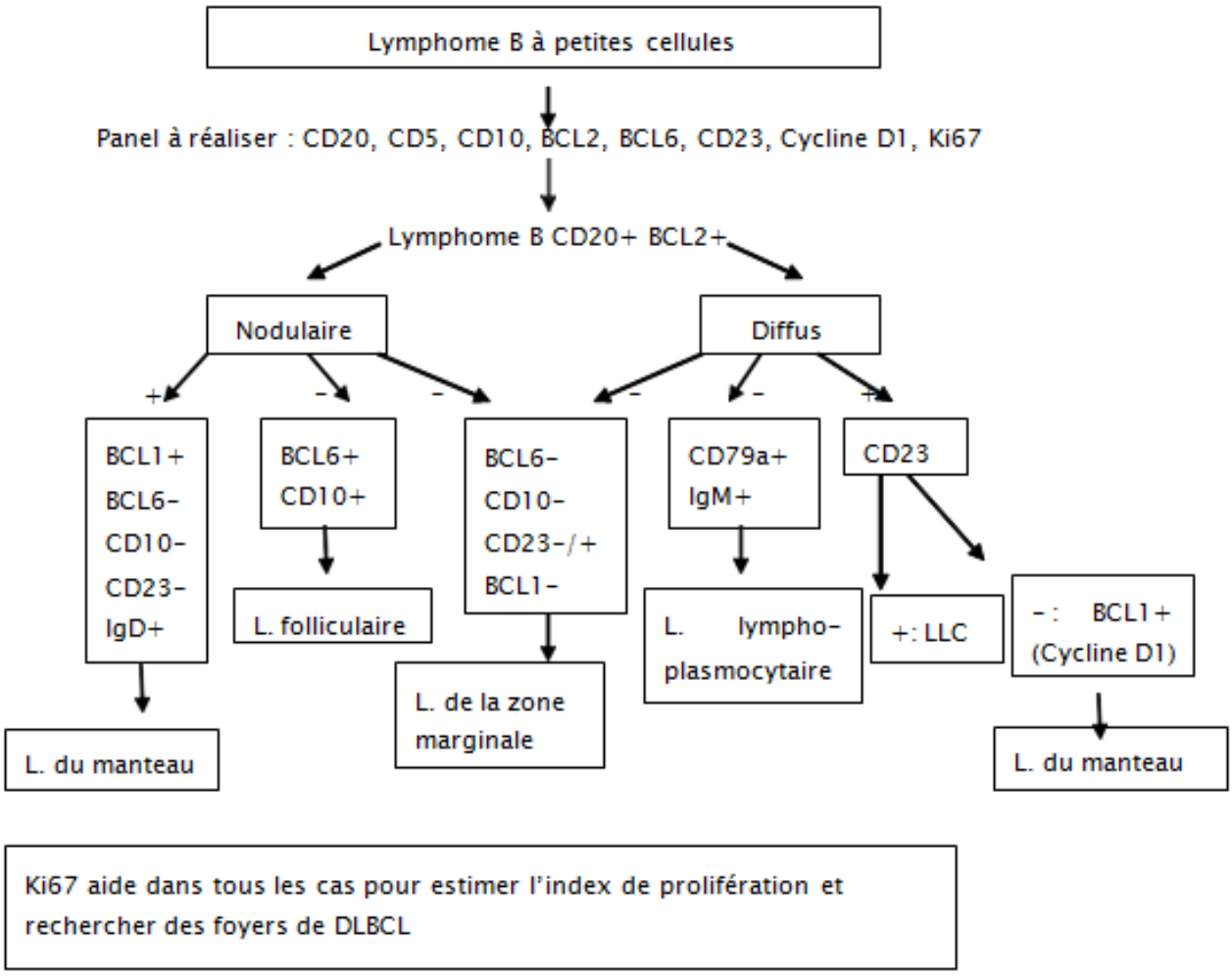


Figure 36: Algorithme décisionnel devant une prolifération lymphoïde à petites cellules [85]

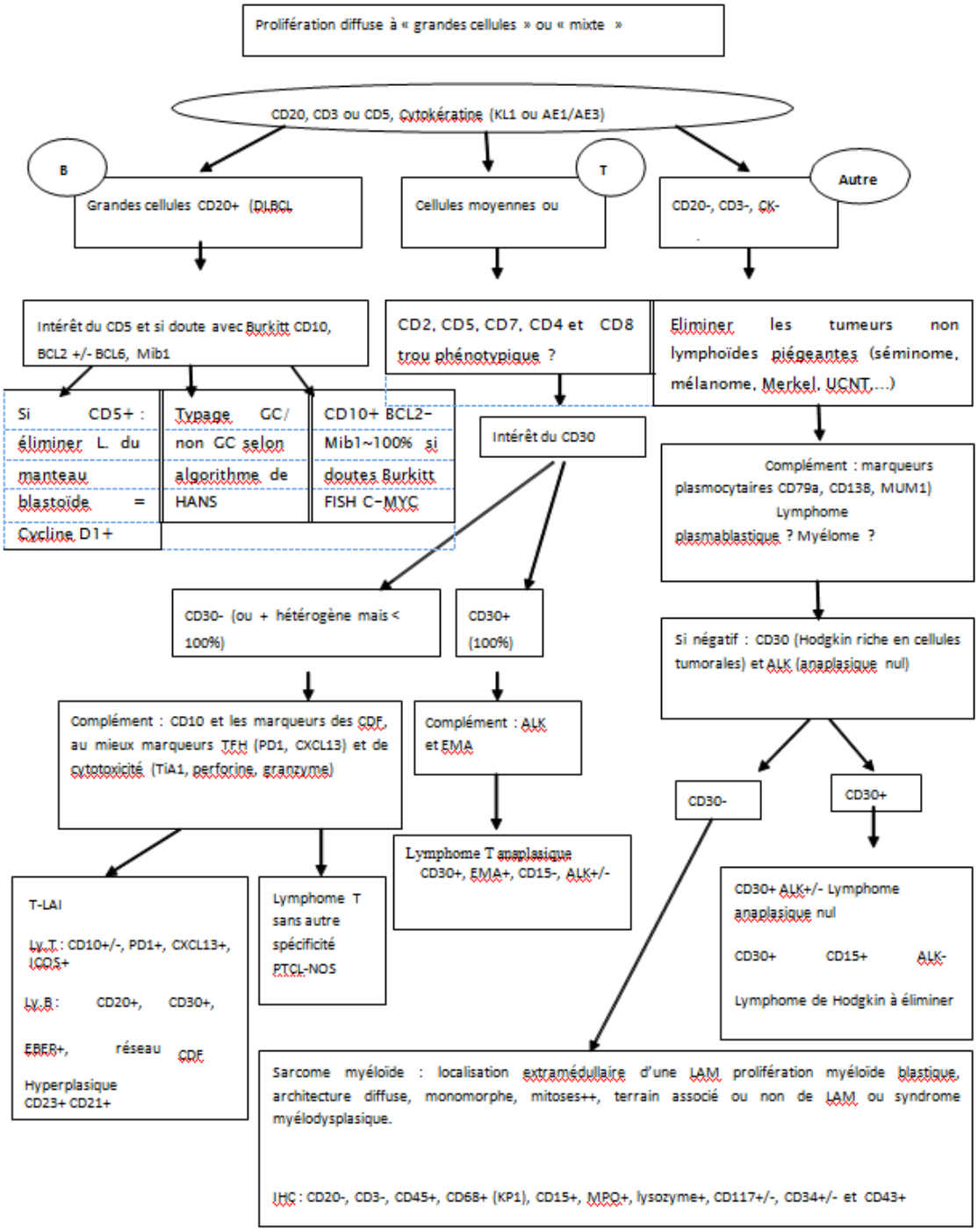


Figure 37: Algorithme décisionnel devant une Prolifération lymphoïde d'architecture diffuse [85]

a. Classification OMS

Le diagnostic retenu doit impérativement se référer à l'actuelle classification internationale OMS 2016, et en cas de difficultés, il est fortement recommandé de prendre l'avis d'un bio-pathologiste expert dans le domaine des lymphomes (Tableaux 8 et 9) [62].

Tableau 8: Classification OMS 2016 des lymphomes non Hodgkiniens (de phénotype T) [5]

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

Tableau 9 : Classification OMS 2016 des lymphomes non Hodgkiniens (de phénotype B) [5]

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

b. Types histologiques

Dans notre étude, nous avons utilisé la nouvelle classification de l'OMS 2016, alors que la plupart des études ont classé les lymphomes selon :

- Working Formulation (WF) qui classe les lymphomes par leurs grades de malignité [29,86].
- OMS 2008 qui classe les lymphomes sur des critères cytologiques, histologiques, immunophénotypiques cytogénétiques et moléculaires [25,26].

Les LNH de phénotype B sont les plus fréquents, tandis que les LNH T représentent moins du quart de l'ensemble des LNH :

- Dans une étude de Drouet et al. [14], les lymphomes B ont représenté 85 % des cas et les lymphomes T ont représenté 15 % des cas.
- Nabih [87], a objectivé dans son étude une prédominance du lymphome B dans 65 % des cas contre 35 % des cas de lymphome T.
- Dans une autre étude de Walter et al. [88], les lymphomes B ont représenté 87 % des cas et les lymphomes T 13 % des cas.
- Dans notre étude, 77.8 % des lymphomes étaient de phénotype B et 22.2% de phénotype T.

Tout comme les résultats des études menées par Hung-Sheng Chi, Picard et Hart. [25,24 et 26], nous avons constaté dans notre série que les lymphomes B à grandes cellules étaient le type histologique le plus souvent retrouvé avec 33.3 % des cas.

Dans notre étude, les lymphomes folliculaires étaient le deuxième lymphome par ordre de fréquence (22.2 %), ceci rejoint les résultats de l'étude de Hart et al [26].

Les lymphomes folliculaires sont surtout de détermination ganglionnaire ce qui s'accorde avec les résultats de notre étude : parmi les huit cas de LNH folliculaires, sept étaient de localisation ganglionnaire.

Les lymphomes de la zone marginale représentent 10 % des LNH [19 et 89], 8.3 % dans notre étude.

Les lymphomes du manteau représentaient 5.5 % dans notre étude, 6 % dans l'étude de Picard et 1 % dans l'étude de Hart et al [25 et 26].

Les lymphomes lymphocytiques représentaient 5.5 % dans notre étude, 5 % dans l'étude de Hart et 6 % dans l'étude de Picardet al [26 et 25].

L'atteinte dans ces cas de lymphomes est souvent disséminée sur le plan ganglionnaire avec une extension occasionnelle au niveau de l'anneau de Waldeyer [19 et 89]. Dans notre étude, les lymphomes lymphocytiques étaient tous de localisation ganglionnaire.

Les lymphomes de MALT représentaient 3 % dans notre étude contre 9 % dans les études de Picard et de Hart [25 et 26].

Hart a rapporté 3 % des cas de lymphomes de Burkitt [26] et Picard en a rapporté 4.5 % [25]. Quant à notre étude, aucun cas n'a été observé puisqu'il s'agit d'une maladie qui survient le plus souvent chez les enfants, absents dans notre série [19 et 89].

Les lymphomes T/NK de type nasal sont plus répandus en Asie et en Amérique latine et constituent le type histologique le plus fréquent en Chine par exemple [90 et 91]. Ce type de lymphome est rare en Europe et aux Etats-Unis [92]. Dans notre étude, nous avons retrouvé deux cas de lymphome T/NK de type sinonasal.

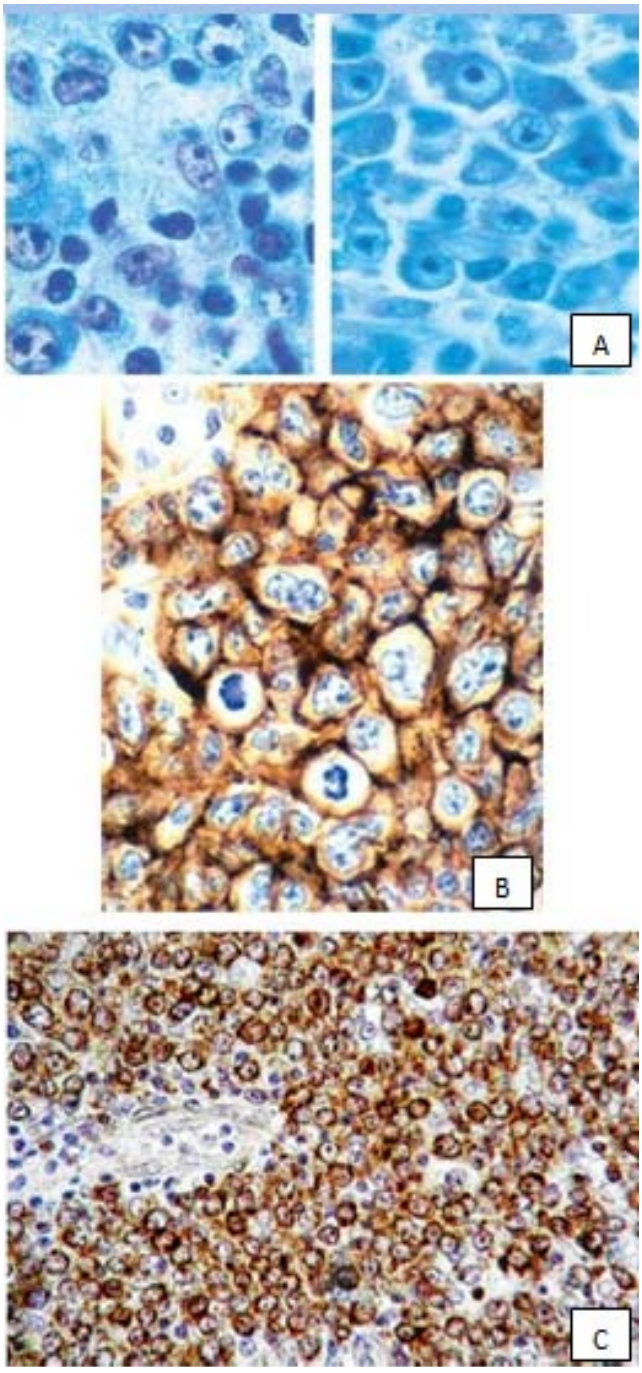


Figure 38 : LDGB [6]

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

B. Lymphome B diffus à grandes cellules. Immunomarquage avec l'anticorps CD20/I26 (immunoperoxydase sur coupes en paraffine).

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

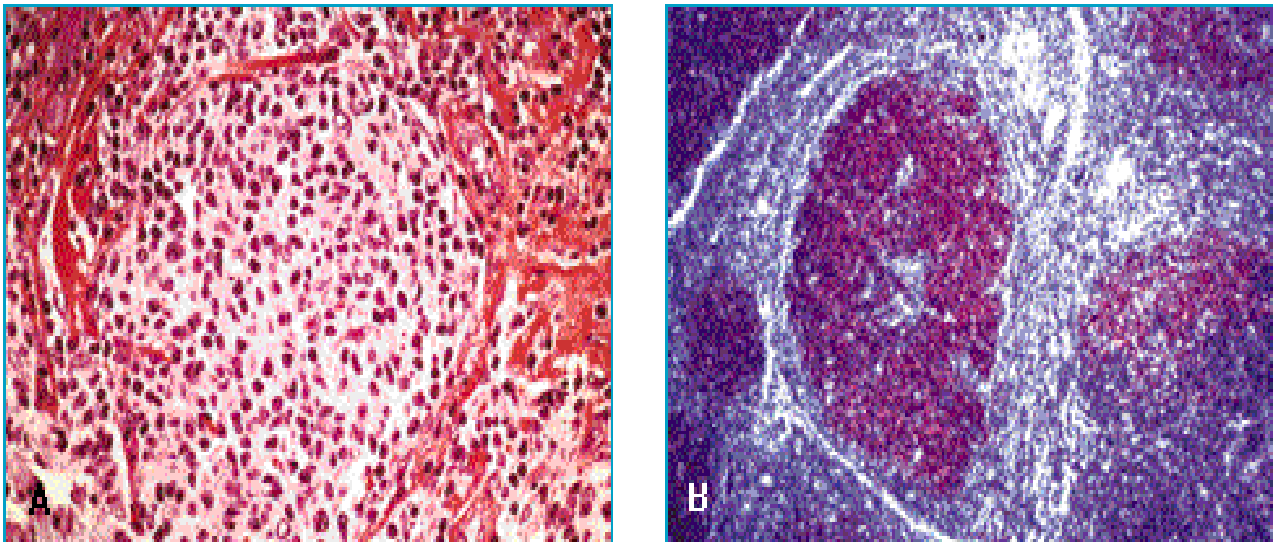


Figure 39 : Lymphome folliculaire [93]

(A) follicule tumoral constitué d'une prédominance de centrocytes ; (B) les cellules des follicules tumoraux expriment fortement bcl-2

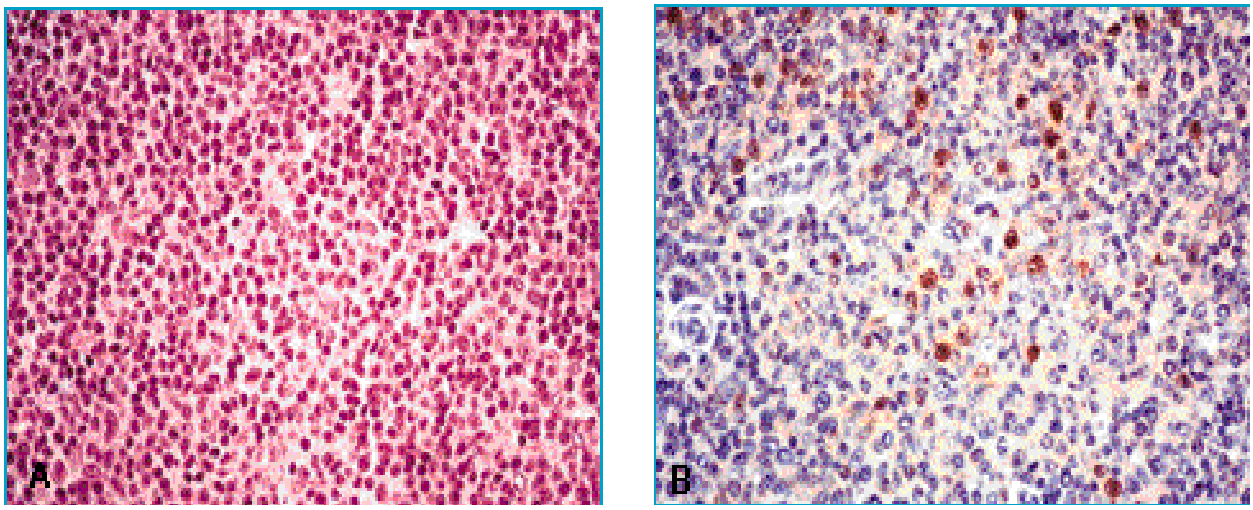


Figure 40 : Lymphome du manteau [93]

(A) les cellules tumorales, très monomorphes, au noyau discrètement irrégulier ; (B) certaines présentent une expression nucléaire de la cycline D1 (bcl-1), conséquence de la translocation t(11;14)

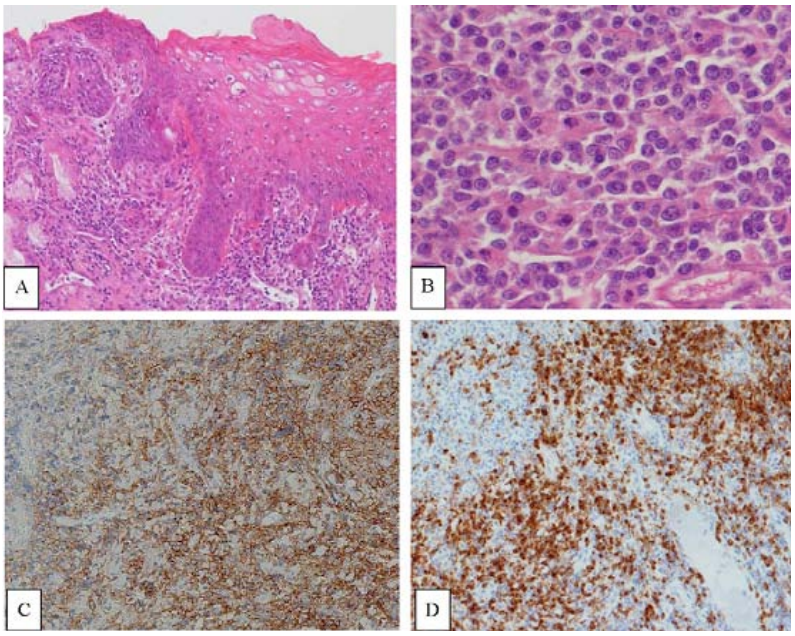


Figure 41 : Lymphome T/NK de type nasal [94]

hyperplasie pseudo-épithéliomateuse de l'épithélium de surface (A), infiltrat dense de cellules monotones, de taille moyenne, aux noyaux ronds, aux cytoplasmes bien visibles (B). Les cellules tumorales sont CD56 (C) et Granzyme positives (D)

IV. BILAN D'EXTENSION

L'extension du LNH est locale, locorégionale et générale. Elle se fait par voie lymphatique et hématogène. Ainsi, une fois le diagnostic de LNH est confirmé par un examen anatomopathologique, un bilan d'extension s'impose. Il aura pour rôle d'évaluer l'importance et la diffusion du processus lymphomateux, d'établir une classification clinique qui a une valeur pronostique et de ce fait permettra d'adopter une thérapeutique appropriée.

1. Bilan clinique

Ce bilan comporte :

1- La recherche de signes généraux.

2-L'appréciation de « L'état d'activité » : cet état représente une appréciation semi-quantitative du retentissement du LNH sur la vie quotidienne du malade. On utilise l'échelle proposée par l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) et adoptée par l'OMS (Tableau10).

Tableau 10 : Echelle d'activité de ECOG[95]

Echelle	Etat d'activité
0	Absence de symptômes
1	Sujet symptomatique, mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale
2	Sujet alité moins de 50 % de la journée
3	Sujet alité plus de 50 % de la journée
4	Sujet alité en permanence, une aide pour des gestes quotidiens

3- Un examen à la recherche de symptômes et de signes d'atteintes ganglionnaires et extra-ganglionnaires.

2. Bilan biologique

Ces examens sont réalisés pour apprécier le retentissement de la maladie sur l'organisme et ont une valeur pronostique.

2.1. Hémogramme

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

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

L'anémie est une situation très fréquente dans les pathologies lymphomateuses. Ses causes sont multiples et s'associent souvent pour entraîner une diminution importante du taux d'hémoglobine. Pour les LNH, l'anémie semble corrélée à une survie diminuée [96].

Une anémie a été retrouvée dans 19.4 % des cas de notre série.

La leucopénie est un signe habituel dans les hémopathies malignes comme le lymphome, ainsi que la thrombopénie qui peut être associée à un lymphome par le biais d'envahissement médullaire [97].

Dans notre série, 5.5 % des patients présentaient une pancytopénie.

2.2. Electrophorèse des protéines

L'électrophorèse des protéines permet de doser le taux de l'albumine, reflet du retentissement de la maladie sur l'état nutritionnel. Elle peut aussi confirmer parfois la sécrétion d'une gammapathie monoclonale par les cellules lymphomateuses [98].

Dans notre série, seuls cinq malades ont eu une électrophorèse perturbée à type d'hyperrgammaglobulinemie.

2.3. Dosage de la LDH

La concentration sérique des LDH est le reflet de la masse tumorale et de l'agressivité de la maladie. C'est un élément primordial du pronostic de tous les lymphomes [99]. Le pronostic est bon lorsque le taux de LDH est bas.

Ce dosage était élevé chez huit malades, soit 22.2 % des cas.

2.4. Bilan hépatique et rénal

Le bilan rénal est réalisé à la recherche d'un retentissement fonctionnel ou organique du LNH. Dans notre série, seul un patient avait une augmentation de la créatinine et de l'urée.

Le bilan hépatique peut révéler une cholestase en cas d'envahissement lymphomateux. Dans notre série, il n'était perturbé que chez deux malades.

2.5. Sérologies virales

L'immunodépression et une réplication virale incontrôlée de façon prolongée sont associées à un risque accru de LNH [100]. D'autre part, une sérologie virale VIH positive peut contrecarrer l'utilisation de certaines polychimiothérapies et nécessiter l'utilisation d'agents inhibant la réplication virale. La réalisation de la sérologie VIH doit faire partie intégrante du bilan de tout LNH.

Aucun patient n'était séropositif dans notre série.

Les hépatites chroniques à virus C peuvent se compliquer de cryoglobulinémie et de lymphomes B de faible malignité. Par ailleurs, l'éradication du virus de l'hépatite C par un

traitement par interféron a été associée à de bonnes réponses thérapeutiques sur des lymphomes de bas grade liés au virus de l'hépatite C. Ces résultats constituent un argument supplémentaire en faveur de l'association entre le virus de l'hépatite C et le LNH [89].

Deux malades de notre série avaient une sérologie virale de l'hépatite C, soit 5.5 % des cas.

3. Bilan radiologique et investigations exploratrices

3.1. Radiographie thoracique

Moins sensible que le scanner, la radiographie thoracique est largement remplacée par la TDM qui est actuellement l'examen de référence dans le bilan d'extension des LNH.

Dans notre série, la radiographie du poumon réalisée chez 20 patients objectivait des ADP mediastinales dans cinq cas.

3.2. Echographie abdominale

Dans le cadre du bilan d'extension, L'échographie abdominale permet d'étudier le foie, la rate et les ganglions, mais elle est beaucoup moins sensible que le scanner qui explore mieux les parenchymes hépatique et splénique et permet une étude comparative plus précise [101, 102].

Dans notre série, l'échographie abdominale effectuée chez 12 patients, objectivait six ADP profondes et deux atteintes hépato-spléniques.

3.3. TDM et IRM

Le scanner cervico-thoraco-abdomino-pelvien (CTAP) est essentiel pour évaluer l'extension ganglionnaire et viscérale de la maladie de préférence avec injection. Afin de faciliter le suivi, il est recommandé d'utiliser une épaisseur de coupes reconstruites de 5 mm. Il permet de mettre en évidence des adénopathies profondes, d'épaississement digestif, d'épanchement péritonéal, d'un nodule pulmonaire ou d'une hépatosplénomégalie.

Dans notre série, la TDM CTAP pratiquée chez 30 malades, objectivait huit ADP profondes, huit ADP médiastinales et deux atteintes hépato-spléniques.

Une TDM ou IRM cérébrale et de la base de crâne peut être nécessaire en cas d'atteinte orbitaire, nasopharyngée ou des structures du massif facial [19].

3.4. TEP

La TEP a l'avantage d'apporter en un seul examen une réponse plus performante dans le dépistage des localisations ganglionnaires et extra-ganglionnaires [103], le nombre de TEP réalisées pour la stadification et le suivi des lymphomes est en constante augmentation ces dernières années, sa réalisation est recommandée parce qu'il fait partie intégrante du bilan d'extension initial et de suivi de la maladie.

La TEP réalisé chez un seul patient dans notre série objectivait des ADP cervicales, mediastinales et profondes. Il s'agissait d'un patient diagnostiqué de LDGCB qui a bénéficié de la TEP dans le cadre du bilan d'extension, il était pris en charge dans le nouveau service d'hématologie de l'hôpital.

3.5. Fibroscopie oeso-gastro-duodénale (FOGD)

Une atteinte gastro-intestinale est retrouvée chez 10 % des patients atteints d'un LNH primitif de l'anneau de Waldeyer. Ainsi, une endoscopie oeso-gastro-duodénale est systématique en cas d'atteinte de ce site [62].

La FOGD était réalisée chez tous les patients de notre série, dont un seul cas présentait une atteinte gastrique.

4. Biopsie ostéo-médullaire (BOM)

Elle permet par l'examen histologique de la moelle hématopoïétique d'affirmer la présence d'un envahissement lymphomateux. Elle est réalisée sous anesthésie locale au niveau de l'épine iliaque postéro-supérieure. Le tronçon biopsique doit mesurer au mois 2 cm de long [102].

La BOM effectuée chez tous les patients avait diagnostiqué une aplasie médullaire.

V. CLASSIFICATION

Au terme de ce bilan d'extension, la maladie est classée selon une classification internationale.

1. Classification d'ANN ARBOR (AA)

Ce système a initialement été utilisé pour la classification des patients atteints de la maladie d'Hodgkin avant d'être appliqué aux LNH [104]. Cette classification est basée sur le nombre de territoires ganglionnaires atteints, l'existence ou non de localisations ganglionnaires à la fois sus et sous diaphragmatiques, la présence ou non d'une seule ou plusieurs localisations extra-ganglionnaires (Tableau 11).

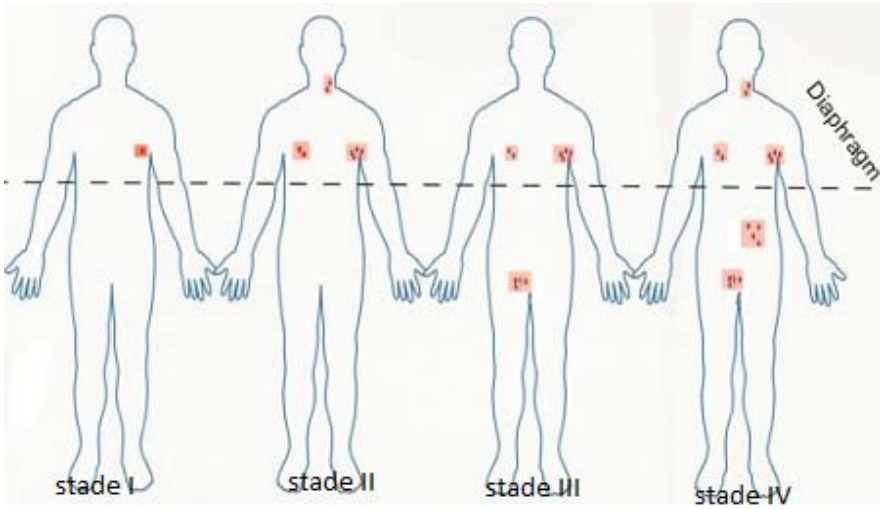


Figure 42 : Stades de la classification d'ANN ARBOR [105]

Tableau 11: La classification d'Ann. Arbor modifiée [104]

Stade Extension de la maladie	
Stade I	Un seul territoire ganglionnaire atteint
Stade II	Plus de deux territoires ganglionnaires atteints mais tous situés du même côté du diaphragme
Stade III	Plus de deux territoires ganglionnaires atteints et situés des deux côtés du diaphragme
Stade IV	Atteinte médullaire ou viscérale (d'origine hématogène)
Classification clinico-biologique	
A	Absence de signes cliniques d'évolutivité
a	Présence d'au moins un signe clinique d'évolutivité
B	Absence de syndrome inflammatoire
b	Présence de syndrome inflammatoire
X	Présence d'une masse bulky
E	Présence d'une atteinte viscérale de contiguïté

Les différents examens morphologiques réalisés permettent de stadifier l'extension de la maladie en quatre stades anatomocliniques selon la classification de Ann-Arbor (AA), représentée par les maladies localisées (stades I et II) et les maladies disséminées (stades III et IV) [62].

Le stade est globalement un bon facteur pronostique et les malades ayant un stade (I) ont toujours une survie plus longue que les patients ayant un stade (IV) [76]. De plus, diagnostiquer une maladie disséminée semble être l'un des seuls paramètres réellement associés à un risque de rechute plus élevé [106].

Dans notre étude, la classification au moment du diagnostic a été dominée par le stade (I) avec 55.5 % des cas, alors que le stade (IV) n'a été retenu que pour 8.5 % des cas. Le stade (II) a représenté 22.2 % et le stade (III) 13.8 % des cas.

Ainsi, deux groupes de malades ont été individualisés : un groupe de 28 malades avec des stades localisés (I-II) soit 77.8 % des cas et un deuxième groupe de 8 malades avec des stades disséminés (III- IV) soit 22.2 % des cas.

La plupart des LNH de la sphère ORL sont diagnostiqués dans des stades précoces.

Hanna et al. [107] ont rapporté 75 % de stades localisés contre 25 % de stades disséminés ; Hung-Sheng Chi et al. [24] ont diagnostiqué 80,2 % des cas au stade localisé. Ces résultats sont similaires à ceux de notre étude.

La classification selon l'évolutivité clinique, dans notre série, notait la présence de signes généraux chez 19.4 % patients classés stade « B » alors que le stade « A » représentait 80.6 % des cas.

L'étude de l'évolutivité biologique, a permis de classer 5 patients (28.8 %) en stade (b). Dans notre série, le syndrome inflammatoire a été retenu devant l'existence d'au moins deux signes biologiques.

VI. BILAN PRETHERAPEUTIQUE

Une fois la stadification de la maladie établie, il convient de réaliser un certain nombre d'explorations complémentaires dans le cadre d'un bilan pré-thérapeutique, afin de préciser d'éventuelles co-morbidités et ainsi déterminer une possible contre-indication d'ordre médical à la réalisation de l'un de traitements que le patient peut être amené à recevoir [14].

1. Bilan clinique

Le bilan clinique apprécie le poids, le statut nutritionnel et l'index de performance. Il recherche en outre les signes d'une infection évolutive (examen ORL et stomatologique).

2. Bilan biologique

Le bilan biologique comporte :

- Numération formule sanguine : pour évaluer les réserves médullaires ;
- Bilan d'hémostase : en vue de la pose d'une chambre implantable ;
- Bilan rénal : pour évaluer la fonction rénale ;
- Bilan hépatique : pour évaluer la fonction hépatique ;
- Albumine/Pré-albumine : pour évaluer l'état nutritionnel ;
- Bilan infectieux : bandelette urinaire-examen cytobactériologique des urines (BU-ECBU) et protéine C réactive (CRP) pour dépister une infection évolutive ;
- Hormone chorionique gonadotrope humaine (HCG) plasmatiques : si femme en âge de procréer ;
- Cryoconservation du sperme (CECOS) : si homme jeune.

3. Consultation cardiologique

Le bilan préthérapeutique comporte d'une part l'électrocardiogramme (ECG) et d'autre part l'échocardiaque. L'ECG vise à chercher des troubles du rythme, ou de repolarisation, ceci permet de limiter la chimiothérapie. L'échocardiaque permet de déterminer la fraction d'éjection isotopique, il est systématique pour les patients allant recevoir des anthracyclines, et en cas de mise sous Rituximab ou autres chimiothérapies potentiellement cardiotoxiques.

4. Consultation pré-anesthésique (CPA)

Une CPA s'impose chez tout patient nécessitant une intervention chirurgicale.

Cela permet à l'anesthésiste de connaitre les antécédents pathologiques du patient, les traitements qu'il suit et l'intervention programmée.

Le bilan clinique, éventuellement complété par d'autres examens complémentaires, permet d'identifier les facteurs de risque, de définir la stratégie anesthésique (générale ou loco-régionale) et de prendre l'ensemble des mesures qui s'imposent pour diminuer le risque opératoire.

L'anesthésiste prend connaissance des traitements suivis par le patient et effectuer un tri des médicaments qui doivent être impérativement arrêtés avant l'intervention, ceux qui doivent être impérativement poursuivis et ceux qui doivent être remplacés par d'autres médicaments mieux adaptés à la période péri-opératoire [109].

C'est à ce moment, également, que l'anesthésiste recherche des antécédents d'allergie, et évalue les difficultés d'intubation trachéale et informe le patient des risques péri-opératoires.

VII. TRAITEMENT

Les lymphomes sont des néoplasies dont l'évolution spontanée est mortelle.

Leur pronostic se voit s'éclaircir grâce aux progrès réalisés dans les méthodes thérapeutiques.

La prise en charge thérapeutique des LNH ne peut se concevoir qu'au sein d'une réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

Le choix du traitement est une étape délicate dans le cadre des LNH [110].

Il est basé sur la définition précise de l'entité anatomo-clinique en cause et d'un certain nombre de critères pronostiques [110].

1. But du traitement

Les principaux objectifs du traitement du LNH se résument ainsi :

- Guérir pour les LNH agressifs [111];

- Parvenir à la rémission et la prolonger pour les LNH indolents [111];
- Eviter l'apparition de symptômes et traiter ceux qui existent, notamment la douleur;
- Améliorer la qualité de vie du patient.

2. Moyens thérapeutiques

Les principaux moyens thérapeutiques utilisés sont la chimiothérapie et la RTH (curative ou palliative).

D'autres méthodes sont également utilisées en fonction de l'indication, il s'agit de la chirurgie, de l'intensification thérapeutique avec greffe de la moelle osseuse, de l'immunothérapie et de certaines thérapies adjuvantes [112].

Ces moyens thérapeutiques peuvent être utilisés seuls ou en association.

2.1. Chirurgie

La chirurgie n'a de place qu'à titre diagnostique ou symptomatique [110].

Elle est limitée à :

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

Dans notre série, les patients étaient opérés dans un but diagnostic, il s'agissait de 4 amygdalectomies, d'une sub maxillectomie droite et une parotidectomie exofaciale gauche.

2.2. Radiothérapie

La place de la RTH dans la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens est de plus en plus restreinte compte tenu d'une part qu'il s'agisse le plus souvent de maladies d'emblée

disséminées (à l'exception des lymphomes extra-ganglionnaires), et suite aux excellents résultats qu'apportent l'association de chimiothérapie et de rituximab seule [104].

Néanmoins, la RTH conserve quelques bonnes indications dans le cadre de la prise en charge des lymphomes non hodgkiniens localisés.

La tomographie à émission de positons semble potentiellement prometteuse afin d'identifier les patients pouvant bénéficier d'une RTH complémentaire [17].

Afin de diminuer la morbidité tardive des combinaisons thérapeutiques, les protocoles d'irradiation devront s'efforcer à délivrer des doses aussi faibles que raisonnablement possible et inclure des volumes limités [17].

L'émergence des nouvelles techniques d'irradiation comme la RTH asservie à la respiration, la RTH avec modulation d'intensité et la RTH guidée par l'image devrait contribuer à diminuer les doses aux organes sains de voisinage, source de morbidité tardive [17].

Dans l'étude de Hart, portant sur les LNH de la tête et du cou aux stades localisés (I et II), les patients étaient principalement traités par la radiothérapie suivie par la combinaison chirurgie – radiothérapie (Tableau 12) [26].

Tableau 12 : Répartition des patients dans l'étude de Hart et al. selon leur traitement

	Frequency	Per cent
Surgery	10	5.3
Radiotherapy	84	44.2
Chemotherapy	22	11.6
Surgery and radiotherapy	44	23.1
Surgery and chemotherapy	9	4.7
Radiotherapy and chemotherapy	15	7.9
Surgery, radiotherapy and chemotherapy	6	3.1
Total	190	99.9

Dans notre étude, la RTH était utilisée chez neuf malades. Quatre malades étaient traités par RTH externe seule, il s'agissait des cas atteints de LNH folliculaire localisé. Dans les cinq autres cas, la RTH externe était précédée par une chimiothérapie de type CHOP, il s'agissait des LNH du cavum et des amygdales.

2.3. Chimiothérapie

La chimiothérapie est aujourd'hui l'arme thérapeutique essentielle des LNH de haut grade de malignité. Grâce à une intensification des chimiothérapies, les taux de survie ont été améliorés au cours de ces dernières années. Cet accroissement d'efficacité s'accompagne cependant d'un accroissement de leur toxicité [113, 114, 115].

Dans les LNH de bas grade de malignité, malgré la multiplicité des protocoles proposés, la chimiothérapie ne semble pas modifier l'histoire naturelle de la maladie dont la médiane de survie se situe entre 8 et 11 ans.

a. Les principaux agents sont:

- Les agents alkylants: Cyclophosphamide (Endoxan*) ;
- Les antimitotiques: Méthotrexate (Méthotrexate*);
- Les agents scindants: Adriamycine (Adriblastine*), Bléomycine (Bléomycine*), Doxorubicine ;
- Les agents de fuseau: Vincristine (Oncovin*), VM 26 ;
- Les corticoïdes: Dexaméthasone;
- Les antipyrimidiques: Cytarabine (Aracytine*).

L'association nommée CHOP (Tableau 13) a été développée dans le milieu des années 1970, elle s'est avérée supérieure aux autres associations type COP (Tableau 14) (Cyclophosphamide – Oncovin – Prédnisone) ou MOPP (Métoclopramine – oncovin –Procarbasine – Prédnisone) ne contenant pas d'anthracyclines.

b. Protocole CHOP :

Tableau 13: protocole CHOP [116]

Composition	Posologie	Voie d'administration	Jour d'administration	Toxicité / Surveillance
Vincristine (Oncovin*)	1,4 mg/m2	IVL	J1	Neutropénie modérée, iléus paralytique, neuropathie périphérique
Cyclophosphamide (Endoxan*)	750 mg/m2	IVL=1 heure	J1	Neutropénie, nausées, vomissement, cystite hémorragique à forte dose
Doxorubicine (Adriblastine*)	50 mg/m2	IVL=1 heure	J1	Neutropénie et thrombopénie doses-dépendantes ; nausées ; mucite ; toxicité cardiaque à 550 mg/m2 ; alopécie
Prednisone	60 mg/m2	PO	J1 à J5	Rétention hydro-sodée, diabète

Une cure toutes les 3 semaines avec un total de 6 cures.

c. Protocole COP :

Tableau 14: protocole COP [117]

Produit	Dose	Mode	Protocole
Cyclophosphamide	600 mg/m²	IV	J1
Vincristine	1 mg/m²	IV	J1
Prédnisone	400 mg/m²	Per os	J1 à J21

Six cures hebdomadaires: 1 cure toutes les 3 semaines avec un total de 12 cures.

Ezzat et al. [61] ont trouvé que la chimiothérapie était le moyen thérapeutique commun chez 130 patients atteints de lymphome de l'anneau de Waldeyer. CHOP était le protocole le plus utilisé.

Cela peut s'expliquer par le fait que la majorité de leurs patients étaient classés stade II

et, par conséquent, la radiothérapie locale n'était pas jugée appropriée.

Dans notre série, la chimiothérapie était le principal moyen thérapeutique : 31 patients (86.1%) ont eu une polychimiothérapie de type CHOP, ce qui s'accorde avec la littérature, puisque le CHOP est un protocole de référence et il est le plus communément utilisé, c'est un protocole standard pour les LNH de haut grade de malignité [116].

2.4. Intensification thérapeutique avec greffes

Cette modalité thérapeutique trouve son indication dans l'intensification thérapeutique relative aux lymphomes réfractaires ou en rechute [118].

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

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

L'allogreffe : consiste e une greffe de cellules souches provenant d'un donneur apparenté ou non apparenté, elle est rarement utilisée dans les lymphomes. Ses indications ne sont pas codifiées. Ici, les cellules provenant d'un individu différent sont capables de créer une réaction immunologique appelée réaction du greffon contre l'hôte [119]

Au tout début de notre étude, un patient a fait une aplasie médullaire et a été envoyé au service d'hématologie à Casablanca pour greffe mais n'a plus été revu, très probablement décédé.

2.5. Immunothérapie

Fait appel à l'Interféron mais surtout aux anticorps monoclonaux [110].

a. Interféron alpha

Son association à une polychimiothérapie, surtout dans le traitement des LNH de faible degré de malignité, apporterait un bénéfice net en matière de survie sans progression et de survie globale selon plusieurs études randomisées [91K]. Cependant, beaucoup de praticiens jugent son impact sur la survie trop modeste au vu des effets indésirables de l'interféron sur la qualité de vie des patients. Certains de ces effets secondaires peuvent être traités par l'association systématique à un traitement antidépresseur [120].

b. Anticorps monoclonaux ou thérapie ciblée (Le Rituximab)

b.1. Définition

Le Rituximab est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 anti-CD20. Les régions constantes IgG1 sont d'origine humaine. Les régions variables d'origine murine se fixent avec une grande affinité à l'antigène CD20 présent à la surface de la plupart des cellules B normales et malignes. Cet anticorps chimérique est faiblement immunogène et peut être administré de façon répétitive [121].

b.2. Mécanisme d'action :

Le mécanisme de cytotoxicité in vivo reste imparfaitement compris, mais il fait appel probablement à l'inhibition directe de la croissance cellulaire avec induction de l'apoptose, et aux mécanismes de cytotoxicité dépendant du complément et de cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante [121, 122].

b.3. Utilisation pratique

Le Rituximab est administré d'ordinaire à raison de 375 mg/m2 une fois par semaine durant 4 semaines [123, 124]. Il est très bien toléré, son administration peut souvent être ambulatoire. La plupart des effets secondaires sont liés à la première perfusion : Plus de 90 % des patients peuvent présenter des frissons, nausées, fièvre ou hypotension d'intensité légère à modérée. Son impact sur la survie globale est inconnu à l'heure actuelle.

2.6. Association Rituximab-chimiothérapie

In vitro, cette association montre des effets additifs, parfois synergiques. De plus, il n'y a pas de toxicité croisée et les deux types d'agents peuvent être administrés simultanément sans réduction de dose [125].

Dans notre série, L'immunothérapie associée à la chimiothérapie était utilisée chez 13 patients.

Le produit utilisé était le Rituximab. Dans tous les cas, le Rituximab était associé au protocole CHOP.

2.7. Association radio-immunothérapie

Les anticorps anti-CD20 couplés à des isotopes radioactifs, offrent la possibilité de cibler la RTH aux cellules lymphomateuses fixant l'anticorps, mais également aux cellules avoisinantes qui ont éventuellement perdu la capacité de fixer ces anticorps [126].

Dans notre étude, la radio-immunothérapie n'était utilisée chez aucun patient.

2.8. Autres moyens thérapeutiques

Les traitements adjuvants ont pour but de:

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

3. Indications

Elles ont été établies après plus de dix ans d'utilisation du régime CHOP. La période de traitement est en moyenne de six mois quel que soient les protocoles utilisés.

Cette période est moins longue dans les formes localisées. Dans les formes étendues,

nous distinguons une première phase dite d'induction qui consiste à délivrer quatre cures (à 21 jours d'intervalle) suivie, en cas de bonne réponse, d'une deuxième phase de consolidation. Dans le cas du régime CHOP largement utilisé dans le monde, huit cures sont ainsi délivrées à 21 jours d'intervalle à travers ces deux phases [114, 115, 127].

Les principes du traitement varient en fonction du grade des lymphomes et en fonction de l'extension (Tableau 15) [128].

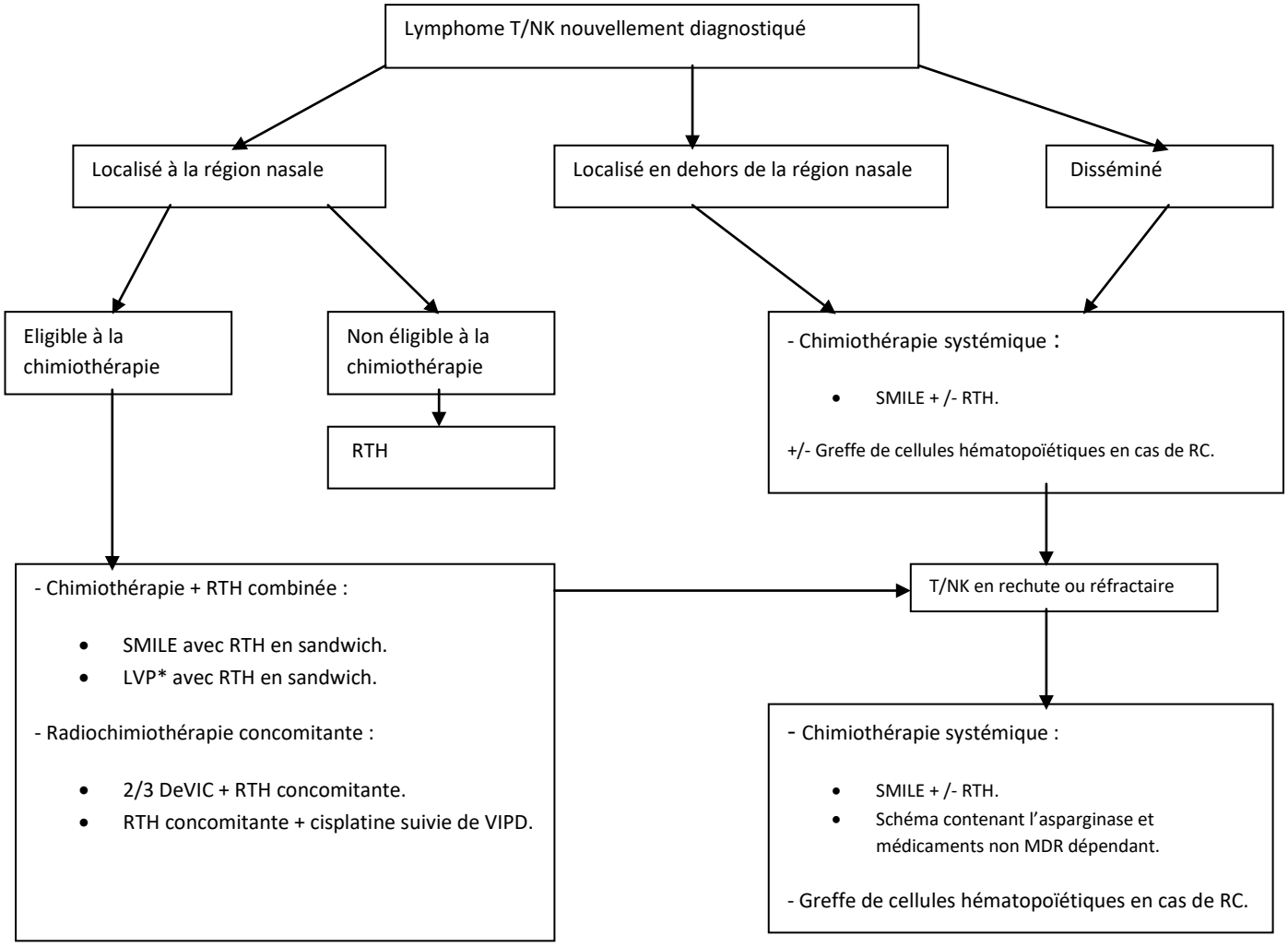
Globalement, en cas de lymphome localisé (stade I et II), le traitement pourra consister en une chimiothérapie exclusive, une RTH exclusive ou une association de chimiothérapie et de RTH [17].

En cas de lymphome disséminé (stades III et IV), le traitement consistera en une chimiothérapie, la RTH n'étant indiquée qu'à titre palliatif symptomatique [17].

L'effet de la CTH et RTH combinée est meilleur que la chimiothérapie seule. Ceci a été constaté par plusieurs auteurs dont Hatta et al.[129] et Ezzat et al [61].

Tableau 15: Principes thérapeutiques des LNH [128]

		Stratégie thérapeutique	
	Type de lymphome	**Stade localisé**	**Stade étendu**
Lymphome de bas grade	**LLC**	RTH 20 à 30 Gy	Fludarabine – Endoxan +/- Rituximab
	Lymphoplasmocytaire	RTH 20 à 30 Gy	Fludarabine – Endoxan + Rituximab
	MALT	RTH 20 à 30 Gy /Traitement éradicateur (HP+)	R – CHOP 21
	LF	RTH 20 à 30 Gy	R-CHOP 21 avec Zévalin en consolidation
	LZMS	Abstension si asymptomatique/Splenectomie si symptomatique	
	Manteau	l'ARACYTINE ou chiomiothérapie + Rituximab+/- autogreffe	
Lymphome de haut grade	**LDGB**	3 R CHOP + RTH	6 CHOP – Rituximab à 14 jours d'intervalle chez les sujets jeunes (+ G-CSF), 8 cures à 21 jours chez les sujets les plus âgés
	Lymphoblastique	Idem au traitement LAL+autogreffe+ prophylaxie méningée	
	Burkitt	Protocole de type Burkitt avec Méthotrexate à fortes doses + prophylaxie méningée.	
	Lymphome T	Le traitement standard par CHOP	
	Lymphome anaplasique	Le traitement standard par CHOP	



SMILE :dexaméthasone, méthotrexate, ifosfamide, l- asparaginase et étoposide **LVP :** l- asparaginase, vincristine et prednisolone

DeVIC :dexaméthasone, étoposide, ifosfamide et carboplatine **MDR :** multidrug resistance (Phénotype à résistance multiple)

Figure 43 : Algorithme de traitement du lymphome T/NK [130

Dans notre série, les patients atteints de lymphomes T/NK étaient traités par le CHOP, protocole utilisé avant l'avènement des nouvelles recommandations.

Actuellement, nous utilisons le LVP combiné à la RTH vu le rapport efficacité/toxicité optimale.

VIII. EVOLUTION

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

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

Les critères OMS évaluent les cibles mesurables par mesure bidimensionnelle. Les critères de réponse pour les lymphomes ont été récemment révisés par le groupe de travail international [131] avec l'usage de la tomographie par émission de positons (TEP au 18 Fluorodéoxyglucose) (Tableau 16).

En fonction de la réponse au traitement :

1. Rémission complète (RC)

TDM normal ou régression des lésions cibles de plus de 75 % avec TEP FDG négative. Le suivi post-thérapeutique comporte une surveillance clinique biologique tous les 3 mois pendant 2 ans, avec imagerie adaptée à chaque cas (sans TEP-FDG) tous les 6 mois, puis tous les 6 mois jusqu'à 5 ans, puis une fois par an [156].

2. Réponse partielle (RP)

TDM avec régression des cibles de 50 % à 75 % avec une TEP FDG positive. Une documentation histologique est recommandée. Le rattrapage suivi de l'intensification thérapeutique avec autogreffe doit être envisagée pour les patients jeunes [156].

3. Maladie stable ou progression

TDM avec régression de moins de 50 %, avec une TEP FDG positive. Si cette constatation

survient dans un délai de 3 mois après la fin du traitement initial, cela correspond à un lymphome réfractaire, particulièrement grave. Une documentation histologique est recommandée. Le rattrapage suivi de l'intensification thérapeutique avec autogreffe doit être envisagée pour les patients jeunes [156].

4. Rechute

Alors que le patient avait précédemment une réponse complète, survenue d'une progression de la maladie. Il convient de distinguer les rechutes précoces (on-therapy) survenant au cours de la première année après le diagnostic et qui sont de mauvais pronostic, et les rechutes tardives (off-therapy) survenant au-delà d'un an après le diagnostic de meilleur pronostic. Une documentation histologique est recommandée. Le rattrapage suivi de l'intensification thérapeutique avec autogreffe doit être envisagé pour les patients jeunes [156].

Le risque de rechute est significativement plus élevé chez les malades ayant initialement un mauvais état général, un lymphome de stade III ou IV, une atteinte médullaire ou un taux de LDH élevé. Dans près de 40 % des cas, la rechute survient dans un site qui n'était pas atteint initialement [127].

Dans notre série, parmi les 27 malades évaluables sur le plan thérapeutique, 22 malades étaient en rémission complète, quatre en rémission partielle et un cas en échec thérapeutique.

Les neuf autres malades étaient déclarés perdus de vue.

Tableau 16 : Critères révisés International Workshop Criteria (IWC) incluant les données de la tomographie par émission de positons (TEP) dans les essais cliniques [132]

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

RC : rémission complète ; RP : réponse partielle ; MS : maladie stable ; MP : maladie progressive ; SPD : somme des produits des diamètres.

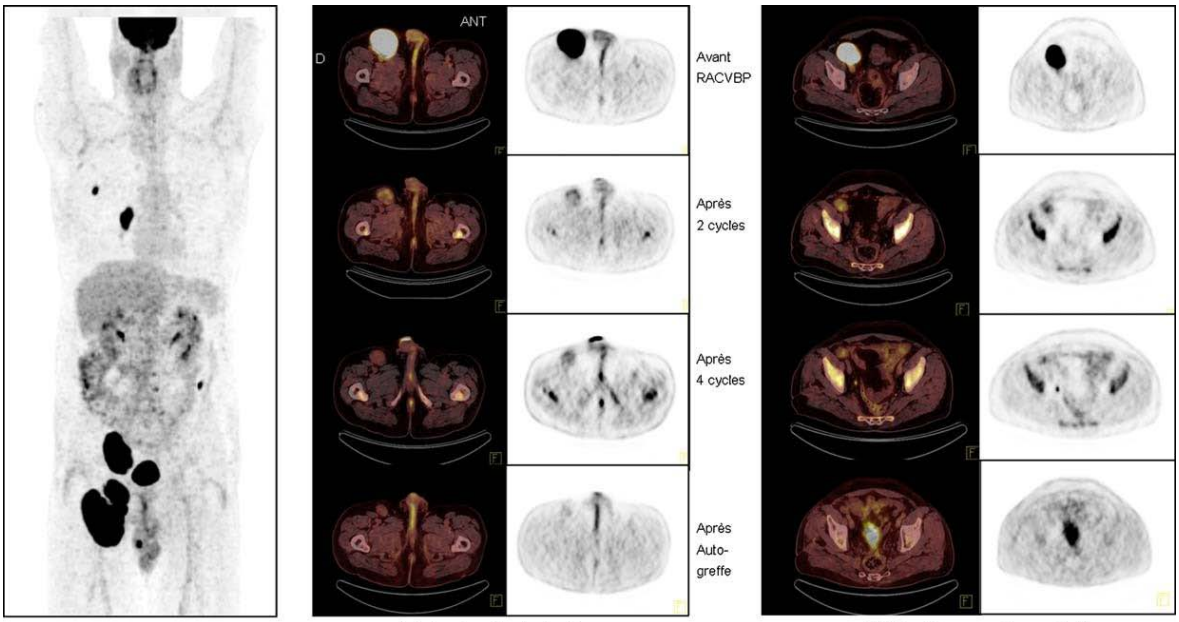


Figure 44 : Patient de 40 ans porteur d'un lymphome B diffus à grandes cellules (LDGB), stade III, IPI2. Évolution de la fixation décroissante des principales cibles sous-diaphragmatiques après chimiothérapie puis autogreffe [133]

IX. SURVEILLANCE

1. Surveillance à court terme

1.1. But

La surveillance à court terme a pour but de dépister et prendre en charge les complications du traitement [134].

1.2. Complications de la chimiothérapie

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

- Digestifs : Stomatite, nausées-vomissements (anti-émétiques conventionnels ou de type sétrons) ;
- Cutanés : alopécie, allergie ;

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

1.3. Complications de la RTH

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

2. Surveillance à moyen et long terme

2.1. But

La surveillance à moyen et long terme des LNH a pour but de dépister une éventuelle récidive tumorale locale ou une dissémination à distance de la maladie [110].

Elle permet en outre l'appréciation de la qualité de vie du patient. Ce paramètre d'intérêt croissant englobe les aspects de réinsertion socioprofessionnelle, retentissement psychologique, familial, sexuel et matériel de la maladie [110].

2.2. Modalités

Cette surveillance doit être régulière, rapprochée durant les deux premières années puis espacée par la suite [110].

En cas de rémission complète, les deux paramètres à surveiller régulièrement sont l'état général et l'examen clinique, tous les 3 mois la première année, tous les 4 mois la deuxième année, tous les 6 mois entre 2 ans et 5 ans et tous les ans ensuite [135].

Les masses tumorales initiales doivent être surveillées par un examen scanographique (ou un autre examen spécialisé en fonction de leur localisation) à 3 mois, 6 mois et 1 an [135].

Ensuite, si l'état clinique est normal, les examens complémentaires apportent peu d'informations utiles [135].

En cas de symptômes cliniques, il faut rechercher des anomalies radiologiques et biologiques (hémogramme, bilan inflammatoire). Les LDH et la ß2 microglobuline ne sont que des marqueurs tardifs et ne deviennent anormaux qu'en cas de tumeur évoluée [135].

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

2.3. Place de la TEP [78]

L'usage de la TEP par exemple n'est pas recommandé dans le suivi post thérapeutique à long terme.

En effet, et en dehors de l'aspect économique et même si l'examen permet sans doute de détecter plus précocement les récidives, l'impact pour le patient n'a pas été établi.

De plus, il est logique que le taux de faux positif soit supérieur dans le suivi, ce qui impose de confirmer histologiquement tout hyper métabolisme pathologique suspect.

2.4. Rôle de l'ORL [136]

Les ORL sont tenus de procéder régulièrement au cours du suivi à une laryngoscopie et à l'examen endoscopique du rhinopharynx chez les patients dont la présentation initiale du lymphome se situe au niveau du rhinopharynx, de la cavité buccale, des fosses nasales, des sinus ou du larynx.

Ils peuvent être amenés à accomplir des biopsies des lésions suspectes de récidive à ce niveau.

Des biopsies aux niveaux des ganglions cervicaux, s'ils sont suspectés d'être un siège de récidive de la maladie, peuvent également être réalisées.

X. PRONOSTIC

1. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques sont des facteurs essentiels qui permettent, dans une certaine mesure, de prévoir l'évolution de la maladie et l'efficacité du traitement. Ils témoignent de l'agressivité de la maladie, son extension et la capacité du malade à supporter la maladie ou les effets secondaires des traitements [119].

Les index pronostiques sont des combinaisons de facteurs pronostiques qui permettent d'établir un score dont le but est de prévoir l'évolution du lymphome.

L'index pronostique international des lymphomes à grandes cellules : IPI [119]

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

- L'âge (moins de 60 ans / plus de 60 ans) ;
- Le taux de LDH (normal / élevé) ;
- L'état général (ECOG 0-1 /2-4) ;
- Le stade (I-II / III-IV) ;
- Le nombre d'atteinte des organes (0 ou 1 / plus de 1).

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

L'index pronostique international des lymphomes folliculaires : FLIPI [119]

Les éléments retenus comme étant les plus importants sont :

- L'âge (moins de 60 ans / plus de 60 ans) ;
- Le taux de LDH (normal / élevé) ;
- Le taux d'hémoglobine (> 12 / <12) ;
- Le stade (I-II / III-IV) ;
- Le nombre de ganglions atteints (4 ou moins / plus de 4).

Groupe de risque	Nombre de facteurs	% de rémission complète	% de survie à 5 ans
Faible	0,1	87	73
Faible-intermédiaire	2	67	51
Fort-intermédiaire	3		43
Fort	4, 5	44	26

Facteurs de risque : âge (≤ 60 versus > 60), *performance status* ou indice d'activité (0,1 versus ≥ 2), stade Ann-Arbor (I, II versus III, IV), taux de lacticodéshydrogénase (LDH) (≤ normale versus > normale), nombre de sites extraganglionnaires (0,1 versus ≥ 2).

Figure 45: Index pronostique international des lymphomes agressifs (IPI) [62]

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

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

Figure 46: Index pronostique international des lymphomes folliculaires (FLIPI) [62]

A noter que d'autres indices spécifiques à différentes entités anatomo-cliniques ont été développés pour mieux refléter la biologie de ces différents groupes [137].

On peut citer par exemple le MIPI (Mantle Cell International Pronostic Index), l'index pronostic pour les lymphomes T périphériques sans autres spécifications, ou encore celui des lymphomes T/NK extra-ganglionnaires. Cependant, l'impact de ces différents index reste controversé en pratique clinique [137].

L'état général du malade au moment du diagnostic est également un facteur important car cela témoigne de sa capacité à supporter la maladie. Afin de pouvoir chiffrer l'état général, des « échelles de performance » ont été créées [119]. La plus utilisée est l'échelle ECOG qui va de 0 à 4 :

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

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

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

Un groupe de 28 malades avec des stades localisés (I-II) soit 77.8 % des cas et un deuxième groupe fait de 8 malades avec des stades disséminés (III- IV) soit 22.2 % des cas.

2. Survie

1.1. Paramètres d'évaluation

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

Les critères d'évaluation secondaire sont la survie sans événements (SSE) et la survie sans progression (SSP). La SSE est évaluée de la date d'entrée à l'étude jusqu'à la date de l'apparition de l'événement, qui est défini comme la progression, l'échec, la rechute, ou le décès quelque soit sa cause. La définition de la SSP est similaire à la SSE, sauf que les décès qui ne sont pas en relation avec la maladie ou son traitement ne sont pas comptés comme des échecs du traitement.

1.2. Survie selon les stades cliniques

Les SSE, SSP et SG sont meilleures dans les stades localisés I et II par rapport aux stades étendus III et IV avec une différence significative. Cette différence a également été retrouvée dans d'autres études comme celle de l'américaine Anderson qui rapporte une SSP à 5 ans de 76 % pour les stades localisés contre 59 % pour les stades étendus et la SG à 5 ans de 78,8 % pour les stades localisés contre 62,3 % pour les stades étendus. L'étude multicentrique du groupe d'étude algérien des lymphomes (GEAL), a aussi retrouvé des taux de SSE et SG plus élevés dans les stades I et II que dans les stades III et IV [138, 139].

1.3. Survie selon le taux de LDH

La présence d'un taux des LDH supérieur à la normale a depuis longtemps été identifiée comme étant un facteur péjoratif pour les malades ayant un lymphome non Hodgkinien et ce risque persiste même à l'ère du rituximab. La série du groupe d'étude des lymphomes de l'adulte (GELA) a retrouvé un taux de SG à 7 ans de 69 % pour un taux de LDH normal contre 45% pour le taux de LDH élevé avec une différence significative [140].

1.4. Survie selon les index pronostiques (LVI)

L'index pronostique international est le principal moyen utilisé pour prédire les résultats thérapeutiques des patients présentant un LDGB. Quatre groupes pronostiques distincts ont été identifiés en fonction du nombre de facteurs présents au moment du diagnostic.

Une analyse rétrospective des patients présentant un LDGB traités avec le R CHOP, réalisée dans la province Canadienne de la Colombie Britannique, a trouvé une différence significative dans la SG, SSP selon l'IPI ajusté à l'âge (Tableau 17) [141].

Tableau 17: Comparaison de la SSP et la SG selon l'IPI

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

RECOMMANDATION

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

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

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

CONCLUSION

Notre étude a porté sur l'ensemble des localisations possibles des LNH au niveau de la sphère ORL et a retrouvé 36 cas au cours des 10 dernières années 2006-2016 traités au niveau de l'hôpital militaire Avicenne.

Vu la nature très hétérogène de ces tumeurs, la plupart des études actuelles se limitent à un site spécifique de l'atteinte et il semblerait que ces études sont plus profitables que celles qui envisagent l'ensemble des sites collectivement. Néanmoins, notre étude permet d'obtenir une vision globale sur laquelle pourront se baser par la suite des études plus spécifiques.

Ainsi, on peut dire que les LNH ont des localisations diverses avec une recrudescence des localisations ganglionnaires.

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

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

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

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

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

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

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

ANNEXES

ANNEXES

I. RAPPELS

1. Rappel anatomique

1.1. Anneau de Waldeyer [142, 143]

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

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

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

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

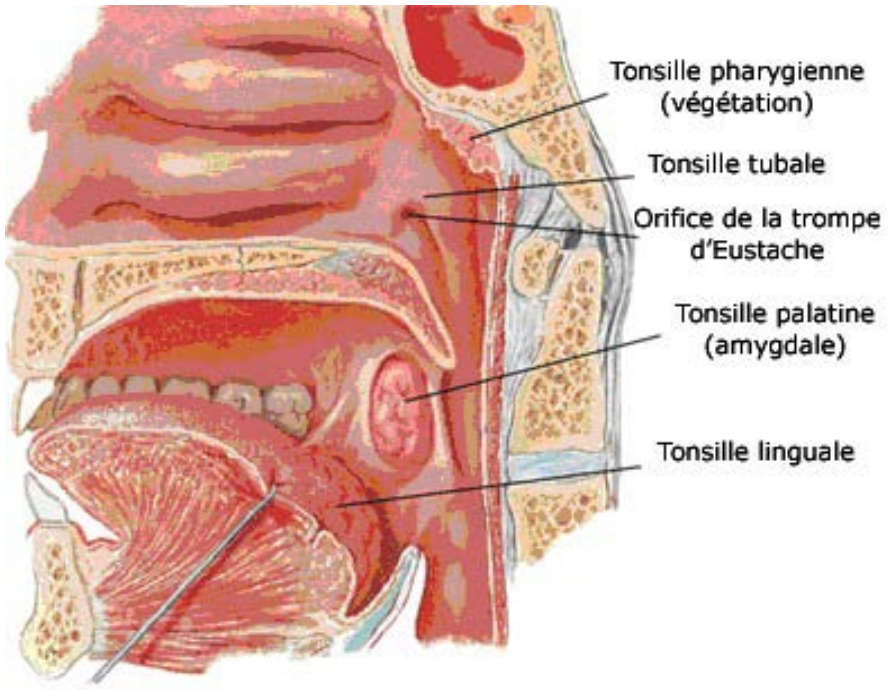


Figure 47 : Coupe sagittale montrant les formations lymphoïdes de l'anneau de Waldeyer [144]

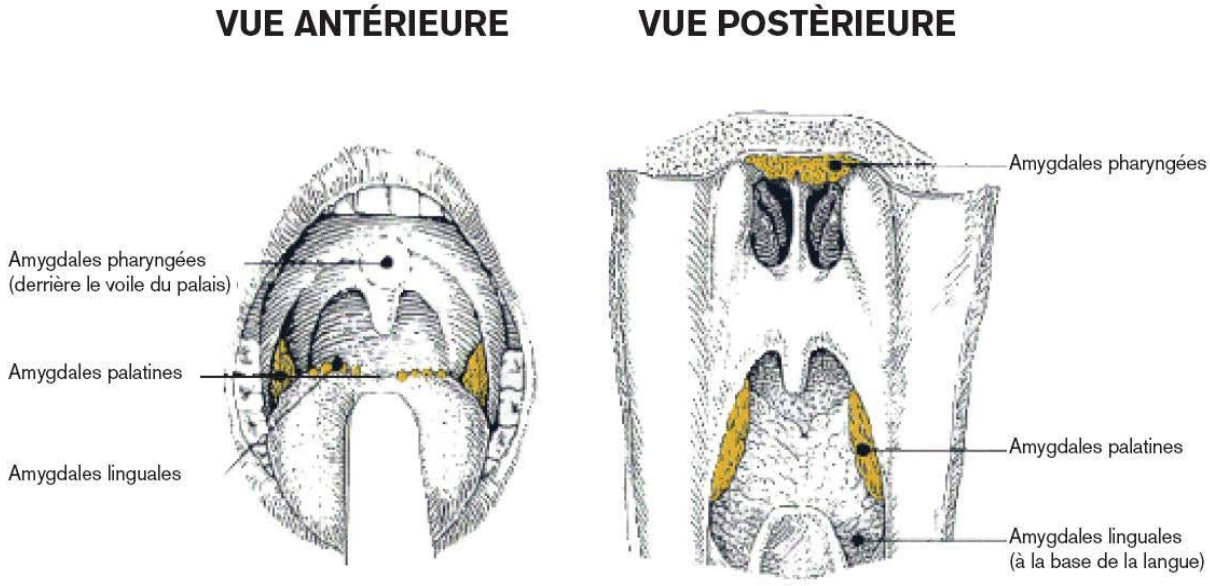


Figure 48 : Vues antérieure et postérieure montrant les formations lymphoïdes de l'anneau de Waldeyer [145]

1.2. Cavité buccale [146]

La cavité buccale représente le segment initial du tube digestif.

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

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

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

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

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

Le voile du palais s'appuie de chaque côté sur deux piliers, l'un antérieur et l'autre postérieur de l'amygdale.

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

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

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

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

Au niveau du vestibule, sur la face interne de la joue, à hauteur des molaires, se trouve l'orifice du canal de Sténon, canal excréteur de la parotide.

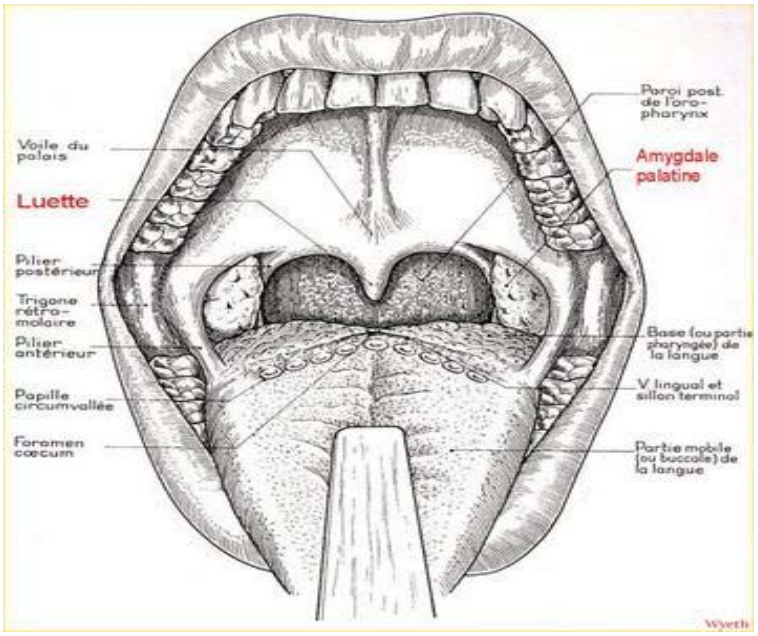


Figure 49 : Examen à l'abaisse langue montrant une vue antérieure de la cavité buccale [147]

1.3. Fosses nasales et sinus [148]

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

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

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

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

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

1.4. Glandes salivaires [149]

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

- **La glande parotide** est la plus volumineuse des glandes salivaires.

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

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

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

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

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

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

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

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

La glande sublinguale est une agglomération de glandules et possède autant de canaux

excréteurs qu'il y a de glandes dans le groupement.

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

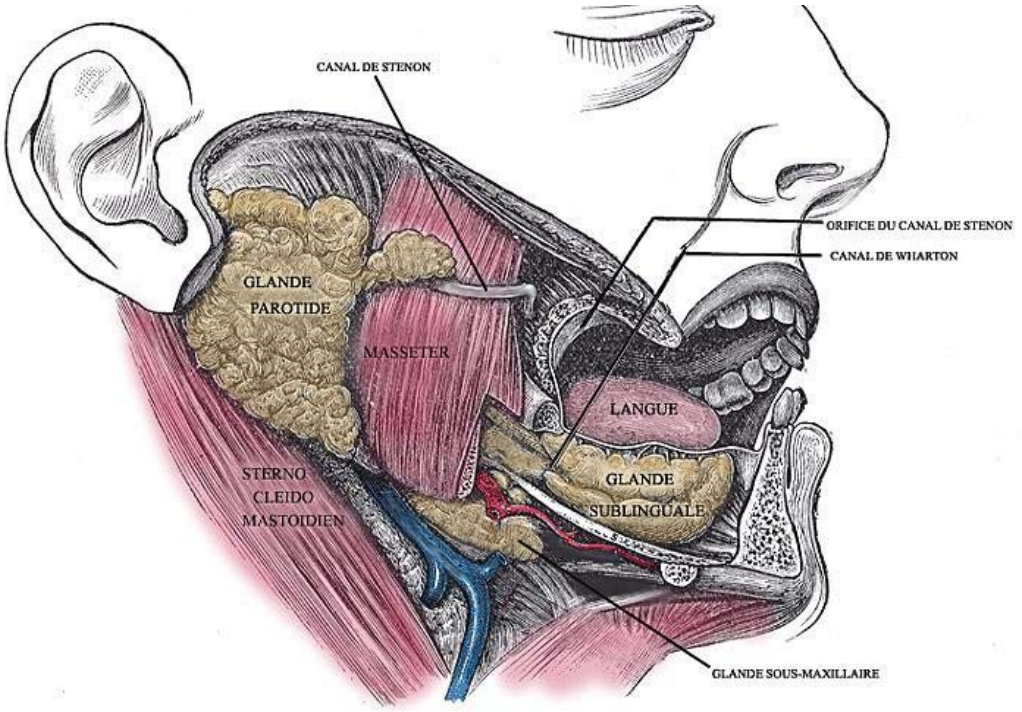


Figure 50 : Vue latérale après dissection de la mandibule montrant les glandes salivaires [149]

1.5. Autres

a. Glande thyroïde [150]

La glande thyroïde (du grec "thyreoeides", qui signifie "en forme de bouclier") est située dans la partie avant du cou, elle a, schématiquement, une forme de papillon, comportant un mince corps central et deux ailes latérales appelées lobes. Les ailes, épaisses, encerclent partiellement la trachée. Elle est en contact avec des éléments essentiels : la trachée, l'œsophage en arrière, les quatre glandes parathyroïdes, de la taille d'un grain de blé, placées sur sa face postérieure, et les deux nerfs récurrents.

La thyroïde est normalement de petite taille mesurant environ 4 cm en largeur et 3cm en hauteur, elle n'est normalement pas, ou à peine, palpable.

b. Mandibule [20]

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

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

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

c. Larynx [148]

Le larynx est un tube hautement différencié de l'appareil respiratoire situé entre le pharynx en haut et la trachée en bas.

Il est constitué de cartilages (thyroïde, cricoïde, aryténoïde, épiglotte) reliés par des ligaments, recouverts de muscles et tapissés d'une muqueuse qui fait suite à celle de la bouche et se continue en bas avec celle de la trachée.

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

1.6. Aires ganglionnaires cervicales

L'étude des aires ganglionnaires repose sur une classification anatomique en 6 niveaux (sites) par l'American Head and Neck Society et l'American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery (2002) [151] (Tableau 18).

Cette classification, dite Robbins, est utilisée par les chirurgiens, cliniciens et radiologues car elle facilite la communication entre eux (Figure 51).

Tableau 18 : classification de Robbins des ganglions du cou [151]

Niveaux	Terminologie	Rapports
IA	Groupe sous-mentonnier	Limitée en dehors par les muscles digastriques. Limitée en bas par l'os hyoïde
IB	Groupe sub-mandibulaire	En dedans de la branche horizontale de la mandibule
II	Groupe jugulaire supérieur	Sous le sterno-cléido-mastoïdien (SCM) de la base du crane à l'os hyoïde
III	Groupe jugulaire moyen	Sous le SCM depuis l'os hyoïde jusqu'au cartilage cricoïde
IV	Groupe jugulaire inférieur	Sous le SCM depuis le cartilage cricoïde jusqu'à la clavicule
VA	Groupe du triangle postéro-supérieur	Derrière le SCM, en avant du trapèze, au dessus de la clavicule, au dessus du plan passant par le cricoïde
VB	Groupe du triangle postéro-inférieur	Derrière le SCM, en avant du trapèze, au dessus de la clavicule, au dessous du plan passant par le cricoïde
VI	Groupe du compartiment antérieur	Face antéro-médiane du cou entre l'os hyoïde et le creux sus-sternal

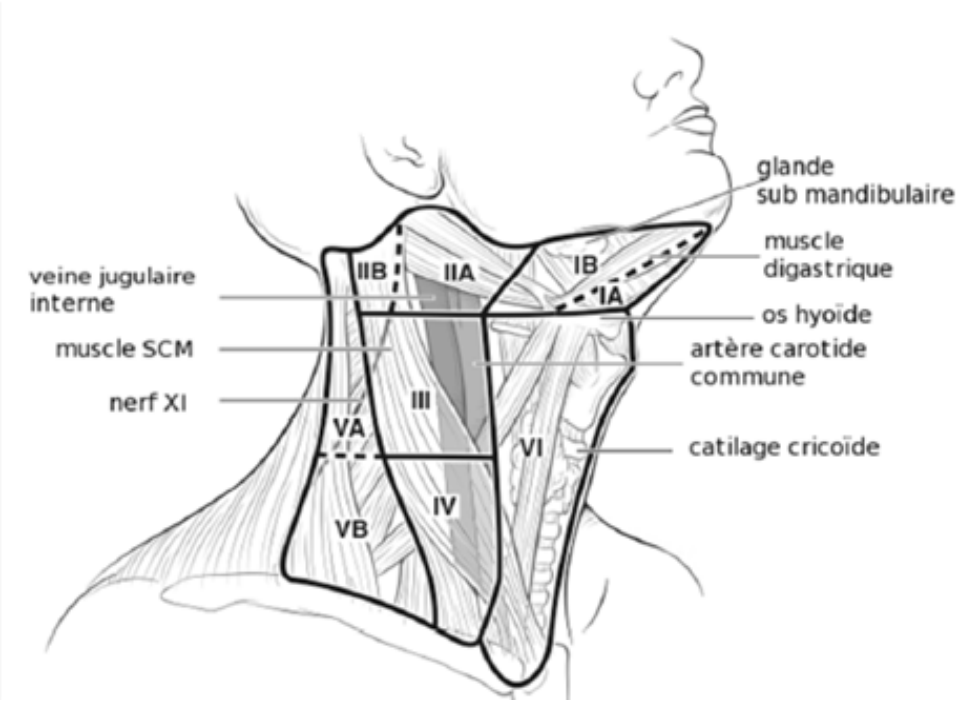


Figure 51 : Niveaux ganglionnaires du cou selon la classification de Robbins [152]

2. Rappel histologique et fonctionnel

2.1. Organisation du tissu lymphoïde

Le tissu lymphoïde représente le lieu de différenciation et de maturation des différentes lignées lymphocytaires. Ce tissu se répartit soit en organes, soit il forme des infiltrats lymphoïdes diffus [117].

- **Les 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) (Figure 52).
- **Les infiltrats lymphoïdes diffus** : ils existent dans tout tissu conjonctif (le derme et le chorion des muqueuses) sous forme d'un manchon péri vasculaire au niveau de l'adventice des vaisseaux.

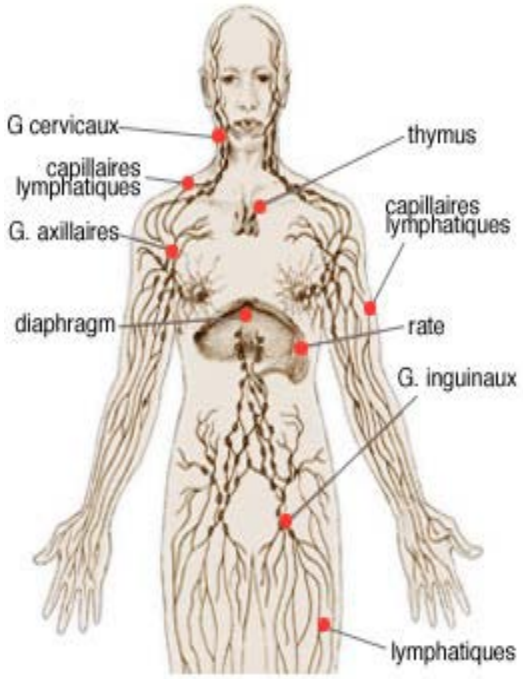


Figure 52 : Système lymphatique [153]

2.2. Anatomie ganglionnaire

Les ganglions sont des formations nodulaires dispersées le long des voies lymphatiques, ils sont groupés dans plusieurs territoires superficiels (cervicaux, axillaires, inguinaux…) et profonds (médiastinaux, mésentériques…). Ce sont des formations nodulaires réniformes, entourées d'une capsule fibreuse, et mesurent de façon physiologique moins d'un centimètre (Figure 53) [82].

Les ganglions sont alimentés par une double vascularisation lymphatique et sanguine. Des vaisseaux lymphatiques afférents abordent les ganglions par leur face convexe et se déversent dans les sinus périphériques puis médullaires collectés au sein d'un lymphatique efférent, ils permettent la pénétration des antigènes dans les ganglions.

La circulation sanguine consiste en une artère qui borde le ganglion par le hile puis se divise en artérioles et capillaires qui irriguent la région périphérique des ganglions. Les capillaires sont collectés dans des veinules post-capillaires qui rejoignent une veine efférente qui quitte le ganglion par le hile [154].

2.3. Rappel histologique et fonctionnel du ganglion

La coupe d'un ganglion montre deux secteurs distincts l'un nodulaire dit follicule et l'autre central constitué par le cordon médullaire [82].

La coupe histologique (Figure 54) montre la présence:

- D'une capsule externe qui repose sur un espace sous-capsulaire dans lequel vont cheminer les lymphocytes venant des tissus.
- D'une région médullaire riche en petits sinus, où aboutit l'artériole ganglionnaire et

d'où partent la veinule splénique et la circulation lymphatique efférente.

- D'une région périphérique constituée de follicules séparés par la zone inter-folliculaire.

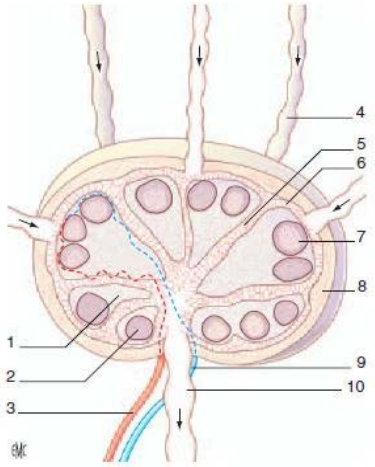


Figure 53 : Schéma simplifié da la structure paracorticale

1 zone T paracorticale, 2 follicule primaire, 3 artère afférente, 4 lymphatique afférent, 5 sinus interfolliculaire, 6 sinus sous capsulaire, 7 follicule secondaire, 8 capsule, 9 veine efférente, 10 lymphatique efférent [82]

Figure 54 : Coupe histologique montrant l'histologie normale du ganglion Capsule

(c), Sinus marginal →), Centre germinatif (cg), Médullaire (m), Para cortex (pc) [117]

Sur le plan fonctionnel, on distingue 3 zones différentes [82]:

a. La zone B :

Localisée à la périphérie du ganglion et constituée de lymphocytes B organisés en follicules et liés à un réseau de cellules dendritiques folliculaires (CDF) dits follicules primaires. Après stimulation antigénique, les follicules primaires se transforment en follicules secondaires qui comprennent deux zones distinctes :

- La zone du manteau qui se situe à la périphérie du follicule, elle est constituée de petits lymphocytes « naïfs » et d'un réseau lâche de CDF.
- Le centre germinatif est caractérisé par la présence d'un réseau dense et complexe de CDF associé à une population lymphoïde B polymorphe (centroblastes et centrocytes), des lymphocytes T et quelques macrophages. Une zone dite marginale entourant la zone du manteau, est non visible à l'état normal dans les ganglions.

b. La zone T :

La zone paracorticale est dépourvue de follicule et correspond à la région thymodépendante où prédominent les lymphocytes T associées à des cellules interdigitées (cellules présentatrice d'antigènes: CPA) des zones T.

c. La zone médullaire :

C'est une zone riche en plasmocytes et macrophages, formée de cordons séparés par les

sinus lymphatiques médullaires.

2.4. Lymphocytes [155]

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

a. Lymphocytes B :

Les lymphocytes B se concentrent dans des régions spécialisées des formations lymphoïdes. Ils sont également présents dans le sang où ils représentent 5 % à 15 % de l'ensemble des lymphocytes, puis migrent dans les tissus de tout l'organisme. Lorsqu'ils sont stimulés par un antigène spécifique, les cellules B prolifèrent et évoluent en plasmocytes, capables dès lors de sécréter des protéines spécifiques : les immunoglobulines. Les cellules B, les plasmocytes et les anticorps présents dans le sang et les autres liquides corporels constituent les éléments essentiels de la réponse humorale. Toutes les cellules B non encore différenciées possèdent des gènes similaires, codant les immunoglobulines. À ce stade, on les nomme cellules B germinales. Durant leur maturation et après stimulation par un antigène, les gènes se réarrangent afin qu'une cellule B ne produise qu'un type d'immunoglobuline très précis. Au cours de leur maturation, les lymphocytes B évoluent de l'état de petites cellules inactives à celui de grandes cellules sécrétant des immunoglobulines. Les lymphocytes B dérivent initialement des cellules souches lymphoïdes des tissus hématopoïétiques du foie et de la moelle osseuse. Elles les quittent pour peupler des tissus lymphoïdes spécialisés (ganglions lymphatiques, rate et muqueuses digestives, en particulier). Après avoir été activés, les lymphocytes B prolifèrent ; le nucléole devient plus volumineux, le cytoplasme s'étend. Ces cellules sont alors nommées lymphoblastes, centroblastes et immunoblastes, en fonction de différences cytologiques et de topographie. Les lymphocytes pré-B expriment CD10. Il disparaît au cours de la différenciation. CD 19, CD20, CD22et CD79a sont les principaux marqueurs utilisés pour identifier les lymphocytes B. CD21 et CD35 (récepteurs pour des facteurs du complément) sont exprimés par les lymphocytes lorsqu'ils sont activés.

b. Lymphocytes T :

Les lymphocytes se concentrent dans les formations lymphoïdes, ils circulent également dans le sang pour migrer vers d'autres tissus. Ils sont responsables de l'immunité à médiation cellulaire.

Les lymphocytes T dérivent des cellules souches des tissus hématopoïétiques du foie et de la moelle osseuse, leur nom vient de la phase de maturation accomplie dans le thymus (T). À partir du Thymus, les lymphocytes T migrent vers les tissus lymphoïdes spécialisés (ganglions lymphatiques, rate et muqueuses digestives, en particulier). Au début de leur développement, tous les lymphocytes T possèdent les mêmes gènes communs codant les protéines des récepteurs T pour les antigènes. Ils sont alors nommés cellules germinales T. Les récepteurs T sont assemblés aves les protéines CD3 afin de constituer un complexe exposé à la surface de la cellule T (complexe du récepteur cellulaire T). Les récepteurs sont assemblés par paire de peptides se liant à l'antigène en dimères. Il en découle deux types de récepteurs T. On distingue les cellules TCR-1 + exprimant les chaines γ et δ conjointement (récepteur T γδ) représentant 10 % des lymphocytes T du sang, les cellules TCR-1 + sont présentes en grand nombre dans les muqueuses ; les cellules TCR-2 + exprimant les chaines β et α conjointement (récepteur T βα) représentent 90 % des lymphocytes du sang.

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

c. Cellules NK

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

II. Lymphomes malins non Hodgkiniens en ORL

Fiche d'exploitation :

Fiche N°:

I- CLINIQUE :

A- IDENTITE:

Nom : Prénom : Age :

Sexe : F☐ M☐ Profession : Téléphone :

B- ANTECEDANTS:

PERSONNELS : HTA☐ Diabète☐ obésité☐ manifestationCV☐ tabagisme☐ exposition au toxique☐

FAMILIAUX : Lymphome familial ☐ Cancer☐ Maladies auto-immunes☐

C- MANIFESTATIONS CLINIQUES :

DELAIS DE CONSULTATION :

SIGNES GENERAUX: perte de poids☐ Fièvre☐ Sueurs nocturnes☐

SIGNES LOCAUX :

ADP		dysphonie		épistaxis		hyposmie		hypoacousie		exophtalmie		paralysie faciale		
Masse tumorale		dysphagie		obstruction nasale		limitation de l'ouverture buccale		otalgie		Troubles visuels		céphalées		

COMPLICATIONS : extension endocranienne ☐ lyse osseuse : (préciser) ☐

SITE DE L'ATTEINTE :

Ganglions lymphatiques : ☐

Anneau de Waldeyer : Nasopharynx ☐ Amygdale palatine ☐ Base de langue ☐

Glandes salivaires : Parotide ☐ Glande sous-maxillaire ☐

Cavité buccale : Palais ☐ Gencive ☐ Lèvre ☐

Muqueuse jugale ☐ Mandibule ☐ Fosses nasales et sinus ☐

Pharynx ☐ Larynx ☐

Région massétérienne ☐ Thyroïde ☐

II- EXAMENS PARACLINIQUES

A- BIOLOGIE :

NFS : ☐Anémie ☐leuconeutropénie ☐thrombopénie
VS : ☐normale ☐élevée
Ionogramme : ☐kaliémie ☐calcémie ☐phosphorémie uricémie☐
Bilan hépatique: ☐Normal ☐cytolyse ☐cholestase
LDH : ☐normal ☐élevé
Bilan rénal : ☐normal ☐IR
Betta2 microglobuline : ☐normale ☐élevée
EPP : ☐normale ☐sd inflammatoire ☐pré-monoclonal
Sérologies : ☐VHB ☐VHC ☐VIH ☐TPHA/ VDRL
Autre : ☐PL ☐Myélogramme ☐BOM ☐IDR à la tuberculine

B- RADIOLOGIE

Scanner : ☐CTAP ☐TAP ☐massif facial ☐ cavum ☐Cérébral
IRM : ☐glandes parotides
Echographie : ☐ glandes sub mandibulaires ☐abdominale
Radio thorax ☐
TEP ☐
Autre : ☐Echo-cœur ☐FOGD

III- EXAMENS ANATOMOPATHOLOGIQUES

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

IV- STADE ANN ARBOR

☐STADE I ☐STADE II ☐ STADE III ☐STADE IV
☐A ☐B

V- TRAITEMENT

¤ **Chimiothérapie :** ☐CHOP ☐RCHOP ☐Mini CHOP ☐DHAP ☐EDX-P
¤ **Nombre de cures :**
¤ **Radiothérapie externe** ☐

VI- EVOLUTION

¤ **Vivant :** Rémission : ☐Partielle ☐Complète ☐aucune
¤ **Décès :** ☐ maladie ☐ toxicité du traitement ☐autre
¤ **Perdu de vu :** ☐ avant début de TTT
☐au cours du TTT (nombre de cures : _) ☐fin du TTT

RÉSUMÉS

RÉSUMÉ

Les lymphomes non hodgkiniens représentent un groupe hétérogène d'hémopathies malignes caractérisées par une prolifération des cellules monoclonales des lignées lymphocytaires B ou T entraînant l'apparition de tumeurs ganglionnaires et extra-ganglionnaires. Leur hétérogénéité se traduit par des présentations cliniques, morphologiques, immunologiques et cytogénétique variées qui expliquent leurs différentes classifications.

Dans la sphère ORL, les lymphomes ont un développement essentiellement ganglionnaire, 23 % à 30 % ont une présentation extra-ganglionnaire.

Dans notre étude rétrospective, menée au sein de l'hôpital militaire Avicenne de Janvier 2006 à Décembre 2016, nous rapportons 36 cas de LNH de la sphère ORL. L'âge moyen était de 56 ans avec des extrêmes de 39 ans et 80 ans, le sexe ratio de 1,56. Les localisations initiales étaient principalement ganglionnaires dans 63.9 % des cas. L'atteinte extra-ganglionnaire concernait dans plus de la moitié des cas l'anneau de Waldeyer (53.7 %), mais la maladie intéressait aussi les cavités nasosinusiennes, les glandes salivaires, la cavité buccale et la thyroïde. La symptomatologie clinique variait en fonction du site d'atteinte.

Le diagnostic des lymphomes non Hodgkiniens est anatomopathologique après biopsie. Selon l'actuelle classification internationale OMS 2016, le lymphome de haut grade de malignité était dominant (33.3 %).

La classification Ann Arbor utilisée après bilan d'extension avait montré la prédominance des formes localisées : stade I (55.5 %).

Parmi nos malades, 27 étaient évaluables sur le plan thérapeutique. Le traitement par chimiothérapie protocole CHOP était le plus souvent utilisé. La rémission clinique était obtenue chez 22 malades, soit 81.5 % des cas, alors que, l'échec thérapeutique n'était observé que chez un seul malade. Le nombre de perdus de vue était élevé (25 %). Ce taux peut être diminué par les efforts entrepris dans notre service par la sensibilisation des malades et de leurs familles à l'adhésion au traitement et le respect du planning des consultations.

SUMMARY

Non Hodgkin's Lymphoma represents a heterogeneous group of malignant haemopathies characterized by proliferation of monoclonal cells of the B or T lymphocytic lines, leading to the appearance of nodal and extra nodal tumors. Their heterogeneousness is translated by clinical, morphological, immunological presentations and cytogenetics varied which explain their various classifications.

In the ORL area, Lymphomas have an essentially lymph node development, 23 %-30 % of lymphomas have an extra nodal presentation.

In our retrospective study, conducted within the Avicenne military hospital from January 2006 to December 2016, we report 36 cases of NHL in the ORL area. The average age was 56 years with extremes of 39 years and 80 years, the sex ratio was 1,56. Initial sites were mainly lymph nodes in 63.9 % of cases. The Extra-nodal site was localized in more than half of cases in the Waldeyer's ring (53.7 %), but it also involved the sino nasal cavities, salivary glands, oral cavity and thyroid. Clinical symptomatology varied according to the localization.

The diagnosis of non Hodgkinien's lymphoma is histopathologic after biopsy. According to the the current WHO international classification 2016, the diffuse large B cell lymphoma was the dominant (33.3 %).

The classification Ann Arbor used after balance sheet of extension showed the ascendancy of the localized forms: stage I (55.5%).

Among our patients, 27 were assessable on the therapeutic plan. The treatment by chemotherapy protocol CHOP was the most used. The clinical recovery was obtained for 22 patients which is 81.5 % of the cases, while, the therapeutic failure was observed only for one patient. The number of lost sight was raised (25 %). Our service plays a major role to decrease this rate by raising awareness and involving patients and their families in the treatment process and to respect the scheduled medical consultations.

ملخص

تعتبراللمفاويات اللاهدشكينية مجموعة متغايرة من الأورام الخبيثة الدموية، تتميز بتكاثر الخلايا وحيدة النسيلة من اللمفاويات ب أو ت مما يؤدي إلى ظهور أورام عقدية وخارج عقدية. هذا التغاير يتمثل في مظاهر سريرية، شكلية، مناعية ومظاهر للوارثات الخلوية متنوعة. لهذا حضيت هذه اللمفاويات بتصنيفات مختلفة.

في دائرة الأذن، الحلق والحنجرة، يتطور اللمفوم خاصة بداخل العقد، بين 23% و 30% يكون تطوره خا رج العقد.

في دراستنا، التي أجريت في المستشفى العسكري من يناير 2006 إلى دجنبر 2016، سجلنا 36 حالة مرضية لمفاوية لدائرة الأذن، الحلق والحنجرة. كان متوسط العمر56 سنة و تراوحت أعمار المرضى بين 39 و 80 سنة, وكانت النسبة بين الجنسين 1.56 للذكور.معظم مواقع اللمفوم التي تم تسجيلها كانت عقدية في 9،63% من الحالات، اما بالنسبة للمواقع خارج العقدية، فتموقعت في حلقة والدير بنسبة 7،53%، كما سجلت حالات همت الجيوب الأنفية، الغدد اللعابية ، الفم والغدة الدرقية. الأعراض السريرية اختلفت تبعا لموقع اللمفوم.

التشخيص يكون عبر التشريح الطبي. حسب تصنيف منظمة الصحة العالمية 2016، يسود اللمفوم داء منتشر كبير الخلية بنسبة 33.3%.

أظهر تصنيف آن أربورهيمنة المراحل الأولى: المرحلة 1 عند 5.55 %من الحالات. علاجيا، من بين المرضى، تم تقييم 27 مريض. العلاج الكيماوي شوب كان الأكثر استعمالا . حصل الشفاء السريري في 22 حالة أما نسبة فشل العلاج فقد سجلت عند حالة واحدة فقط.

عدد المفقودين عن النظر عالي بنسبة 25% هذه النسبة يمكن تخفيضها بالمجهودات المبذولة في المصلحة بتحسيس المرضى وعائلاتهم بأهمية العلاج واحترام الفحوصات.

BIBLIOGRAPHIE

1. **Festini G, Longaro F, Volpe C.**
Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck.
Recenti Prog Med. 1997; 88: 169-172.

2. **MENDENHALL, N. P.**
Lymphomas and related diseases presenting in the head and neck.
Management of head and neck cancer: A multidisciplinary approach. Second Edition, Edited by Rodney R. Million and Nicolas J. Cassisi, Philadelphia, 1994, p. 857-879.

3. **Swerdlow S.H., Campo E., Harris N.L., Jaffe E.S., Pileri S.A., Stein H., et al.**
Tumours of haematopoietic and Lymphoid Tissues Lyon: IARC Press (2008).

4. **Harris N.L., Jaffe E.S., Stein H., Banks P.M., Chan J.K.C., Cleary M.L. , et al.**
A revised European-American classification of lymphoid neoplasms.
A proposal from the International Lymphoma Study GroupBlood 1994; 84: 1361.

5. **Bruneau, Julie, Danielle C, et Thierry JM.**
Révision 2016/2017 de la classification OMS des hémopathies lymphoïdes matures: ce qui va changer dans la pratique quotidienne.
Revue Francophone des Laboratoires 2017.488 (2017): 39-48.

6. **Russano de Palva G, LaurentC, LamantL, Delsol G, Brousset P.**
Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes non hodgkiniens.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Hématologie, 13-013-A-20, 2009.

7. **Gaulard, P.**
Lymphomes non hodgkiniens. Aspects anatomocliniques.
La Revue de médecine interne 19 (1998): 14S-17S.

8. **Good, David J., and Randy D. Gascoyne.**
Classification of non-Hodgkin's lymphoma.
Hematology/oncology clinics of North America 22.5 (2008): 781-805.

9. **Diebold J.**
La classification des lymphomes malins. Proposostions internationales par l'OMS.
Annales de pathologies 1998; 18 :361-8.

10. **Douglas McGregor.**
Risque de lymphome non hodgkinien chez les pompiers.
Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (2007). 0820-8395.

11. **Merhi M, RaynalH, Cahuzac E, VinsonF, 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.

12. **Alexander DD, Mink PJ, AdamiHO, Chang ET, Cole P, Mandel JS, et al.**
The non-Hodgkin lymphomas: a review of the epidemiologic literature.
International journal of cancer 2007; 120 Suppl 12:1-39.

13. **Ferlay, Jacques, et al.**
Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008.
International journal of cancer 127.12 (2010): 2893-2917.

14. **F. Drouet, X. Cahub, Y. Pointreauc, F. Denisd, M.-A. Mahéa et al.**
Lymphomes malins non hodgkiniens.
EMC(Elsevier Masson). Cancer /radiothérapie 14 suppl.1 (2010)S210-S229.

15. **Monnereau A, Danzon A, Delafosse P, Maynadié M, Troussard X.**
Estimation de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1980 à 2005 - Lymphome Malin Non Hodgkinien.
INVS 2008.

16. **Registre des cancers de la région du Grand Casablanca, 2004.**

17. **Quero, L., C. Hennequin, and P. Brice.**
Place de la radiothérapie dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens.
Cancer/Radiothérapie 13.6 (2009): 471-478.

18. **Denis W., Thierry S., Crlos P., Hendrik R. and André De S.**
Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck.
Elsevier Science Publishers B.V. 1987.

19. **Marck JN et Schwaab G.**
Lymphomes des voies aérodigestives supérieures.
Encycl Med Chir (Editions scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Oto-rhino-laryngologie, 20-957-A-10, 2001, 6p.

20. **Mr. M. AZHARI.**
Les lymphomes malins non hodgkiniens des os maxillaires.
Thèse en médecine dentaire de Faculté de médecine dentaire de Rabat. 2007.

21. AH Aiken, C Glastonbury.
Imaging Hodgkin and Non-Hodgkin Lymphoma in the Head and neck.
Radiol Clin N Am 46 (2008) 363-378.

22. MD Brette, J.-P. Monteil.
Manifestations oto-rhino-laryngologiques des hémopathies de l'adulte.
EMC- Oto- rhino-laryngologie 1 (2004)56-72.

23. Roman, Eve, and Alexandra G. Smith.
Epidemiology of lymphomas.
Histopathology 58.1 (2011): 4-14.

24. Chi, Hung-Sheng, et al.
Head and neck extranodal lymphoma in a single institute: a 17-year retrospective analysis.
The Kaohsiung journal of medical sciences 28.8 (2012): 435-441.

25. Picard, A., et al.
Lymphomes extra-ganglionnaires de la tête et du cou: à propos de 67cas.
Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale 132.2 (2015): 69-73.

26. Hart S, Horsman JM, Radstone CR, et al.
Localised extranodal lymphoma of thehead and neck: the Sheffield Lymphoma Group experience (1971-2000).
ClinOncol (R Coll Radiol) 2004;16:186-92.

27. ECONOMOPOULOS, T., ASPROU, N., STATHAKLS, N., et al.
Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck.
Oncology, 1992, vol. 49, no 6, p. 484-488.

28. SHINE, Neville P., BLAKE, Simon P., et O'LEARY, Gerry.
Extranodal lymphoma: clinical presentation and diagnostic pitfalls.
Hospital medicine (London, England: 1998), 2005, vol. 66, no 6, p. 341-345.

29. Etemad-Moghadam, S., et al.
Head and neck non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year demographic study of 381 cases.
International journal of oral and maxillofacial surgery 39.9 (2010): 869-872.

30. Martyak, Lenna A., Melina Y, and Sammy S.
Hepatitis C and lymphoproliferative disorders: from mixed cryoglobulinemia to non-Hodgkin's lymphoma.
Clinical Gastroenterology and Hepatology 7.8 (2009): 900-905.

31. **Ramos CA, Saliba RM, de Pádua L, Khorshid O, Shpall EJ, Giralt S, et al.**
Impact of hepatitis C virus seropositivity on survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies.
Haematologica2009 Feb;94(2):249-57.

32. **Hsu JL et Maynadi M.**
Epstein-Barr virus-associated malignancies: epidemiologic patterns andetilogic implications.
Crit Rev Oncol Hematol 2000; 34: 27.

33. **Hardell K, Carlberg M, Hardell L, Björnfoth H, Ericson Jogsten I, Eriksson M, et al.**
Concentrations of organohalogen compounds and titres of antibodies to Epstein-Barr virus antigens and the risk for non-Hodgkin lymphoma.
Oncol Rep. 2009 Jun; 21(6):1567-76.

34. **Stebbing J, Bower M.**
Epstein-Barr virus in Burkitt's lymphoma: the missing link.
Lancet Oncol. 2009 Apr; 10(4):430.

35. **Kelly GL, Long HM, Stylianou J, Thomas WA, Leese A, Bell AI, et al.**
An Epstein-Barr virus anti-apoptotic protein constitutively expressed in transformed cells and implicated in burkitt lymphomagenesis: the Wp/BHRF1 link.
PLoS Pathog. 2009 Mar;5(3):e1000341.

36. **Ekström-Smedby K.**
Epidemiology and etiology of non-Hodgkin lymphoma- a review.
ActaOncol 2006;45:258-71.

37. **Jean-Charles Delchier .**
Manifestations digestives de l'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique.
Presse Med 2008; 37; 519-524.

38. **Mbulaiteye SM, Hisada M, El-Omar EM.**
Helicobacter Pylori associated global gastric cancer burden.
Front Biosci2009 Jan 1;14:1490-504.

39. **Santacroce L, Cagiano R, Del Prete R, Bottalico L, Sabatini R, Carlaio RG, et al.**
Helicobacter pylori infection and gastric MALTomas: an up-to-date and therapy highlight.
Clin Ter. 2008 Nov-Dec; 159(6):457-62.

40. C Jacomet, O. Lesens, B. Villemagne, C. Darcha, O. Tournilhac, C. Henquell, et al.
Lymphomes non hodgkiniens et hodgkiniens et infection VIH : fréquence, pronostic et reconstitution immune sous trithérapie antirétrovirale ; CHU de Clermont-Ferrand, 1992-2003.
Médecine et Maladies Infectieuses2006 ; Volume 36, Issue3.

41. Sánchez-Peña P, Romero-Guadarrama MB, Aguirre-García J.
Diseases associated with HIV infection: study of biopsies and surgical resection specimens at a large general hospital in Mexico City.
Ann Diagn Pathol. 2009 Jun; 13(3):162-7.

42. Biggar RJ, Chaturvedi AK, Bhatia K, Mbulaiteye SM.
Cancer risk in persons with HIV/AIDS in India:a review and future directions for research.
Infect Agent Cancer2009 Mar 28; 4:4.

43. Cornejo-Juárez P, Volkow-Fernández P, Avilés-Salas A, Calderón-Flores E.
AIDS and non-Hodgkin's lymphoma. Experience at an oncological center in Mexico.
Rev Invest Clin2008 Sep-Oct; 60(5):375-81.

44. REYES F.
Les lymphomes malins non hodgkiniens.
Edition John Libbey Eurotext 2000.

45. M. Schneider.
Cancer après transplantation d'organes solides.
Oncologie 2008;10(10).

46. Van Leeuwen MT, Grulich AE, Webster AC, McCredie MR, Stewart JH, McDonald SP, et al.
Kaldor JM, Chapman JR, Vajdic CM.
Immunosuppression and other risk factors for early and late non-Hodgkin lymphoma after kidney transplantation.
Blood2009 May 14.

47. Henry-Amar M.
Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease: a report from the International Database on Hodgkin's disease.
Ann oncol 1992; 3:117-28.

48. Lechiche C, Corne P, Severac A.
Découverte concomitante d'un lymphome non hodgkinien et d'une tuberculose osseuse.
Revue de médecine interne 26 (2005) 756-763.

49. **Kossev P, Livolsi V.**
Lymphoid lesion of the thyroid: review in light of the revised European-American lymphoma classification and upcoming World.
Health Organisation classification. Thyroid 1999; 9:1273-80.

50. **Cho JH, Park YH, Kim WS, et al.**
High incidence of mucosa-associated lymphoidtissue in primary thyroid lymphoma: a clinicopathologic study of 18 cases inthe Korean population.
Leuk Lymphoma 2006; 47:2128-31.

51. **Ambrosetti A, Zanotti R, Pattaro C, Lenzi L, Chilosi M, Caramaschi P, et al.**
Most cases of primary salivary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma are associated either with Sjögren syndrome or hepatitis C virus infection.
Br J Haematol 2004; 126:43-9.

52. **Feinstein AJ, Ciarleglio MM, Cong X, et al.**
Parotid gland lymphoma: prognosticanalysis of 2140 patients.
Laryngoscope 2013; 123:1199-203.

53. **Adami J, Gridley G, NYR2N O,et al.**
Sunlight and non-Hodgkin's lymphoma: a population-based cohort study in Sweden.
Int J Cancer 1999; 80 (5): 641-5.

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

55. **Zahm SH, Weisenburger DD, Holmes FF et Blair A.**
Tobacco and non-Hodgkin's lymphoma: combined anlysis of three case-control studies (United States).
Cancer Causes Control 1997; 8: 159-166.

56. **Castillo JJ, Winer ES, Olszewski AJ.**
Population-based prognostic factors for survival in patients with Burkitt lymphoma: an analysis from the surveillance,epidemiology, and end results database.
Cancer 2013;119:3672-9.

57. **DubeySP,SenguptaSK,KalehLK,MorewayaJT.**
Adult head and necklymphomas in Papua New Guinea: a retrospective study of 70 cases.
Aust N Z JSurg 1999:69: 778-781.

58. **Tebra S, Mahjoubi K, Chaouach K , Laatiri A, Bouaouina N .**
A propos de quartes cas de lymphomes 8_non hodgkinien primitif du cavum.
Cancer/Radiothérapie 15 (2011) 338–341.

59. **Hariga I.**
Lymphomes malins non hodgkinien primitifs des amygdales palatines.
J .Tun ORL- n° 24 Jun 2010.

60. **Shima N, Kobashi Y, Tsutsui K, et al.**
Extranodal non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck. A clinicopathologic study in the Kyoto-Nara area of Japan.
Cancer 1990;66:1190-7.

61. **Ezzat AA, Ibrahim EM, El Weshi AN, Khafaga YM, Al Jurf M, Martin JM, et al.**
Localized non Hodgkin lymphoma of Waldeyer's ring. Clinical features, management, and prognosis of 130 adult patients.
Head Neack 2001; 23-547-558.

62. **Bouabdallah R.**
Lymphomes des voies aérodigestives supérieures.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Oto-rhino-Laryngologie, 20-957-A, 2010.

63. **P. Colombat, S. Lissandre, C. Foussard et all.**
Modes de révélation et présentation clinique des entités les plus fréquentes des lymphomes.
EMC(Elsevier Masson) Médecine Nucléaire 33 (2009) 476-477.

64. **B. Coiffier. Ed. Roche.**
Les Lymphomes non hodgkiniens. Présentation clinique, traitement etévolution.
Pharma. 1999.

65. **Vega, Francisco, Pei Lin, and L. Jeffrey Medeiros.**
Extranodal lymphomas of the head and neck.
Annals of diagnostic pathology 9.6 (2005): 340-350.

66. **Zapater, E., et al.**
Malignant lymphoma of the head and neck.
Oral Diseases 16.2 (2010): 119-128.

67. **Tababi, S., et al.**
Lymphome T/NK nasal. À propos de 15 cas.
Annales françaises d'Oto-rhino-laryngologie et de Pathologie Cervico-faciale 129.3 (2012): 170-176.

68. **Forcioli, J., B. Meyer, and B. Fabiani.**
Granulome malin centrofacial ou lymphome nasal T/NK.
EMC-Oto-rhino-laryngologie 2.4 (2005): 390-400.

69. **Benhammou, A., et al.**
Lymphome primitif de la thyroïde (à propos de deux cas).
La lettre du Cancérologue 17.6 (2008): 268-270.

70. **Mahmal, L., et al.**
Lymphome non hodgkinien mandibulaire primitif: A propos de trois observations.
Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale 104.2 (2003): 111-114.

71. **Sophie C., Jacques V., Gilles P., Pierre-Yves M., René-Jean B., Frédéric P.,et al.**
Lymphome malin non hodgkinien laryngé : à propos d'un cas.
Fr ORL- 2006 ; 91 : 266.

72. **Mahmal, L., et al.**
Lymphome non hodgkinien mandibulaire primitif: A propos de trois observations.
Revue de stomatologie et de chirurgie maxillo-faciale 104.2 (2003): 111-114.

73. **MusckJ.N.,SchwaabG.**
Lymphomesdesvoiesaérodigestivessupérieures.
Encycl MédChir.Oto-Rhino-Laryngologie.2001;20:957-963.

74. **Pr Antoine Thyss.**
Diagnostiquer un lymphome malin.
Mars 2006 polycopié national de cancérologie.

75. **Juweid ME, Cheson BD.**
Current concepts: positron-emission tomographiy and assessment of cancer therapy.
N Engl J Med 2006; 354:496-7.

76. **Hernandez-Maraver D, Hernandez-Navarro F, Gomes-Leon N, Coya J, Rodriguez-Vigil B, Madero R, et al.**
Positron emission tomography/computed tomography: diagnostic accuracy in lymphoma.
Br Haematol 2006 ;135 :293-302.

77. **Allen-Aeurbach M, Ouon A, Weber WA, Obrzut S, Crawford T, Silverman DH, et al.**
Comparaison between 2-deoxy-2 [18F] fluoro-D-glucose positron emission tomography and positron emission tomography/ computed tomography hardware fusion for staging of patients with lymphoma.
Mol Imaging Biol 2004;6:411-6.

78. **Bodet-Milin C, Salaun P-Y, Crespin C, Vuillez J-P, Kraeber-Bodéré F.**
La place de la TEP au FDG dans l'évaluation des lymphomes.
Médecine nucléaire 33 (2009) 486-490.

79. **Y Miaux, J Frija , M Laval-JEATET.**
Imagerie des lymphomes.
Société francaise de radiologie.Journées francophones de radiologie . Cours de perfectionnement post-universitaire, Novembre 1999.

80. **MONNET, O., COHEN, F., LECORROLLER, T., et al.**
Adénopathies cervicales.
Journal de radiologie, 2008, vol. 89, no 7, p. 1020-1036.

81. **Widder S, Pasieka JL.**
Primary thyroid lymphomas. Curr Treat Options.
Oncol 2004;5(4):307-13.

82. **Maloum k., Settegrana C.**
Cytoponction ganglionnaire. Technique, analyse des frottis, valeur diagnostique.
EMC(Elsevier Masson SAS, Paris), hématologie, 13000-B-10,2009.

83. **J Pessey, X Rose, S Vergez.**
Adénopathies cervicales.ORL.
EMC(Elsevier Masson SAS) 2008. 20- 870-A-10.

84. **P. Colombat, S. Lissandre, C. Foussard et all.**
Modes de révélation et présentation clinique des entités les plus fréquentes des lymphomes. EMC(Elsevier Masson) Médecine Nucléaire 33 (2009) 476-477.

85. **Fatima BOUKIS.**
CD d'autoformation avec corrélation radioclinico-pathologique des métastases thoraciques d'un primitif indéterminé.
Thèse N° 124, Université Caddy Ayyad, Faculté de medecine et de pharmacie ;Marrakech 2016.

86. Nathu RM, Mendenhall NP, Almasri NM, et al.
Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck: a 30-year experience at the University of Florida.
Head Neck 1999;21:247-54.

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

88. Beigelman C, Jauffret E, Lenoir S.
Métastases intrathoraciques.
EMC-Radiologie 2004 1:169-184.

89. Armitage, James O., and Dennis D. Weisenburger.
New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes. Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project.
Journal of Clinical Oncology 16.8 (1998): 2780-2795.

90. He X, Tian C, Yang D, et al.
Analysis on clinicopathologic characteristics of 216 primary extranodular non-Hodgkin's lymphoma in head and neck.
Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi 2009; 23:878-80.

91. Aozasa K, Takakuwa T, Hongyo T, et al.
Nasal NK/T-cell lymphoma: epidemiology and pathogenesis.
Int J Hematol 2008; 87:110-7.

92. Al-Hakeem, Dalal Abdullah, et al.
Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type.
Oral oncology 43.1 (2007): 4-14.

93. Gaulard, Philippe.
Classification des lymphomes non hodgkiniens.
Médecine thérapeutique 6.5 (2000): 343-52.

94. COSTES, Valérie.
Pathologie lymphoïde de la tête et du cou.
Annales de pathologie. Elsevier Masson, 2009. p. 323-334.

95. WORLD HEALTH ORGANIZATION, et al.
WHO handbook for reporting results of cancer treatment. 1979.

96. **Rouge, Thibault de La Motte, and Maurice Schneider.**
Anémie et lymphome.
Bulletin du Cancer 92.5 (2005): 429-431.

97. **Casassus PH.**
Manifestations hématologiques révélatrices des cancers Cancers : évaluation, traitement et surveillance.
JM Andrieu & P Colonna Ed. ESTEM, Paris 1997.

98. **Mlle. Selma Daoudi.**
LE rôle du RITUXIMAB dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens de type B.
These, Université Mohammed V, Faculté de medecine et de pharmacie ;Rabat 2006.

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

100. **Bruyand M, Thiebaut R, Lawson-Ayayi S, JolyP, Pellegrin J, Neauf B, et al.**
Immunodepression, réplication virale et risquede lymphome malin non hodgkinien chez les patients infectés par le VIH Cohorte CO3 Aquitaine, 1998-2006).
Rev Med, 2008,10, 029.

101. **Peter Renton Paul Butler.**
Lymphomes.
Imagerie médicale ; page 143, 2005.

102. **Félix Reyes.**
Démarche diagnostique initiale.
Les lymphomes malins non hodgkiniens 2001 ; page 110.

103. **F. Montravers, C.de Bazelaire, K.Kerrou, C.Frages, V.Huchet.**
Imagerie radiologique et TEP Scanner des lymphomes de l'adulte et de l'enfant.
J.Radiol 2008 ; 89 :371-86.

104. **DROUET, F., CAHU, X., POINTREAU, Y., et al.**
Lymphomes malins non hodgkiniens.
Cancer/Radiothérapie, 2010, vol. 14, p. S210-S229.

105. **Http:// WWW. Freewebs.com**

106. **Barrans S, Crouch S, Smith A et al.**
Rearrangement of MYC is associated with poor prognosis in patients with diffuse large Bcell lymphoma treated in the era of rituximab.
J. Clin. Oncol. 2010; 28; 3360-3365.

107. **Hanna E, Wanamaker J, Adelstein D, Tubbs R, Lavertu P.**
Extranodal lymphomas of the head and neck. A 20-year experience.
Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1997;123:1318-23.

108. **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.

109. **Szekely B.**
Interactions médicamenteuses.
Gosgnach M., Chauvin M., Riou B., éds. Pharmacologie en anesthésie-réanimation. Paris : Arnette1998, 171-195.

110. **http://www.medecine.upstlse.fr**
Site internet de la faculté de médecine de Toulouse. Ressources pédagogiques. DCEM 3. Module 10. Cancérologie, Onco-hématologie. Item 164. Diagnostiquer un lymphome malin.

111. **P L Zinzani.**
Lymphoma: Diagnosis, Staging, Natural History, and Treatment Strategies.
Seminoncol.2005.01.008.

112. **Bouabdallah, K., & Milpied, N.**
Actualités sur les lymphomes malins non hodgkiniens.
Bull Cancer 2007 ; 94 (1) : 43-52.

113. **F. Reyes.**
Traitement de premiere ligne des lymphomes de « hant grade de malignite » on « lymphomes agressifs ».
Elsevier SAS. CancerlRadiother 2001 ; 5 : 142s-8s.

114. **M. Paccalin, L. Lacotte-Thierry, V. Delwail.**
Traitement du lymphome malin non hodgkinien de haut grade et de stade disséminé du sujet âgé. Elsevier SAS. Rev Méd Interne 2002; 23: 632-7.

115. **Couderc, B., Dujols, J. P., Mokhtari, F., Norkowski, J. L., Slawinski, J. C., & Schlaifer, D.**
The management of adult aggressive non-Hodgkin's lymphomas.
Critical Reviews in Oncology:Hematology 35 (2000) 33-48.

116. **Khoury MB, Godwin JD, Halworsen R et Coll.**
Role of chest city CT inNon-hodgkin's lymphoma.
Radiology 158: 659-662, 1986.

117. **IDRISSI SERHROUCHNI K.**
LES ASPECTS ANA TOMO-P A THOLOGIQUES DES LYMPHOMES NON HODGKINIENS (A propos de 264 cas).
Thèse N°134, UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE, FES 2011.

118. **Zahran S.**
Caractéristiques cliniques etépidémiologiques des lymphomes malins non hodgkiniens (à propos de 104)
Thése, Faculté de medecine et de pharmacie de rabat, 2003.

119. **Http:// www.gela.org/section_lymphomes**
Les lymphomes non hodgkiniens.

120. **Solal-Celigny P.**
Traitements des lymphomes folliculaires.
Oncologie 2003 ; 5 : 12-16.

121. **Kevin Tay, Kieron Dunleavy, Wyndham H. Wilson.**
Novel agents for B-cell nonHodgkin lymphoma: Science and the promise.
Blood Reviews 24 (2010) 69-82.

122. **Cragg MS, Walshe CA, Ivanov AO, Glennie MJ.**
The biology of CD20 and its potential as a target for mAb therapy.
Curr Dir Autoimmun 2005;8:140-74.

123. **Jazirehi AR, Bonavida B.**
Cellular and molecular signal transduction pathways modulated by rituximab (rituxan, anti-CD20 mAb) in non-Hodgkin's lymphoma: implications in chemosensitization and therapeutic intervention.
Oncogene 2005;24:2121-43.

124. **Hiddemann W, Kneba M, Dreyling M, et al.**
Frontline therapy with Rituximab added to the combination of Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine and Prednisone (CHOP) significantly improves the outcome for patients with advancedstage follicular lymphoma compared with therapy with CHOP alone: results of a prospective randomized study of the German Low-Grade Lymphoma Study Group.
Blood 2005;106: 3725-32.

125. **Coiffier B., Lepage E., Brière J., Herbrecht R., Tilly H., Bouabdallah R. , et al.**
CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse large-B-Cell lymphoma.
N Engl J M 2002; 346: 235-242 [crossref].

126. **C. Bodet-Milin, P.-Y. Salaun, A. Oudoux, F. Kraeber-Bodéré.**
La radioimmunothérapie en clinique.
Médecine Nucléaire 32 (2008) 254–257.

127. **Group, Japan Lymphoma Radiation Therapy, et al.**
Tumor bulk as a prognostic factor for the management of localized aggressive non-Hodgkin's lymphoma: a survey of the Japan Lymphoma Radiation Therapy Group.
International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics 48.1 (2000): 161-168.

128. **Magda A. Benboukeir L. Colombat P. Dartgeas C. Delain M. Girard JJ. Gyan E.**
Lissandre S. Maakaroun A. Maigre M. Reisenleiter M. Renaud M. Rodon P. Senecal D.
RéférentielsOncoCentre : Onco-hématologie – validation 2 octobre 2009.

129. **Hatta C, Ogasawara H, Okita J,et al.**
Non-Hodgkin's malignant lymphoma of the sinonasal tract: treatment outcome for 53 patients according to REAL classification.
Auris Nasus, Larynx 2001;28:55-60.

130. **Moskowitz, Alison J., Matthew A. Lunning, and Steven M. Horwitz.**
How I treat the peripheral T-cell lymphomas.
Blood 123.17 (2014): 2636-2644.

131. **Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, Cavalli F, Schwartz LH, Lister TA et al.**
Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification.
J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 2014; 32: 3059-3068.

132. **Cheson B, Pfistner B, Juweid M, Gascoyne R, Specht L, Horning S, et al.**
Revised response criteria for malignant lymphoma.
J Clin Oncol 2007;25:579-86.

133. **JULIAN, A., WAGNER, T., PAYOUX, P., et al.**
Évaluation de la réponse au traitement des lymphomes: rôle de la TEP-FDG.
Médecine Nucléaire, 2011, vol. 35, no 1, p. 21-28.

134. **FOHRER, Cécile, Corina OPREA, and Raoul HERBRECHT.**
Surveillance post-thérapeutique des lymphomes non hodgkiniens: Lymphomes de l'adulte.
La Revue du praticien 52.9 (2002): 986-990.

135. **www.oncolor.org**
Site internet du réseau de santé en cancérologie de la région Lorraine.
Référentiel : lymphomes malins non hodgkiniens.

136. **K M Dunleavy, E Kass, W Wyndham.**
Lymphomas of the Head and Neck.
Article extrait du site internet: www.medscape.com.

137. **Johnston A, Salles G.**
Prognostic Systems for Lymphomas.
Hematol Oncol Clin N Am 22 (2008) 839-861.

138. **Tensaout F, Ait Amer N, Boudjerra N, Hamladji RM, et al : GEAL.**
Résultats thérapeutiques des lymphomes diffus à grandes cellules B localisés. Etude multicentrique, région centre.
5èmes Journées du GEAL Avril 2013.

139. **Allouda M, Afisse H, Ouanes O, Ait Ali H, et al : GEAL.**
Résultats thérapeutiques des lymphomes diffus à grandes cellules B stades étendus : Etude multicentrique, région centre.
5èmes Journées du GEAL Avril 2013.

140. **Coiffier B.**
Long - term results of the GELA study comparing R-CHOP and CHOP chemotherapy in older patients with diffuse large B-cell lymphoma show a long -term benefit for the adjunction of rituximab to CHOP.
EHA 2007 abstract 407.

141. **Miller C, Murawski N, Wiesen MH, et al.**
The role of sex and weight on rituximab clearance and serum elimination half-life in elderly patient with DLBCL.

Blood 2012; 119: 3276-3284.

142. **Thomas S. LEESON et C. Roland LEESON, traduit par J. CHEVREAU, MASSON ET Cie.**
Histologie EDITEURS, 1971.

143. Valérie Costes.
Pathologie lymphoïde de la tête et du cou.
EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Annales de Pathologie 29 (4), 2009:323-334.

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

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

146. www.canceraquitaine.org
Anatomie des voies aérodigestives supérieures. Site internet du Réseau de cancérologie d'Aquitaine.

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

148. Dr David EBBO, ORL et Dr Jacques FIORENTINO.
www.orl-info.com
Rédacteurs, expert en accompagnement santé. Editeur : GIE Santé et retraite.

149. Henry Gray.
Anatomy of the Human Body. 1918.

150. GULLO Giuseppe.
Echographie des glandes thyroïde et parathyroïdes.
TRM, Octobre 2005.

151. Grégoire, V., et al.
Sélection et délimitation des volumes-cibles anatomocliniques ganglionnaires dans les tumeurs de la sphère cervico-maxillo-faciale.
Cancer/Radiothérapie 5.5 (2001): 614-628.

152. [152] Monnet, O., et al.
Adénopathies cervicales.
Journal de radiologie 89.7 (2008): 1020-1036.

153. www.arcagy.org/infoancer/localisation/Hemopathies-malignes-cancers-du-sang/Lymphomes non hodgkiniens
Lymphomes non hodgkiniens.

154. **Küppers R.**
Mechanisms of B-cell lymphoma pathogenisis.
Nat Rev Cancer2005;4;256-62.

155. **Stevens, Lowe.**
Histologie humaine.
Elsevier SAS, 3ème édition 2006.

156. **Michot, J. M., & Ribrag, V.**
LYMPHOMES NON-HODGKINIENS AGRESSIFS, FACTEURS PRONOSTIQUES ET PRINCIPES DU TRAITEMENT.
Cours du Carcinologie Clinique module Hématologie - Gustave Roussy 2015

قسم الطبيب

أقْسِم بِالله العَظِيم

أن أراقبَ الله في مِهْنَتِي.

وأن أصُونَ حياة الإنسان في كآفّةِ أطوَارهَا في كل الظروف والأحَوال باذلة وسْعِي في انقاذها مِن الهَلاكِ والمرَضِ والألَم والقَلَق.

وأن أحفَظَ لِلنَاسِ كرَامَتهُم، وأسْتر عَوْرَتهُم، وأكتمَ سِرَّهُمْ.

وأن أكونَ عَلى الدوَام من وسائِل رحمة الله، باذلة رِعَايَتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، وأسَخِّرَه لِنَفْعِ الإنْسَان لا لأذَاه.

وأن أُوَقّرَ مَن عَلَّمَني، وأُعَلّمَ مَن يَصْغرَني، وأكون أختاً لِكُلِّ زَميلٍ في المِهنَةِ الطِّبِّيَة مُتعَاونِينَ عَلى البرِّ والتقوى.

وأن تكون حياتي مِصْدَاق إيمَاني في سِرّي وَعَلانيَتي، نَقِيَّة مِمّا يُشينهَا تجَاهَ الله وَرَسُولِهِ وَالمؤمِنين.

والله على ما أقول شهيدا

كليـــــــة الطب
و الصيدلة - مراكش
FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH
جامعة القاضي عياض
UNIVERSITÉ CADI AYYAD

سنة 2017 أطروحة رقم 47

اللمفاويات اللاهدشكينية في الأذن، الحلق والحنجرة
بصدد 36 حالة

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم **24 / 04 / 2017**

من طرف

الآنسة غيثة الغوات

المزدادة في 15 يوليوز 1991 بمراكش

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

اللامفاويات اللاهدشكينية – الأذن، الحلق والحنجرة – عقدية – خارج عقدية.

اللجنة

السيد	م. زياني أستاذ في الطب الباطني	الرئيس
السيد	ح. عمار أستاذ في جراحة الأنف والأذن والحنجرة	المشرف
السيدة	ح. الرايس أستاذة مبرزة في طب التشريح المرضي	الحكام
السيدة	ي. الدرواسي أستاذ مبرز في جراحة الأنف والأذن والحنجرة	
السيد	م. لقويشمي أستاذ مبرز في جراحة الوجه والفكين	