



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



ANNEE : 2020

THESE N° : 324 / 2020

**LYMPHOME NON HODGKINIEN DE PHENOTYPE T SYSTEMIQUE :
ASPECTS MORPHOLOGIQUES, IMMUNOHISTOCHIMIQUES ET
CYTOGENETIQUES ; EXPERIENCE DU LABORATOIRE
D'ANATOMOPATHOLOGIE DU CHU IBN SINA, RABAT**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le

PAR

M. EL HAUDI Abdelhadi

Né le 06/12/1993

**Pour l'obtention du diplôme de
Docteur en Médecine**

MOTS CLES : Lymphome non hodgkinien T systémique – Epidémiologie – Anatomopathologie – Extension – Traitement.

MEMBRES DE JURY

Pr Zakia BERNOUSSI

Professeur d'anatomopathologie

PRESIDENTE

Pr Kaoutar ZNATI

Professeur d'anatomopathologie

RAPPORTEUR

Pr Ahmed JAHID

Professeur agrégé d'anatomopathologie

JURY

Pr Basma EL KHANNOUSSI

Professeur d'anatomopathologie

JURY

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

نَرْفَعُ دَرَجَاتٍ مِّنْ نَّشَأٍ

وَفَوْقَ كُلِّ ذِي عِلْمٍ

عَلِيمٍ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

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

ADMINISTRATION :

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

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie - Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie - Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophthalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
Pr. CAOUI Malika	Biophysique
Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques <u>Doyen de la FMFA</u>
Pr. EL AMRANI Sabah	Gynécologie Obstétrique

* Enseignants Militaires

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

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

Mars 1994

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

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

Mars 1995

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

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

Décembre 1996

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

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

Novembre 1997

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

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

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI

Neurologie Doyen de la FMP Abulcassis

* Enseignants Militaires

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

Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

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

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

Novembre 2000

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

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

Décembre 2001

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

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

* Enseignants Militaires

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

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

Décembre 2002

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

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

Janvier 2004

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

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

* Enseignants Militaires

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

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

Janvier 2005

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

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

AVRIL 2006

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

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

* Enseignants Militaires

Pr. TELLAL Saïda*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Biochimie
Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

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

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

Mars 2009

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

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale

* Enseignants Militaires

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

Octobre 2010

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

* Enseignants Militaires

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

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSCHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

* Enseignants Militaires

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

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

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

* Enseignants Militaires

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

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

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

DECEMBRE 2014

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

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

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

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

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

JUIN 2017

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

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

NOVEMBRE 2018

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

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

* Enseignants Militaires

NOVEMBRE 2019

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

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

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

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

Mise à jour le 11/06/2020

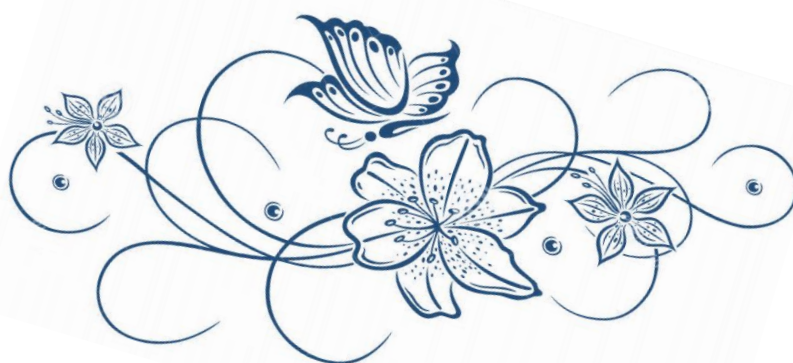
KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires

Remerciements



À notre professeur et directeur de thèse

Pr Kaoutar ZNATI

Professeur d'anatomopathologie

C'était un immense privilège de pouvoir travailler sous votre encadrement. Je vous remercie professeur pour votre bienveillance, disponibilité et patience afin de présenter ce travail comme il l'est aujourd'hui. Je ne peux décrire le respect et l'admiration que je vous porte.

Je vous remercie également pour votre accueil chaleureux à chaque fois que j'ai sollicité votre aide.

Veuillez accepter madame l'expression de mes profonds sentiments de respect et de gratitude.

A notre professeur et président de la thèse

Pr BERNOUSSI Zakia

Professeur d'anatomopathologie

*C'est un grand plaisir professeur de vous avoir comme
président de jury. Je vous remercie pour votre accueil au sein
du service d'anatomopathologie et votre disponibilité.*

*Que ce travail soit le témoignage de ma haute considération,
de ma profonde reconnaissance et de mon sincère respect.*

A notre professeur et juge de la thèse

Pr JAHID Ahmed

Professeur agrégé d'anatomopathologie

Je vous remercie professeur d'avoir accepté sans réserve, de lire et de juger cet humble travail. Votre gentillesse n'est un secret pour personne

Veillez accepter, Monsieur, l'expression de ma grande admiration et mes sincères respects

A notre professeur et juge de la thèse

Pr EL KHANNOUSSI Basma

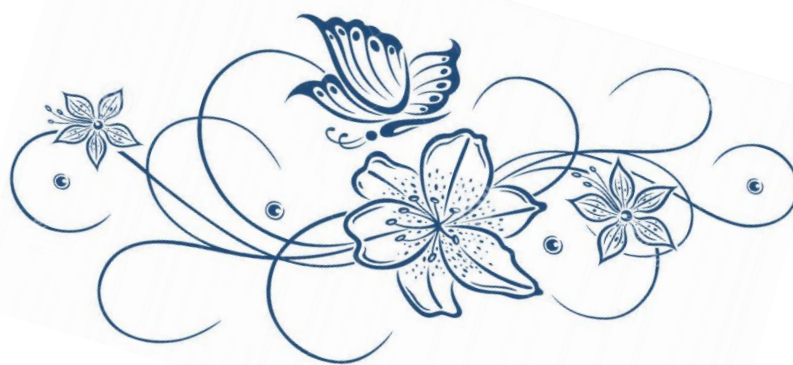
Professeur d'anatomopathologie

Je vous remercie madame d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Je suis très touché par votre travail et militantisme au sein du laboratoire d'anatomopathologie de l'INO.

J'espère que vous trouverez dans ce travail l'expression de mon profond respect.

*Je remercie également toute l'équipe du service
d'anatomopathologie de l'hôpital Ibn Sina à Rabat pour
leurs aide et bienveillance.*

Dédicaces



Je dédie cette thèse à...

A mon Dieu tout puissant, qui m'a guidé au bon chemin. Mon objectif n'est que d'avoir votre bénédiction.

*A mes chers parents : Mr EL HAOUDI Mustapha et
Mme EL BAKKALI Fatima*

*Mon cher père, Ma très chère mère ! les mots ne suffiront
jamais pour vous décrire à votre juste valeur. Je vous dois
tous ce que je suis devenu aujourd'hui. Vous m'avez donné
tous ce qu'un fils aurait aimé avoir. Vous qui avez tout
sacrifié pour nous instruire, j'espère que vous trouvez dans
ce travail l'aboutissement de tous vos efforts.*

*A mes deux frères Dr EL EL HAOUDI Mohammed et
Mr EL HAOUDI Ayoub*

*Mes chers frères, vous avez toujours fait le bonheur de mes
jours. Vous avez été toujours à mes cotes dans mes plus
faibles moments. Que dieu vous garde pour moi et j'espère
que je serais capable de vous rendre même un peu de votre
soutien.*

*A mes grandes mères Aïcha El BAKKALI et
Fatma El BAKKALI*

*Mille merci pour votre amour, patience et générosité. Vous
m'avez élevé dans vos bras doux sans réserve, et vous
m'avez donné tous ce que je rêvai d'avoir. Que dieu vous
guérisse et vous garde pour nous comme l'exemple à suivre
dans notre famille.*

A mon oncle Mr El BAKKALI Mohammed et ma tante Mme El BAKKALI Latifa et leurs familles

Vous avez été plus que des parents pour moi, vous m'avez toujours apporté un soutien sans faille tant moral que matériel. Votre apport pour la famille reste un exemple à suivre. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout ce que vous avez fait. J'espère que vous trouverez dans ce travail la finalité de tous vos efforts.

*A tous les membres de des famille EL HAOUDI et
EL BAKKALI*

Je vous aime

À mes amis d'enfance et d'étude

*Vous avez fait le bonheur de mes jours. Je ne vous souhaite
que de la réussite dans vos vies professionnelles et
personnelles*

*À mes chers amis Stitou et son futur bébé, Kaoutar, Yassine,
Omar, Mehdi, Chawki, Hamid, Hicham, Mohamed et
Bouchta....*



Liste des abréviations

- LNH : lymphome non hodgkinien
- CD : cluster de différenciation
- Ig : immunoglobuline
- TCR/BCR : T/B cell receptor
- OMS : organisation mondiale de la santé
- ATCD : antécédant
- ADP : adénopathie
- SPM-HPM : splénomégalie -hépatomégalie
- SNC : système nerveux central
- EBV : Epstein-Barr virus
- VHC : virus de l'hépatite C
- VIH : virus de l'immunodéficience humaine
- HTLV : humain T lymphoma virus
- PTLT : post transplantation lymphoid disorders
- LED : Lupus érythémateux déssiminé
- PR : Polyarthrite rhumatoïde
- SEER : surveillance, epidemiology and end results
- LTL/LBL : lymphome non hodgkinien lymphoblastique T/B
- LAL : Leucémie aigüe lymphoblastique
- LNHT/NK : lymphome non hodgkinien T/NK
- LNHTA : lymphome T anaplasique
- ALK : anaplastic lymphoma kinase
- LNHT AIM : lymphome non hodgkinien T associé à un implant mammaire
- LTAI : lymphome T angio-immunoblastique
- NOS : not otherwise specified
- TFH : T follicular helper
- HE : Hématoxyline-Eosine
- EMA : antigène épithélial membranaire
- EATL : enteropathy associated T lymphoma
- MEITL : Monomorphic Epitheliotropic intestinal T lymphoma
- MC : maladie cœliaque

- LTHS : Lymphome T hépatosplénique
- LPLT : leucémie prolymphocytaire T
- LDH : lactate déshydrogénase
- FDG : Fluorodésoxyglucose
- IPI : index pronostique international
- PIT : Prognosis index for PTCL-U
- RC : remission complete
- FDA : Food and drug administration
- RT : radiothérapie
- GCS : greffe des cellules souches

Liste des figures :

Figure 1 : Incidence annuelle des LNHT systémiques diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologie	10
Figure 2: Age Moyen des cas	10
Figure 3 : Répartition des cas selon la tranche d'âge	11
Figure 4 : Répartition des cas selon le sexe	11
Figure 5 : antécédents des cas.....	12
Figure 6 : Signes cliniques révélés chez nos malades	13
Figure 7 : Types de prélèvements réalisés.....	15
Figure 8 : Répartition des LNHT systémiques selon la localisation.	16
Figure 9 : : répartition des cas selon le type histologique du LNH T.....	17
Figure 10 : Localisations du LNH T lymphoblastique de notre série.	17
Figure 11 : Localisation des LNHT NOS de notre série.	18
Figure 12 : Localisations des cas de LNHT anaplasique CD30+	19
Figure 13 : Localisations des cas de LNHT angio-immunoblastique.	19
Figure 14 : Schéma montrant l'organisation du système lymphoïde dans le corps humain	22
Figure 15 : Structure histologique du thymus	24
Figure 16 : Coupe photo micrographique des corpuscules de Hassal.	24
Figure 17 : vue microscopique montrant la structure histologique d'un ganglion lymphatique. ...	25
Figure 18 : schéma montrant l'organisation histologique générale de la rate	26
Figure 19 : Structure histologique de la rate.....	26
Figure 20 : Appendice sur coupe histologique, MALT. H&E, x18	27
Figure 21 : coupe histologique de l'iléon montrant les plaques de Peyer, H&E, X 13	28
Figure 22 : Schéma montrant les étapes de différenciation des lymphocytes T.....	29
Figure 23: Classification OMS 2016 des lymphomes T/NK matures	36
Figure 24 : Age moyen dans les différentes études	38
Figure 25 : comparaison du sexe ratio de différentes études.....	38
Figure 26 : LNHT lymphoblastique, coupes de tissus enrobées de paraffine, Grossissement d'origine × 60; immersion dans l'huile.....	52
Figure 27 : LAL T sur BOM, coloration de Wright-Giemsa ; grossissement d'origine × 100; immersion dans l'huile	52
Figure 28 : Immunophénotypage de d'un LTL de type pro-T. CD1a–, CD8– et CD5 diminué, conjointement avec l'expression de l'antigène CD34 des cellules souches	53

Figure 29 : Immunophénotypage d'un cas de LTL. Les blastes se sont révélés positifs pour CD3, CD7, CD34 et TdT cytoplasmiques et négatifs pour CD1a, CD3 de surface, CD19 et CD56	53
Figure 30 : caractéristiques histologiques du LNHT anaplasique ALK+, variant commun. HE , ×100 [A]; ×100 [B]; ×600 [C]; ×600 [D]	55
Figure 31 : LNHTA ALK+, variante lympho-histiocytaire, HE, x 400	56
Figure 32 : LNHTA ALK+, variante à petites cellules, wright, x600	56
Figure 33 : Aspects immunohistochimiques du LNHT anaplasique ALK+	56
Figure 34 : LNHTA ALK- avec réarrangement du gène DUSP22 ; H&E à puissance élevée montrant une «cellule beigne» centrale	58
Figure 35 : La capsulectomie implantaire mammaire montre la présence de grandes cellules mononucléaires entourées de tissu de granulation (A) avec un pléomorphisme marqué (B). Les grandes cellules atypiques sont fortement et diffusément positives pour CD30 (C,D).....	59
Figure 36 : Aspect histologique du LNHTNK nasal. les membranes vasculaires sont détruits par les cellules néoplasiques (Angio-invasion)	60
Figure 37 : infiltration par le LTAI, modèle I (follicules hyperplasiques) ; HE, x40	62
Figure 38 : modèle III de l'infiltration par LTAI (Architecture effacée et prolifération vasculaire); HE, x40	62
Figure 39 : Aspects histologiques du EATL, A: faible puissance ; B: moyenne puissance ; C: Grande puissance	65
Figure 40 : Aspect histologique du MEITL montrant des petites cellules atypiques monomorphes avec cytoplasme réduit ; HE, x400	66
Figure 41 : infiltration lymphoïde non destructive au cours du syndrome lymphoprolifératif T du tractus gastro-intestinal; HE, x40	67
Figure 42 : Lymphome T NOS, variante lymphoépithélioïde.....	69
Figure 43 : Aspect typique de LPLT sur frottis sanguin	70
Figure 44 : Aspects morphologiques du LTA sur un frottis sanguin	71
Figure 45 : Infiltration de la pulpe rouge splénique par des cellules atypiques du LTHS; HE	72
Figure 46: lymphome T/NK extranodal chez un jeune de 15 ans, a : Cliché TDM ; b: cliché d'IRM T2; c: Cliché d'IRM en T1	76

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Les marqueurs immunohistochimiques utilisés en hémato-anatomopathologie.	8
Tableau 2 : fiche d'exploitation.....	9
Tableau 3 : Répartition selon le sexe et sexe ratio	11
Tableau 4 : Antécédents des cas.	12
Tableau 5 : Signes cliniques des différents cas.	13
Tableau 6 : Types des LNH T dans notre série selon la classification OMS 2016/2017	17
Tableau 7 : Classification OMS 2008 des lymphomes T/NK matures.....	33
Tableau 8 : Tableau comparatif des sites du LNHT systémique	49
Tableau 9 : comparaison des résultats concernant les sous types du LNHT systémique	49
Tableau 10 : aspects moléculaires des LNHTNK	61
Tableau 11 : les mutations récurrentes des gènes dans le LTAI.....	63
Tableau 12 : Anomalies cytogénétiques au cours des LTHS	72
Tableau 13 : Les gènes fréquemment mutés dans les LTHS.....	73
Tableau 14 : Indice de performance status OMS	74
Tableau 15 : Classification Ann Arbor.....	78
Tableau 16 : L'index pronostique international des lymphomes	80
Tableau 17 : Score PIT.	80
Tableau 18 : Score Bologna.....	80
Tableau 19 : L'index pronostique NK.....	81
Tableau 20 : Index pronostique des LTAI.....	81
Tableau 21 : Protocole CHOP. Toutes les 3 semaines pendant 6 à 8 cycles.....	83
Tableau 22 : Protocole ACVBP. Tous les 15 jrs pendant 3 à 4 cycles.....	83
Tableau 23: Protocole FRALLE 93.....	84
Tableau 24 : Stratégie thérapeutique selon le type de LT.	87

PLAN

INTRODUCTION	1
CHAPITRE I : ETUDE ANALYTIQUE	3
I. MATERIELS ET METHODES	4
A. Type d'étude.....	4
B. Lieu et période d'étude.....	4
C. Critères d'inclusion et d'exclusion.....	4
D. Moyens de diagnostic anatomopathologique du lymphome T au service	4
1. Prélèvements.....	4
2. L'étude morphologique	4
3. L'étude immunohistochimique.....	6
E. Collecte des données.....	8
II. RESULTATS.....	10
A. Etude épidémiologique.....	10
1. Incidence annuelle	10
2. Répartition selon l'âge.....	10
3. Répartition selon le sexe	11
B. Etude Clinique.....	12
1. Les antécédents.....	12
2. Signes cliniques	12
C. Etude paraclinique	14
1. Biologie :	14
2. Radiologie :.....	14
3. Explorations fonctionnelles	14
D. Etude anatomopathologique	14
1. Types de prélèvement	14
2. Répartition selon la localisation	15

3.	Types histologiques du lymphome T selon la classification OMS 2016/2017.	16
4.	Caractéristiques anatomopathologiques des LNH T systémiques.....	17
CHAPITRE II : ETUDE THEORIQUE ET DISCUSSION.....		21
I.	RAPPELS : ORGANISATION GENERALE DU SYSTEME LYMPHOIDE	22
A.	Les organes lymphoïdes	22
1.	Les organes lymphoïdes primaires	23
2.	Les organes lymphoïdes secondaires.....	24
B.	Les lymphocytes T	28
C.	Les cellules NK	29
II.	ANATOMIE PATHOLOGIE.....	31
A.	Historique des classifications	31
B.	Bases de la classification.....	33
1.	Les bases immunologiques	33
2.	Les bases moléculaires	36
C.	Classification OMS 2016	36
III.	EPIDEMIOLOGIE	37
A.	Incidence et fréquence.....	37
B.	Age	37
C.	Sexe ratio.....	38
D.	Facteurs étiologiques.....	38
1.	L'âge.....	38
2.	Les antécédents familiaux	39
3.	Les infections.....	39
4.	Les facteurs immunologiques	41
5.	L'exposition professionnelle	42
6.	Le style de vie	43
IV.	DIAGNOSTIC	44
A.	Clinique	44

1.	Circonstances de découverte	44
2.	Signes généraux	44
3.	Manifestations cliniques	45
B.	Anatomopathologie	47
1.	Moyens d'étude anatomopathologique.....	47
2.	Etude analytique anatomopathologique.....	48
V.	BILAN D'EXTENSION	74
A.	Bilan clinique	74
B.	Bilan biologique	75
C.	Bilan radiologique	75
VI.	PRONOSTIC	77
A.	Facteurs liés au malade	77
1.	L'âge.....	77
2.	Les signes généraux	77
B.	Facteurs liés à la maladie	77
1.	Le type histologique	77
2.	Facteurs biologiques	77
3.	Facteurs liés à l'extension tumorale	78
C.	Les indices pronostiques	78
VII.	TRAITEMENT	82
A.	Les moyens.....	82
1.	La chimiothérapie	82
2.	Greffe des cellules souches.....	84
3.	L'immunothérapie	85
4.	La chirurgie.....	85
5.	La radiothérapie	86
6.	Autres :	86
B.	Les indications.....	87

C. Evolution	88
CONCLUSION.....	89
REFERENCES	91
ANNEXES	107
RESUME	114



INTRODUCTION



Le lymphome non hodgkinien (LNH) est une prolifération maligne des cellules lymphoïdes B, T ou NK. Les LNH T/NK sont des tumeurs relativement rares représentant 10 à 15% de tous les LNH [1] et ont une évolution le plus souvent agressive rendant ainsi le diagnostic et la prise en charge précoces les clés d'un bon pronostic ultérieur.

Ils se développent souvent dans les ganglions lymphatiques, mais peuvent siéger dans d'autres tissus extra-ganglionnaires, tel que la peau, le système digestif, les poumons, la vessie et le lymphome nasal est le sous type histologique le plus fréquent des LNHT extra-ganglionnaires. Ils ont en plus un potentiel métastatique nécessitant le plus souvent une prise en charge multidisciplinaire.

Au Maroc, on ne dispose pas de registre national des lymphomes permettant de décrire les aspects épidémiologiques des différents sous-types histologiques et dans les registres internationaux n'existe pas des statistiques distinctes des LNH T, rendant ainsi impossible l'appréciation de leur profil épidémiologique par rapport aux autres lymphomes.

Les causes exactes des LNHT demeurent inconnues mais il existe plusieurs facteurs étiopathogéniques notamment les infections, les facteurs environnementaux et certains facteurs génétiques qui sont actuellement incriminés dans leur genèse.

Le rôle de l'anatomopathologiste est crucial dans le diagnostic, l'évaluation de l'extension et du pronostic du LNH et demeure la principale base de classification de ces pathologies. Cette dernière a évolué au cours de ces dernières années pour rendre meilleures la compréhension et la prise en charge de ces pathologies.

Notre travail s'est déroulé au sein du laboratoire d'anatomopathologie du CHU Ibn Sina où on a colligé les données des malades atteints de LNHT systémique diagnostiqués entre 2013 et 2019.

L'objectif de notre travail était de :

- Préciser le profil épidémiologique des LNHT systémiques
- Distinguer les aspects cliniques et paracliniques des LNHT systémiques
- Décrire les aspects anatomopathologiques, notamment morphologiques et immunohistochimiques des LNHT systémiques.



CHAPITRE I : ETUDE ANALYTIQUE



I. MATERIELS ET METHODES

A. Type d'étude

Notre travail est une étude rétrospective portant sur 41 cas de LNHT/NK systémiques.

B. Lieu et période d'étude

L'étude s'est déroulée au sein du service d'anatomie pathologie au CHU Ibn Sina de Rabat sur une période de sept ans allant du Janvier 2013 au Juillet 2019.

C. Critères d'inclusion et d'exclusion

Dans ce travail, on a étudié les cas présentant les critères suivants :

- Les cas dont le diagnostic est fait au sein du service d'anatomopathologie du CHU Ibn Sina de Rabat, confirmé par étude morphologiques et immunohistochimique.
- Les cas diagnostiqués dans la période entre 2013 et 2019.

Les cas de LNHT cutané ont été exclus de notre étude.

D. Moyens de diagnostic anatomopathologique du lymphome T au service

L'étude anatomopathologique est le principal examen pour diagnostiquer LNHT, par le biais de deux techniques : l'étude morphologique et l'étude immunohistochimique.

1. Prélèvements

Les prélèvements parvenus au laboratoire sont de deux types :

- Des prélèvements biopsiques ganglionnaires ou extra ganglionnaires.
- Des pièces opératoires.

2. L'étude morphologique

a. L'étude macroscopique :

- Les biopsies sont mesurées et mises en cassettes.
- Les pièces opératoires sont mesurées, pesées pour certaines et décrites. Il est utile de noter la taille, l'aspect, la consistance des lésions tumorales ainsi que le rapport avec les tissus avoisinants et les limites d'exérèse.

b. La fixation :

Au formol tamponné sur une durée de 4 à 6 heures pour les biopsies, et de 24 à 48 heures pour les pièces opératoires.

Trois précautions doivent être prises :

- Le volume du fixateur doit représenter environ 10 fois le volume de la pièce ;
- Le récipient doit être de taille suffisamment grande pour prévenir les déformations des pièces opératoires volumineuses ;
- Avant fixation, les organes creux (tube digestif, vésicule biliaire, utérus) doivent être ouverts et si nécessaire lavés de leur contenu afin de prévenir l'autolyse des muqueuses ; les organes pleins volumineux (foie, rate) doivent être coupés en tranches pour faciliter la pénétration rapide et homogène du fixateur, les poumons peuvent être fixés par insufflation d'une solution de formol dans les bronches ou coupés en tranches. Seuls les cerveaux de nécropsies seront plongés dans une solution de formol sans être tranchés en raison de la fragilité de la substance cérébrale.

Les prélèvements calcifiés (os, certaines tumeurs) doivent être sciés, puis fixés, puis plongés dans une solution décalcifiante (acide) avant d'être inclus dans la paraffine, ce qui rallonge la durée de la technique.

c. Imprégnation et inclusion

Les prélèvements ayant achevé leur fixation sont déposés dans des cassettes en plastique, directement s'il s'agit de biopsies ou, s'il s'agit de pièces opératoires, après l'étape d'examen macroscopique au cours de laquelle sont prélevés des fragments de petite taille (en moyenne 2 x 0,3 cm).

Les tissus contenus dans les cassettes sont déshydratés par passage dans des alcools. L'alcool est éliminé par des solvants (xylène), puis la paraffine liquide à 56 °C imprègne les tissus et est refroidie.

Ces étapes sont automatisées dans des appareils à inclusion. L'étape finale de l'inclusion est manuelle et consiste à réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule de paraffine.

d. Coupes et colorations

Le bloc solide de paraffine contenant le tissu est coupé grâce à un microtome, les coupes de 3 à 5 microns d'épaisseur sont étalées sur des lames.

Après dissolution de la paraffine, puis réhydratation, le tissu est coloré. La coloration usuelle associe un colorant basique nucléaire (hémateïne, hématoxyline) et un colorant acide cytoplasmique (éosine, érythrosine, ou phloxine). On y ajoute souvent du safran qui se fixe sur le collagène.

Et voilà les lames sont prêtes pour la lecture au microscope photonique.

3. L'étude immunohistochimique

L'immunohistochimie consiste à mettre en évidence divers antigènes (Ag) cellulaires, ou extracellulaires, grâce à des anticorps (Ac) spécifiquement dirigés contre eux, sur des préparations cytologiques (immunocytochimie), ou sur des coupes de tissus congelés, ou fixés, et inclus en paraffine. Les Ag recherchés peuvent être des Ag membranaires, cytoplasmiques ou nucléaires, ou des protéines de la matrice extracellulaire.

Dans le diagnostic des lymphomes, on utilise la technique d'immunofluorescence indirecte qui permet la mise en évidence des antigènes tumoraux ou infectieux grâce à des anticorps spécifiques.

L'intensité du signal obtenu après marquage d'une réaction antigène-anticorps dépend du nombre de molécules colorées visibles.

Les différents antigènes recherchés au service d'anatomopathologie Ibn Sina sont illustrés dans le tableau suivant :

Marqueur	Principale réactivité cellulaire	Marquage	Intérêt en hématologie
CD1a	Thymocytes corticaux	Membranaire	LNHT
CD45-LCA	Leucocytes	Membranaire	Lymphome, leucémie
CD20	Lymphocytes B excepté les pré-B et les plasmocytes	Membranaire	LNH B
CD3	Lymphocytes T et NK	Membranaire	LNH T et LNH NK
CD4	Monocytes, thymocytes et lymphocytes T helper	Membranaire	LNHT avec phénotype TFH+
CD5	Thymocytes et lymphocytes T matures	Membranaire	LNHT et certains LNHB
CD8	Thymocytes et lymphocytes T cytotoxiques	Membranaire	LNHT
CD10	Progéniteurs lymphoïdes	Membranaire	LAL B, lymphome de Burkitt, et lymphome folliculaire
CD15	Cellules myéloïdes, macrophages et cellules de Reed Sternberg	Membranaire	Lymphome de Hodgkin
CD21	Lymphocytes B	Membranaire	LNHB, certains LAL T et infection par EBV
CD23	Lymphocytes B matures, Lymphocytes T, macrophages, éosinophiles et cellules dendritiques.	Membranaire	LNHB du manteau, de la zone marginale, LLC et infection par EBV.
CD30	Lymphocytes T, B et cellules de Reed Sternberg	Membranaire	Lymphome de Hodgkin et LNHT anaplasique à grandes cellules
CD99	Thymocytes	Transmembranaire	LNHT et surtout LNHT lymphoblastique
CD68	Macrophages, cellules myéloïdes	Cytoplasmique	LAM et Histiocytose
CD79a	Lymphocytes B y compris les plasmocytes	Transmembranaire	LNHB et +/- LNHT lymphoblastique
CD138	Plasmocytes	Cytoplasmique	LNH lymphoplasmocytaire et +/- LNHT anaplasique ALK+
Bcl2	Majorité des lymphocytes B et T sauf dans les cellules réactionnelles du centre folliculaire	Cytoplasmique	Lymphome folliculaire Lymphome de MALT

Bcl6	Lymphocytes B du CG	Nucléaire	LNHB folliculaires
Kappa, Lambda	Plasmocytes	Cytoplasmique	LNHB plasmocytaire
TdT	Lymphocytes T et B immatures	Nucléaire	LNHT et B lymphoblastiques
MPO	Lignée granulo-monocytaire	Cytoplasmique	Leucémie myéloïde
Cycline D1	Histiocytes et cellules épithéliales	Nucléaires	LNHB du manteau
ALK1		Cytoplasmique et nucléaire	LNHT anaplasique à grandes cellules ALK+

Tableau 1 : Les marqueurs immunohistochimiques utilisés en hémato-anatomopathologie.

E. Collecte des données

Pour explorer les différents dossiers, on a consulté les fiches de demande et les comptes rendus d'examen anatomopathologique et les fiches d'immunohistochimie.

Les prélèvements sont le plus souvent reçus du service de médecine interne (48,8%), des services externes (12,2%), des services de gastro-entérologie (6,9 %), des services de radiologie (7,3%) et des urgences (7,3%).

Ainsi on a adopté un plan pour essayer de répondre aux questions ci-dessous.

- L'identité : Nom et prénom, âge, sexe, service, N° d'entrée, N° d'examen anatomopathologique et le N° d'examen immunohistochimique.
- Les antécédents du patient : ATCDS personnels (infections, pathologies malignes, maladies hématologiques) et familiaux.
- Les données cliniques et paracliniques (biologie, radiologie...)
- Les données anatomopathologiques :
 - L'étude histologique.
 - L'étude immunohistochimique.

Année		
Nom et p.		
Sexe		
Age		
N° d'entrée		
N° d'examen morpho.		
N° d'examen IH		
Service d'origine		
Renseignements cliniques et paracliniques		
Etude histologique	Prélèvement	
	Macroscopie	
	Microscopie	
Etude IH		
Diagnostic		

Tableau 2 : fiche d'exploitation

II. RESULTATS

A. Etude épidémiologique

1. Incidence annuelle

L'incidence annuelle des LNHT systémiques est très variable avec un pic d'incidence en 2017, avec 9 cas rapportés.

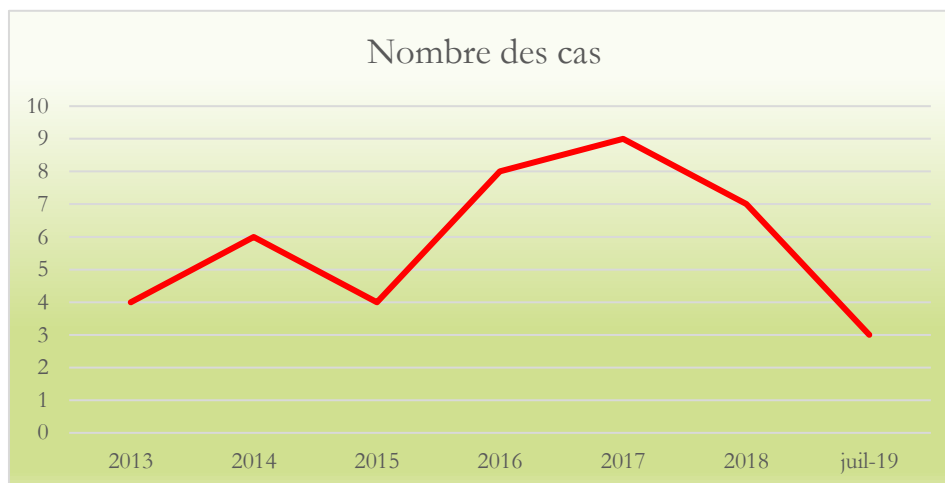


Figure 1 : Incidence annuelle des LNHT systémiques diagnostiqués au laboratoire d'anatomie pathologie

2. Répartition selon l'âge

L'âge moyen dans notre série est de 45 ans, allant de 18 ans à 77 ans. L'âge moyen chez les femmes est supérieur à celui des hommes avec 49 ans contre 41 ans.

La tranche d'âge la plus touchée est celle comprise entre 41 et 60 ans, avec 13 cas soit 36,1% des cas.

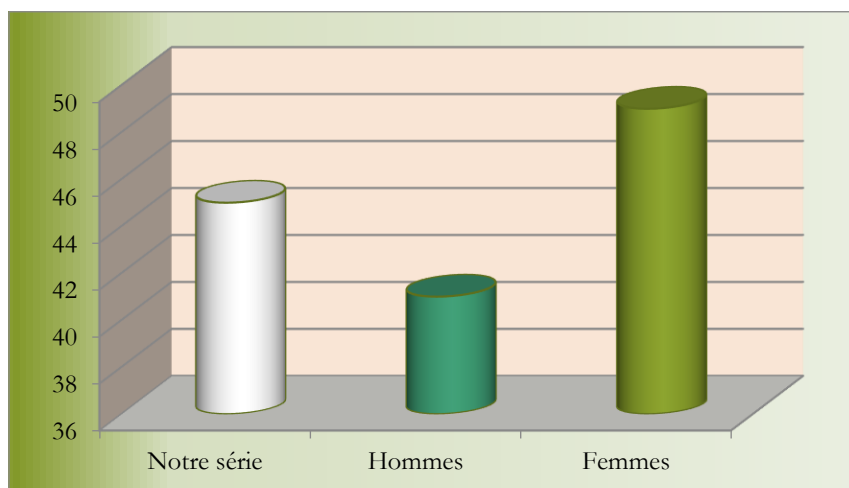


Figure 2: Age moyen des cas

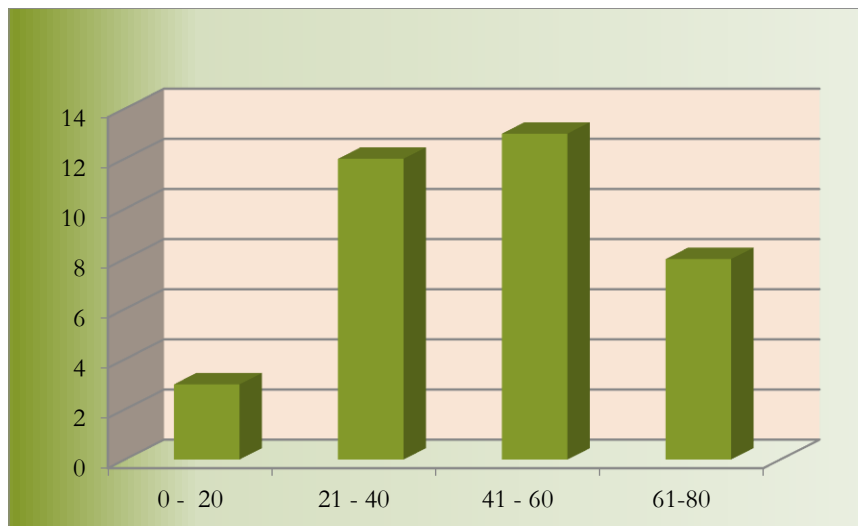


Figure 3 : Répartition des cas selon la tranche d'âge

3. Répartition selon le sexe

Dans un ensemble de 41 cas colligés, les hommes représentaient 54% des cas (22 cas) contre 46% des femmes (19 cas). Le sexe ratio est de 1,16 (H/F).

	Nombre des cas	%
Hommes	22	54%
Femmes	19	46%
Sexe ratio	1,16	

Tableau 3 : Répartition selon le sexe et sexe ratio

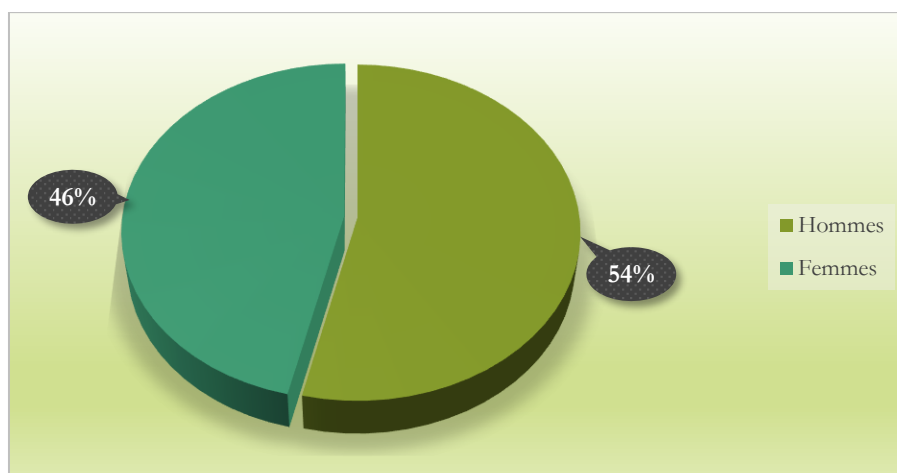


Figure 4 : Répartition des cas selon le sexe

B. Etude Clinique

1. Les antécédents

Quatre cas de notre série étaient suivis pour un LNHT soit 9,8% des cas. Deux cas étaient des fumeurs chroniques (4,9%), un autre cas avait une notion de cannabisisme chronique pendant 8 ans (2,4%) et un malade avait une uvéite chronique avec un œdème papillaire. Trois patients n'avaient aucun antécédent.

Chez les autres malades, les antécédents n'ont pas été mentionnés.

ATCDS	Nombre	%
LNHT	4	9,8%
Tabagisme chronique	2	4,9%
Cannabisme	1	2,4%
Uvéite chronique	1	2,4%
ATCDS=0	3	7,3%
Inconnus	30	73,2%

Tableau 4 : Antécédents des cas.

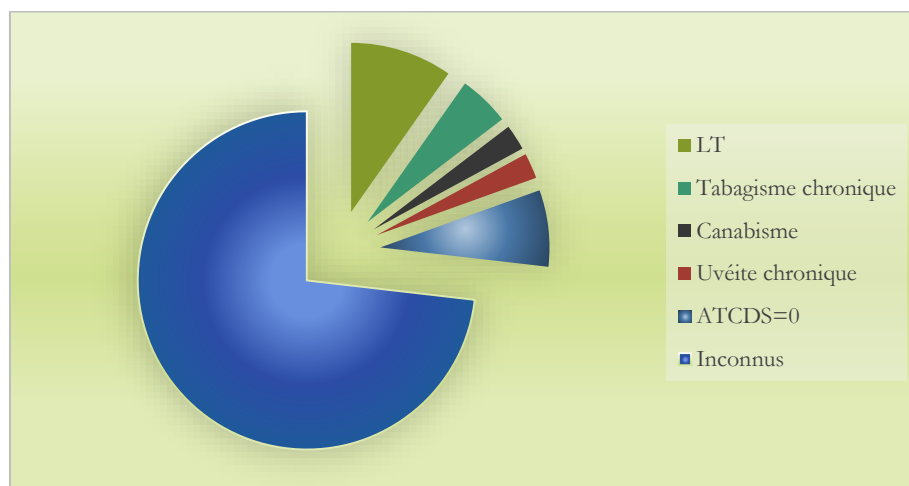


Figure 5 : antécédents des cas

2. Signes cliniques

Le signe clinique majeur chez nos malades était la présence d'adénopathies dans 44% des cas. Les autres signes étaient très variables avec notamment un syndrome tumoral (24% des cas), des signes bucco-rhino-pharyngés (7% des cas) faites de rhinorrhées, ulcérations et aphtes, un syndrome

œdémateux (5% des cas) fait de syndrome ascitique et des œdèmes des membres inférieurs bilatéraux. De rares cas ont rapporté d'autres signes tels des polyarthralgies, un syndrome médiastinal fait de dyspnée, syndrome cave supérieur et une tamponnade.

Sur le plan général, l'altération de l'état général était observée chez 6 cas (14,6 %). D'autres signes généraux étaient présents y compris un syndrome hémorragique chez 3 cas (7,3%), un ictère chez 2 cas (4,9%), une fièvre chez 2 cas (4,9%) et un syndrome anémique chez un seul cas (2,4%).

Signes cliniques	Nombre des cas	%
ADP	18	44%
Syndrome tumoral	10	24%
AEG	6	15%
Syndrome hémorragique	3	7%
Signes bucco-rhino-pharyngés	3	7%
Fièvre	2	5%
Ictère	2	5%
Syndrome anémique	1	2%
Syndrome œdémateux	2	5%
Autres	3	7%

Tableau 5 : Signes cliniques des différents cas.

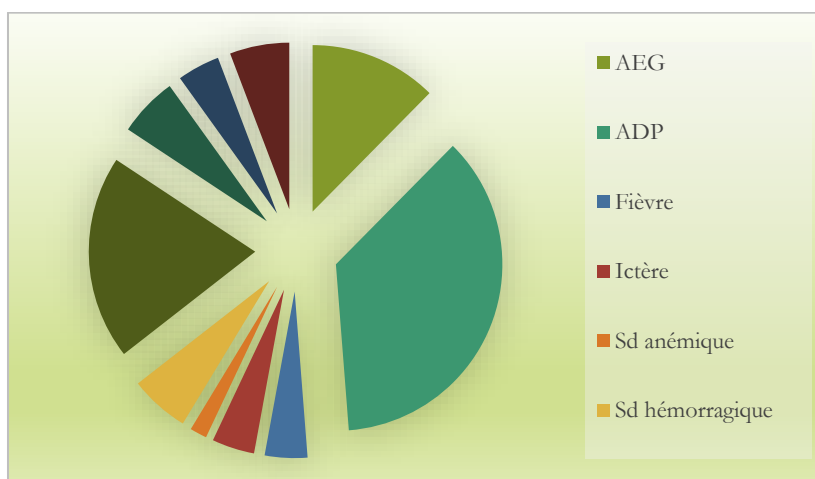


Figure 6 : Signes cliniques révélés chez nos malades

C. Etude paraclinique

1. Biologie :

- **NFS :** les anomalies observées étaient :
 - Une pancytopénie chez 3 cas.
 - Une bicytopenie chez un cas.
 - Une hyperleucocytose chez 5 cas, avec lymphocytose chez deux cas et hyperéosinophilie chez 2 autres cas.
 - La NFS a été complétée par un frottis chez un patient et a révélée des blastes.
- **TP :** était bas chez un seul malade.
- **Bilan hépatique :** une cholestase était retrouvée chez un cas.
- **Bilan rénal :** une insuffisance rénale aiguë sur syndrome de lyse tumorale était notée chez un cas.
- **Sérologies et examens bactériologiques :**
 - Les sérologies VIH, VHC et TPHA/VDRL étaient négatives chez un cas.
 - La recherche du BK était négative chez un cas.
- **Les ANCA et AAN :** étaient négatifs chez un cas.

2. Radiologie :

L'examen radiologique le plus réalisé était la tomodensitométrie. La radiologie standard et l'échographie ont été faites pour certains patients.

Les lésions retrouvées étaient surtout :

- Un syndrome tumoral tissulaire thoracique (5 cas), abdominal (3 cas) et thyroïdien (1 cas).
- Des ADP profondes chez 4 malades.

3. Explorations fonctionnelles :

L'endoscopie digestive était faite chez 2 patients, l'une était négative et l'autre a révélé une tumeur grêlique.

D. Etude anatomopathologique

1. Types de prélèvement

L'examen anatomopathologique était réalisé sur deux types de prélèvements :

- Biopsiques : faits soit à l'aveugle, soit radioguidés, soit sous endoscopie ou par biopsie chirurgicale. Ils ont été réalisés chez 40 cas (98%) et ont concerné des ganglions chez 20 patients (49%) et des tumeurs aussi chez 16 patients (39%). La biopsie ostéomédullaire à intérêt diagnostique a été réalisée chez 4 patients soit 10 % des cas.
- Pièce-exérèse tumorale : réalisée chez un patient.

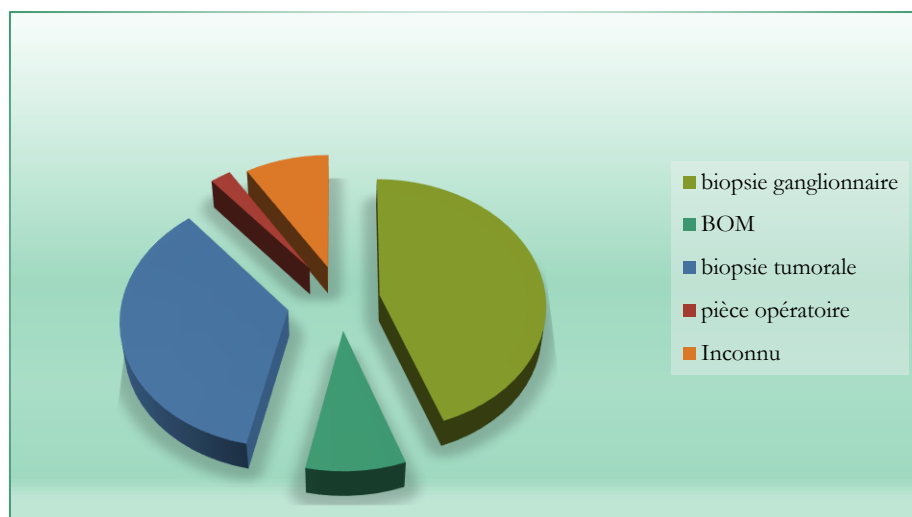


Figure 7 : Types de prélèvements réalisés.

2. Répartition selon la localisation

Dans notre série, 17 patients avaient un lymphome ganglionnaire (41%) et les 24 autres cas étaient de localisation extra-ganglionnaire (59%).

Le site extra-ganglionnaire le plus touché était la sphère ORL (9 cas = 22%) avec une atteinte nasale chez 3 patients, une atteinte nasopharyngée chez 5 cas et une atteinte maxillo-palatine chez un seul cas. Elle est suivie de la localisation thoracique (12%) avec 2 cas pulmonaires et 3 cas médiastinaux, de la localisation digestive diagnostiquée chez 4 cas (10%) avec une localisation hépatique, deux cas de siège grêlique et un cas de siège pancréatique. Les autres localisations sont plus rares représentées par la localisation ostéomédullaire chez 3 cas (7%), cervicale chez 2 cas (5%), thyroïdienne chez un cas (2%) et rénale chez un cas (2%).

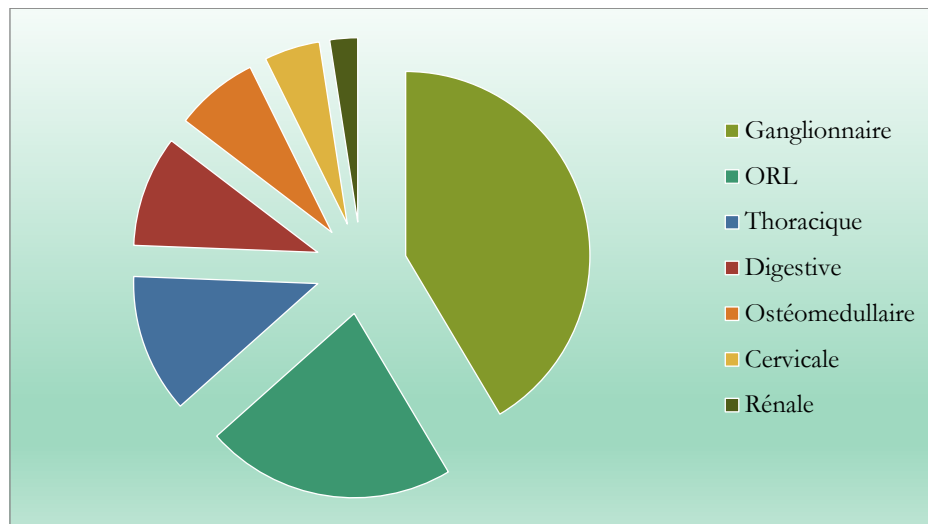


Figure 8 : Répartition des LNHT systémiques selon la localisation.

3. Types histologiques du lymphome T selon la classification OMS 2016/2017.

Le LNHT lymphoblastique était le plus fréquent des LNHT dans notre travail (24%) suivi du LNHT NOS (22%), du LNHT anaplasique CD30+ ALK - (20%), du LNHT angio-immunoblastique (17%) et du LNHT/NK nasal (7% des cas). Le LNHT intestinal était retrouvé dans 5% des cas ; un cas de LNHT associé à une entéropathie et un autre de LNHT intestinal monomorphe épithéiotrope.

Deux cas de notre série ont été difficile à classer ; le premier correspondait à une infiltration médullaire par un LNHT à petites cellules et le deuxième correspondait à une infiltration médullaire par un LNHT chez un patient déjà suivi pour LNHT du cavum et dont le type histologique précis n'a pas été reporté.

Type du LNHT	Nombre des cas	%
LNHT lymphoblastique	10	24%
LNHT NOS	9	22%
LNHT anaplasique CD30+	8	20%
LNHT Angio-immunoblastique	7	17%
LNHT/NK nasal	3	7%
LNHT intestinal	2	5%
LNHT non spécifié	2	5%

Tableau 6 : Types des LNH T dans notre série selon la classification OMS 2016/2017

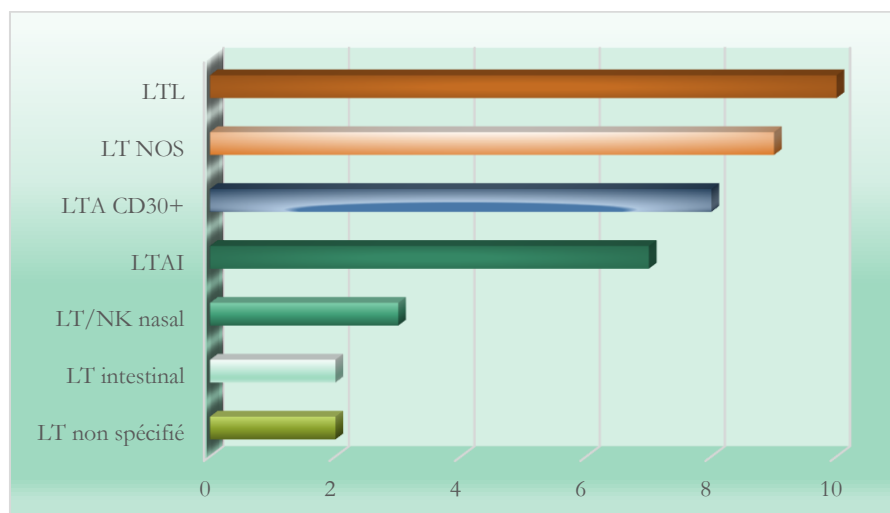


Figure 9 : : répartition des cas selon le type histologique du LNH T.

4. Caractéristiques anatomopathologiques des LNH T systémiques.

a. Lymphome T lymphoblastique

Dans les 41 cas étudiés, le lymphome T lymphoblastique a été diagnostiqué dans 24% des cas. L'âge moyen était de 31 ans avec 75% des cas âgés moins de 40 ans. Le sexe ratio est de 9 H/F.

La localisation ganglionnaire est retrouvée dans 30 %, de même que la localisation médiastinale aussi reportée dans 30% des cas, suivie de la localisation médullaire dans 20% des cas. Les localisations pulmonaire et nasopharyngée représentent 10% des cas chacune.



Figure 10 : Localisations du LNH T lymphoblastique de notre série.

b. Lymphome T peripherique NOS

Le LNH T NOS (Not otherwise specified = sans autre spécificité) est un diagnostic d'élimination. Dans notre série, 9 cas ont été recensés présentant ainsi 22% de l'ensemble des cas. L'âge moyen était de 51 ans en excluant un patient dont l'âge n'est pas spécifié. 75 % des patients sont âgés de plus de 40 ans. Le sexe ratio est de 0,5 H/F.

Concernant leur localisation, 4 lymphomes étaient ganglionnaires (45%), 2 rhinopharyngés (22%) dont un amygdalien et l'autre nasopharyngé, un hépatique (11%), un osseux (11%) et un cervical (11%). Le cas de LT NOS amygdalien avait une extension médullaire non quantifiée.



Figure 11 : Localisation des LNHT NOS de notre série.

c. Lymphome T anaplasique à grandes cellules CD30+Alk -

On a reporté 8 cas de LNHT anaplasique à grandes cellules CD30+ dans notre série soit 20% des cas. L'âge moyen était de 52 ans dont 71 % des cas ont un âge supérieur à 50 ans. Le sexe ratio est de 1 H/F.

En ce qui concerne la localisation de ce lymphome, elle est ganglionnaire chez 5 cas (62%), pancréatique, rénal et nasopharyngée dans un cas chacun.

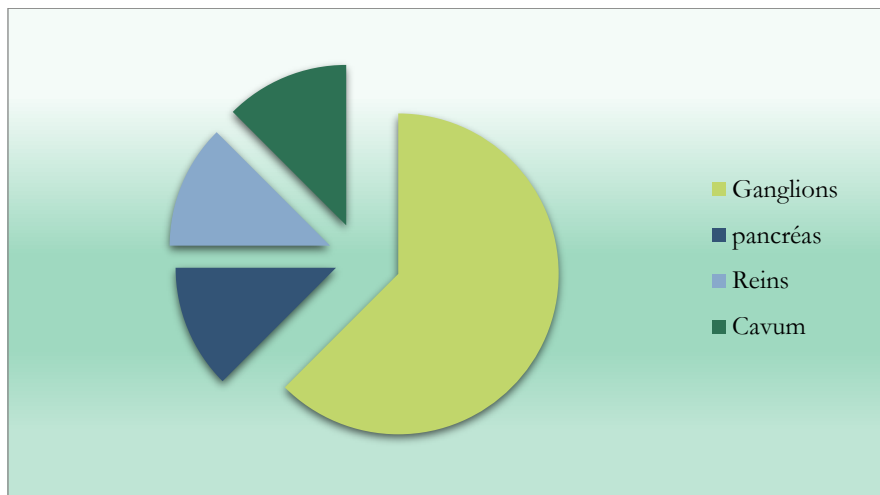


Figure 12 : Localisations des cas de LNHT anaplasique CD30+

d. Lymphome T angio-immunoblastique

Le LTAI a été diagnostiqué chez 7 cas (17%), de localisation ganglionnaire chez 5 cas (71%). Les deux autres cas étaient de localisation pulmonaire et thyroïdienne avec extension amygdalienne.

L'âge moyen était de 51 ans avec 66 % des cas âgés de 40 ans à 60 ans. Une nette prédominance féminine était notée avec un sexe ratio de 0,4 H/F.

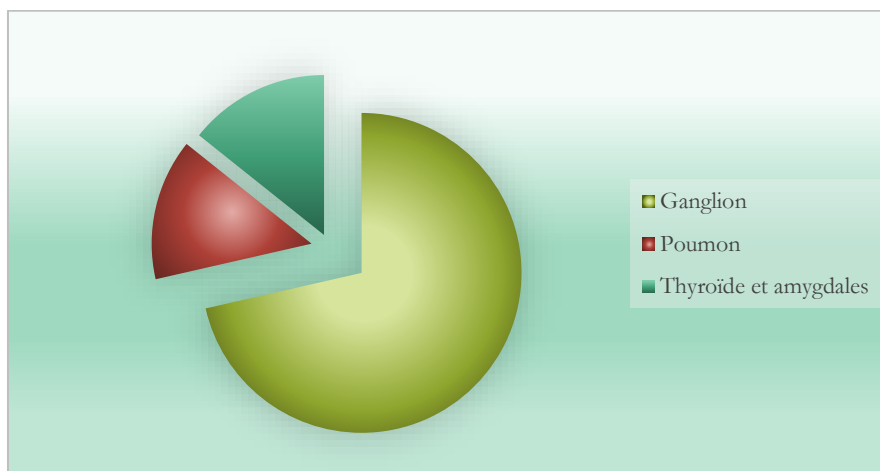


Figure 13 : Localisations des cas de LNHT angio-immunoblastique.

Deux cas de LTAI ont eu une extension médullaire, l'une à 20% et l'autre non quantifiée.

e. Lymphome T/NK nasal

Dans notre série on a recensé 3 cas âgés entre 18 et 46 ans. L'âge moyen était de 32 ans. Le sexe ratio est égal à 2 H/F.

f. Lymphome T intestinal

Dans notre travail, 2 cas de LNHT intestinal ont été reportés, s'agissant d'un cas de LNHT anaplasique associé à une entéropathie chez un homme de 64 ans, et d'un autre de LNHT intestinal monomorphe épithéliotrope chez une femme de 70 ans. Le sexe ratio est de 1 H/F.

g. Lymphome T non spécifié

Deux cas de lymphome T étaient inclassés :

- Un cas de LNHT à petites cellules chez un jeune homme de 27 ans, bicytopénique et qui présentait une infiltration médullaire par un lymphome à petites cellules exprimant le CD3.
- Un cas d'infiltration médullaire par un LNHT fait de cellules de taille moyenne à grande et exprimant le CD5 et CD3 chez une patiente de 30 ans déjà diagnostiquée avec un LNH T du cavum.

**CHAPITRE II : ETUDE THEORIQUE
ET DISCUSSION**

I. RAPPELS : ORGANISATION GENERALE DU SYSTEME LYMPHOÏDE

Le système lymphoïde se compose de cellules et d'organes spécialement conçus pour inactiver les antigènes ou les agents pathogènes étrangers. Les cellules lymphoïdes sont dérivées de cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse [2].

Le système lymphatique exerce trois fonctions essentielles :

- ✚ La production de lymphocytes proprement programmées pour défendre le corps contre les infections et détruire les cellules anormales pouvant nuire au bon fonctionnement des différents systèmes.
- ✚ L'absorption du liquide ayant passé du sang aux espaces tissulaires.
- ✚ L'absorption de certains lipides au niveau de l'intestin grêle.

A. Les organes lymphoïdes

Ils présentent le lieu de production, différenciation, maturation des cellules lymphatiques. Ces organes sont divisés en primaires, se chargeant de la production et différenciation, et secondaire où se déroulera la maturation finale et la réponse immunitaire face aux antigènes .

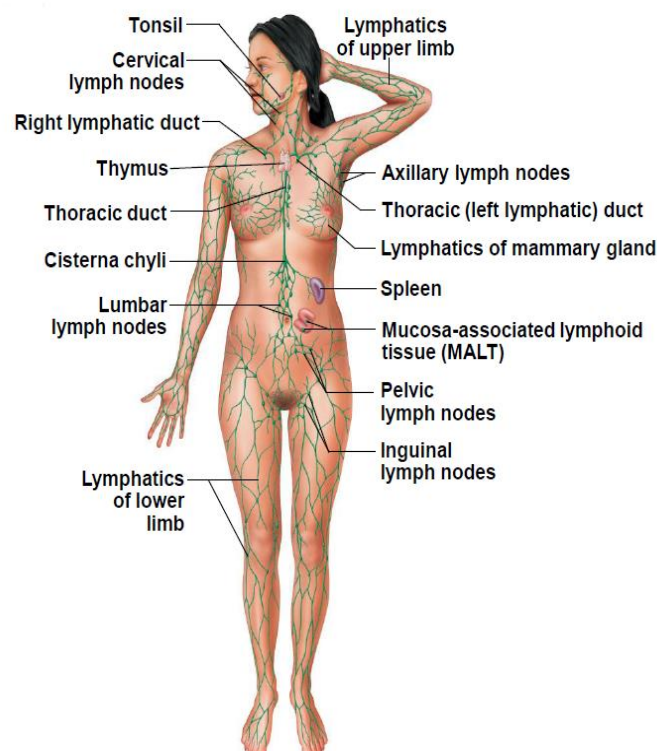


Figure 14 : Schéma montrant l'organisation du système lymphoïde dans le corps humain [3].

1. Les organes lymphoïdes primaires

Le thymus et la moelle osseuse. Ils constituent le lieu de production et de différenciation des cellules lymphatiques.

a. La moelle osseuse [4] :

Seule la moelle des os courts est impliquée dans l'hématopoïèse. Elle est constituée de cellules souches hématopoïétiques, ayant la capacité d'auto renouvellement et de différenciation en différents types de progéniteures. Ces cellules sont maintenues par un environnement de cellules stromales tels les fibroblastes, les adipocytes, les ostéoblastes, les macrophages et les cellules endothéliales, et un réseau microvasculaires important. Cet environnement permet de préserver les cellules souches, de les servir de facteurs de croissance et d'amener les progénitures aux autres organes. Elle prend en charge la production dès le sixième mois de vie fœtale et constitue après la naissance le seul site de production. Durant l'enfance, la moelle osseuse de tous les os est hématopoïetiquement fonctionnelle. Mais progressivement, cette fonction n'est prodiguée qu'aux os courts et aux parties proximales de l'humérus et du fémur.

b. Le thymus [3] :

C'est un organe mou qui se développe à partir d'une excroissance de la poche 3 endodermique et acquiert fonction dès 14 semaines de gestation.

Son évolution est marquée par une augmentation de volume jusqu'à la puberté puis diminue progressivement. Il est situé au niveau du médiastin supérieur, juste en arrière du manubrium sternal

Il est constitué de deux lobes dont chacune divisée en lobules séparées par de septums inter lobulaires. Le lobule est formé d'un cortex où les cellules souches se différencient en lymphocytes T matures. Celles-ci migrent vers la médullaire et demeurent inactives jusqu'à la rencontre d'un antigène. On y trouve aussi des corpuscules thymiques appelées « corpuscules de Hassal » dans la médullaire dont la fonction est inconnue.

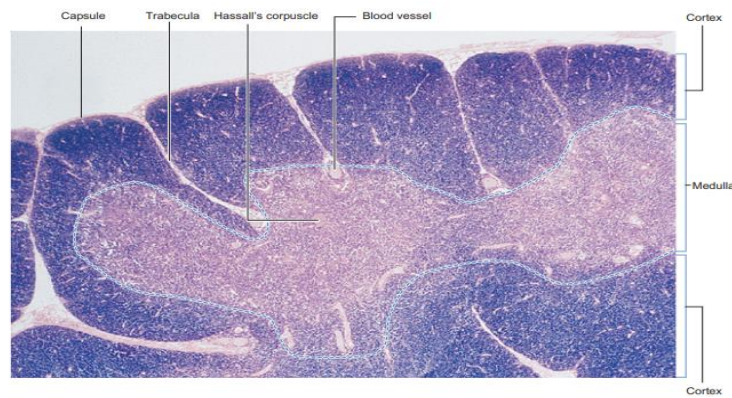


Figure 15 : Structure histologique du thymus [2]

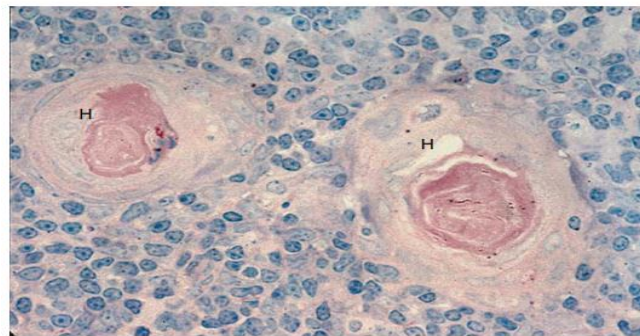


Figure 16 : Coupe photo micrographique des corpuscules de Hassall [2].

2. Les organes lymphoïdes secondaires.

Ils représentent le lieu de maturation des cellules lymphatiques et de déroulement de la réponse immunitaire.

a. Les ganglions lymphatiques [5-8]:

Ce sont des organes mous se situant sur le trajet des gros vaisseaux régionaux, distribués par groupes de répartition régionale drainant ainsi toutes les parties du corps. Ils contrôlent l'immunité du milieu extravasculaire. Leur nombre est d'à peu près 1200 ganglions chez l'adulte avec une nette prédominance abdominale et pelvienne. Ils constituent avec les vaisseaux lymphatiques un réseau holo-corporel se terminant dans le canal thoracique qui s'évacue lui-même dans la veine cave supérieure.

Les lobules, l'unité fonctionnelle du ganglion, étaient décrites pour la première fois en 1975 par Kelly. Leur apex fait partie de la corticale ganglionnaire et leur base forme la médullaire. Ces lobules sont soutenus par une capsule de collagène et un réseau réticulaire disposé dans tout le ganglion.

La principale caractéristique du médullaire est le réseau de larges canaux lymphatiques interconnectés, que l'on désigne sous le nom de sinus médullaires et qui convergent vers le hile, dans la concavité du ganglion

La corticale est formée de deux zone du superficiel au profond :

- Le cortex : Les lymphocytes sont essentiellement disposés en follicules lymphoïdes sphériques ; ceux-ci sont les principaux sites de localisation et de prolifération des lymphocytes B. Traditionnellement, on classe les follicules lymphoïdes en « follicules primaires », s'ils ne comportent pas de centre clair, et en « follicules secondaires », s'ils en comportent un. Les centres clairs sont le lieu de prolifération des lymphocytes B et sont appelés centres germinatifs. Les follicules « primaires » pourraient représenter des follicules « secondaires » au repos.
- Le para cortex, est essentiellement constitué de lymphocytes T qui ne sont jamais groupés sous forme de follicules.

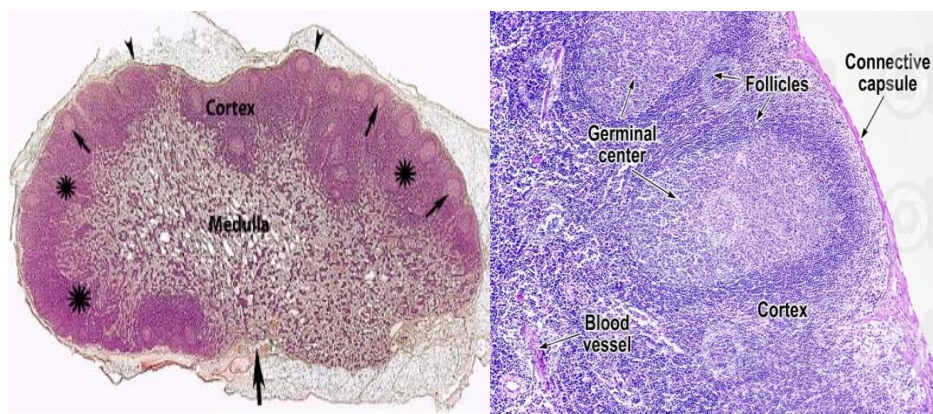


Figure 17 : vue microscopique montrant la structure histologique d'un ganglion lymphatique [5].

b. La rate [9-11]

La rate, le plus grand organe lymphoïde, est un organe impair, sous diaphragme gauche et de consistance molle.

La rate exerce deux fonctions principales : une en tant qu'organe lymphoïde secondaire du système immunitaire et l'autre en tant que responsable de l'homéostasie sanguine, détruisant les érythrocytes sénescents et étant le siège de la phagocytose des particules du sang.

C'est un organe encapsulé. De cette capsule partent des travées contenant les vaisseaux et divisant la rate en lobules qui fusionneront au niveau du hile.

On distingue trois types de tissus :

- La pulpe blanche est composée principalement de tissus créant des follicules lymphoïdes communément appelées « corpuscules de Malpighi ». Celles-ci ont un centre clair appelé « le centre germinal » entourée d'une zone de manteau. Les lymphocytes B dominent ces follicules, mais aussi certains lymphocytes T, macrophages et cellules dendritiques y sont présents. Une autre région importante de la pulpe blanche est la gaine lymphatique péri artériolaire, constituée de nodules contenant principalement des lymphocytes T. cette répartition des cellules lymphatiques est conditionnée par la présence de différentes cytokines qui attirent chaque type à sa zone.
- La zone marginale entoure la pulpe blanche et comprend des vaisseaux sanguins, des macrophages et des cellules B spécialisées.
- La pulpe rouge est composée de sinusoides vasculaires séparées par des cordes de tissu (cordes de Billroth), contenant des macrophages spécialisés et formant une région spongieuse qui filtre les éléments sanguins.

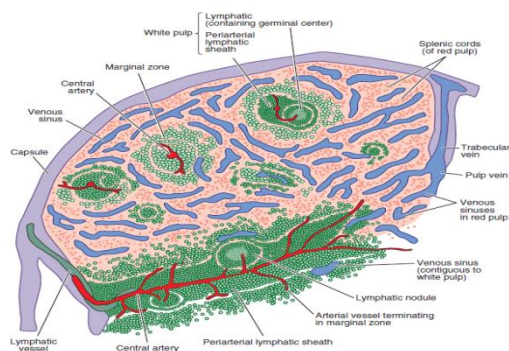


Figure 18 : schéma montrant l'organisation histologique générale de la rate [10].

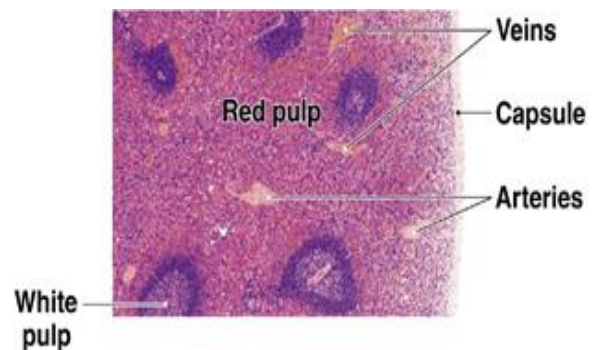


Figure 19 : Structure histologique de la rate [3].

c. L'ANNEAU DE WALDEYER [12, 13]

Les structures du tissu lymphoïde entourant l'ouverture du tube aérodigestif supérieur, appelées collectivement anneau de Waldeyer, comprennent les amygdales pharyngiennes (ou adénoïdes), les amygdales palatines, tubaire et linguale. Ces organes lympho épithéliaux spécialisés jouent un rôle dans la réponse immunitaire régionale contre les antigènes alimentaires et respiratoires. Ces organes contribuent à un ensemble de processus immunitaires, allant de l'expansion et la

différenciation terminale des cellules B mémoires, à leur rôle comme sites inducteurs pour les réponses immunitaires à médiation cellulaire.

La structure de ces formations est différente. Les amygdales palatines sont riches en centres germinatifs B activés et cellules B mémoires IgD-, CD27- « double négative », et pauvres en cellules B IgD+ par rapport aux adénoïdes chez le même individu. De manière similaire, des fractions de mémoire des cellules T CD4 + centrales légèrement sont plus élevées au niveau des adénoïdes.

De manière générale, ces structures ont une architecture lymphoïde composée de follicules primaires et secondaires contenant les lymphocytes B avec un centre germinal et une zone de manteau, et un tissu extra folliculaire marqué par la dominance des lymphocytes T. De nombreuses cellules dites présentatrices d'antigène y sont aussi présentes surtout au niveau du tissu réticulaire enfermant les zone B et T. Comme pour les autres tissus lymphoïdes, les cellules sont attirées vers leur site par l'intermédiaire de nombreuses molécules surtout les cytokines.

d. Le tissu lymphoïde associé aux muqueuses [14]

Le tissu lymphatique diffus est souvent situé dans le tissu conjonctif, qui soutient les membranes épithéliales humides des muqueuses corporelles. Le tissu lymphatique présent dans la muqueuse des voies digestive, respiratoire et génito-urinaire est appelé tissu lymphatique associé aux muqueuses (MALT). Selon l'emplacement, on distingue le tissu lymphatique associé à l'intestin (GALT) et le tissu lymphatique associé aux bronches (BALT). Le GALT se situe au niveau du tube digestif, comme les plaques de Peyer dans l'iléon et les nodules lymphatiques de l'appendice et du gros intestin.



Figure 20 : Appendice sur coupe histologique, MALT. H&E, x18 [14]

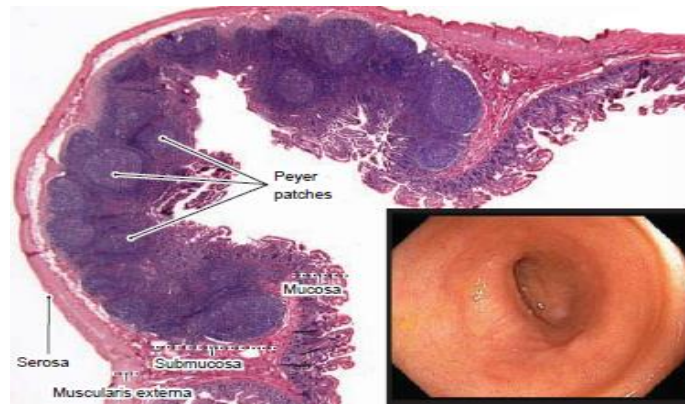


Figure 21 : coupe histologique de l'iléon montrant les plaques de Peyer, H&E, X 13 [14]

B. Les lymphocytes T [15]

Comme les lymphocytes B, elles prennent origine du progéniteur lymphoïde dans la moelle osseuse. Ensuite ils migrent vers le thymus où il se différencie et mûrit en 3 phases : le pro-thymocyte (stade I) et les thymocytes intermédiaires (stade II) dans la zone corticale, et les thymocytes matures (stade III) dans la zone médullaire.

Les pro-thymocytes et les thymocytes intermédiaires possèdent une activité TdT et recombinaison (Rag-1, Rag-2). Dans le cortex thymique, les pro-thymocytes n'expriment que les antigènes CD2, CD7, CD38 et l'antigène HLA-DR (stade I). À ce stade, l'antigène pan-T CD3 serait uniquement présent dans le cytoplasme.

Le stade II serait marqué par la migration de la molécule CD3 à la surface des cellules où elle formerait avec le récepteur de la cellule T pour l'antigène (TCR) le complexe CD3/TCR α/β , qui intervient dans la reconnaissance des antigènes. À ce stade, les antigènes CD1a, CD5, CD4 et CD8 apparaîtraient également.

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

Sous l'influence d'une stimulation antigénique, les lymphocytes T sont susceptibles de subir un ensemble de transformations morphologiques (apparition d'immunoblastes) et antigéniques, avec apparition d'antigènes dits « d'activation », tels que le récepteur pour l'interleukine 2 (CD25), les antigènes Ki-1 (CD30), CD70, CD71 (récepteur pour la transferrine) et HLA-DR. La majorité des lymphocytes thymiques possède le récepteur $\alpha\beta$ (TCR $\alpha\beta$) contre 1 % possédant le TCR $\delta\gamma$.

Dans le tissu lymphoïde périphérique, après stimulation antigénique, les lymphocytes T donnent naissance à un immunoblaste T qui se différencie en lymphocyte T effectrice et mémoire CD4+ ou CD8+. La majorité des cellules effectrices CD4+ sont des cellules T régulatrices. Les cellules T auxiliaires folliculaires (TFH) présentes dans les centres germinatifs représentent un autre type de cellules T effectrices.

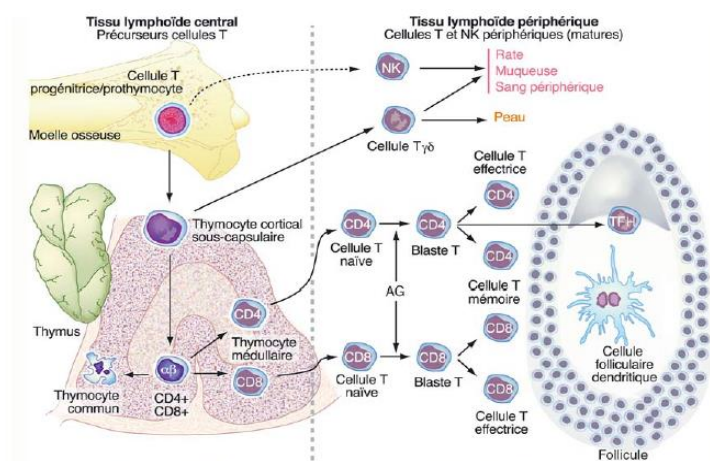


Figure 22 : Schéma montrant les étapes de différenciation des lymphocytes T [15].

C. Les cellules NK [16]

Les cellules NK (Natural Killer) sont des cellules effectrices cytotoxiques innées qui jouent un rôle protecteur important contre certains agents pathogènes ainsi que contre les cellules hôtes infectées et transformées. Les cellules NK proviennent continuellement des progéniteurs hématopoïétiques résidents de la moelle osseuse. Leur génération peut être subdivisée en trois phases.

La phase de développement précoce des cellules NK à partir des progéniteurs lymphoïdes communs multipotents se produit en partie communément avec celle de membres supplémentaires d'une famille de cellules lymphoïdes innées, dans laquelle les cellules NK représentent le membre fondateur.

La phase intermédiaire est caractérisée par l'acquisition de la réactivité à l'IL-15 et des propriétés définissant la lignée tel que la transcription des gènes codant pour des molécules effectrices cytotoxiques.

Dans la phase de maturation tardive, les cellules NK perdent leur expansion homéostatique et augmentent leur capacité effectrice.

L'expression différentielle des CD27 et CD11b est couramment utilisée pour discriminer ces trois stades de maturation des cellules NK : CD27 + CD11b- (stade mature 1: m1), CD27 + CD11b + (m2) et CD27-

CD11b + (m3 : cellules NK matures). Au cours de cette séquence de maturation, les cellules NK perdent progressivement leur capacité d'expansion homéostatique, mais augmentent l'expression des récepteurs de la famille Ly49, régulent positivement les gènes impliqués dans les fonctions effectrices de la NK et deviennent prédisposées à l'apoptose.

II. ANATOMIE PATHOLOGIE

A. Historique des classifications [17, 18]

Le terme lymphome a été établi pour la première fois en 1832 par Thomas Hodgkin, en faisant outil de méthodes anatomocliniques, ouvrant ainsi la porte à une nouvelle médecine basée sur l'analyse directe des différents tissus atteints. Plus tard, vers la fin du dix-neuvième siècle, Rudolf Virchow décrit le lymphosarcome, désignant une tumeur primitive du ganglion, en s'appuyant sur l'analyse au microscope, bien que rudimentaire à l'époque.

Ce n'est qu'en fin de ce siècle, marquée par l'invention des microscopes optiques, que furent les premières descriptions histologiques du lymphome hodgkinien par Langhans 1872 et Greenfield 1878, consolidés par Rudolf Sternberg 1898 et Dorothy Reed 1902 mettant ainsi la définition histopathologique exacte de la maladie, par l'existence de cellules géantes appelées « cellules de Reed Sternberg ».

Au début du vingtième siècle, aucune classification officielle n'était établie, en dehors d'un petit consensus entre les pathologistes décrivant trois entités à côté du lymphome de Hodgkin : le lymphosarcome, le réticulosarcome et le lympho-réticulosarcome. Et ce n'est qu'aux années 40 qu'apparaît la première classification officielle par le registre Américain de pathologie grâce à Callender, en se basant sur des critères cliniques, cellulaires et architecturaux, suivie par la classification de Gall et Mallory en 1942 puis de Jackson et Parker en 1944 qui définissent les différentes entités de façon plus morphologique.

Les années 50 et 60 ont connues une multitude de classifications dont la classification de Rappaport qui définit les grandes cellules des LMNH en histiocytes, le lymphome lymphocytaire à la place du lymphosarcome et enfin divisa le lymphome folliculaire en différentes entités. Ainsi que la découverte de différentes lignées lymphocytaires B, T et NK et leur potentiel de transformation sous l'action d'un antigène ou d'un mitogène, faisant la base des classifications de Kiel-Lenert en Europe et Lukes-Collins aux USA en 1974.

Les avancées dans la génétique et l'immunologie aux années 80 et 90 vont révolutionner la compréhension des lymphomes, notamment par la maîtrise du séquençage de l'ADN et la découverte des anticorps monoclonaux permettant de différencier les différentes entités pathologiques à un niveau jamais vu auparavant. Ainsi en 1991, le groupe international d'étude des lymphomes réunit les hématopathologistes de l'Europe et de l'Amérique pour élaborer la classification REAL publiée en 1994.

La bio-informatique fait une entrée éblouissante au domaine et permet l'automatisation et la miniaturisation des tests permettant l'étude de l'expression de 15000 gènes par cm³ pour une pathologie donnée. Et ce fut la base de la classification OMS 2001 vite dépassée par les avancées rapides de la génétique et de la biologie moléculaire d'où l'élaboration de la classification OMS 2008 **[tableau 9]** prenant en compte l'utilisation dans la pratique courante de la biologie moléculaire et de l'hybridation in-situ, définissant ainsi les différentes entités anatomopathologiques illustrés si dessous.

La classification OMS 2016 est plutôt une mise à jour de sa précédente en intégrant les nouvelles données apparues depuis 2008, à savoir :

- La distinction d'un groupe de LNHT d'origine T helper folliculaire (TFH) : ceci comprend le LTAI et deux autres entités provisoires supplémentaires. L'une étant le LNHT ganglionnaire avec phénotype TFH mais ne répondant pas à d'autres critères du LTAI, tandis que l'autre, le LNHT folliculaire, représente un lymphome à cellules T impliquant principalement les follicules, qui peut ressembler morphologiquement à un lymphome B folliculaire.
- Le LNHT anaplasique CD30+ : le LNHT anaplasique CD30+ ALK- est reconnue comme entité définie. Le LNHT anaplasique CD30+ associé à un implant mammaire est introduit comme entité provisoire.
- Le LNHT NOS demeure un diagnostic d'élimination, avec la caractérisation de sous-groupes en se basant sur la cytogénétique et la biologie moléculaire.
- Le LNHT intestinal est divisé maintenant en 3 entités : le LNHT intestinal associé à une entéropathie comprenant les cas de LNHT intestinaux se liant à la maladie cœliaque, Le LNHT intestinal monomorphe épithéliotrope non associé avec la maladie cœliaque et les lymphoproliférations T digestives indolentes, introduites provisoirement.
- Les LNHT associés à l'infection par l'EBV : deux entités ont subi seulement des changements de nomenclature. Le lymphome systémique à cellules T EBV positif de l'enfance a été changé du lymphoprolifération en lymphome, et le nom de trouble lymphoprolifératif de type hydroa vacciniforme est passé de lymphome à un trouble lymphoprolifératif.

Leucémie prolymphocytaire à cellules T	Lymphome à cellules T associé à l'entéropathie
Leucémie lymphocytaire granulaire à grandes cellules T	Lymphome hépatosplénique à cellules T
Trouble lymphoprolifératif chronique des cellules NK *	Lymphome sous-cutané de type panniculite
Leucémie agressive à cellules NK	Mycose fongoïde
Maladie lymphoproliférative systémique à cellules T EBV positive de l'enfance	Troubles lymphoprolifératifs cutanés primaires à cellules T CD30 : - Papulose lymphomatoïde - Lymphome cutané anaplasique à grandes cellules primaire
Lymphome de type Hydroa vacciniforme	
Lymphome angio-immunoblastique à cellules T	
Leucémie / lymphome T de l'adulte	Lymphome cutané primaire à cellules T
Lymphome extra nodal NK / T, de type nasal	Syndrome de Sézary
Lymphome anaplasique à grandes cellules, ALK +	Lymphome T épidermotrope agressif CD8 cutané primaire
Lymphome anaplasique à grandes cellules, ALK-	Lymphome cutané CD4 primitif à petites et moyennes cellules T
Lymphome périphérique à cellules T, SAI	

Tableau 7 : Classification OMS 2008 des lymphomes T/NK matures [19]

B. Bases de la classification [15]

1. Les bases immunologiques

Chaque cellule hématopoïétique possède un certain nombre d'antigènes appelés « cluster of différenciation (CD) » qui marquent les différents stades de différenciation et de maturation. Qu'ils soient membranaires ou cytoplasmiques, ces molécules sont susceptibles d'être identifiées par des anticorps monoclonaux. 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 leur phénotype B ou T, les cellules lymphoïdes engagées dans un cycle mitotique expriment l'antigène Ki-67, marqueur de grade du lymphome.

L'engagement vers la voie de lymphome peut survenir à n'importe quel stade de différenciation et de maturation des lymphocytes T. Ainsi les lymphomes à précurseurs sont développés à partir de cellules

immatures souvent thymique, or les lymphomes dites périphériques prennent origine à partir des cellules matures dans la rate ou les ganglions.

2. Les bases moléculaires

Dans la plupart des cas, le diagnostic du lymphome est fait par l'étude morphologique au microscope, complétée par l'immunohistochimie. Cependant, parfois ces deux techniques ne peuvent pas faire la distinction entre une prolifération maligne et une prolifération réactionnelle, d'où l'intérêt de l'étude moléculaire. Elle permet d'identifier les différentes altérations génomiques produites lors des réarrangements des gènes du TCR. On utilise une technique de réaction en chaîne de la polymérase (PCR) pour la caractérisation de l'origine B ou T des proliférations lymphoïdes et pour l'étude des translocations chromosomiques.

C. Classification OMS 2016 [20]

Mature T and NK neoplasms

T-cell prolymphocytic leukemia
T-cell large granular lymphocytic leukemia
Chronic lymphoproliferative disorder of NK cells
Aggressive NK-cell leukemia
Systemic EBV⁺ T-cell lymphoma of childhood*
Hydroa vacciniforme-like lymphoproliferative disorder*
Adult T-cell leukemia/lymphoma
Extranodal NK-/T-cell lymphoma, nasal type
Enteropathy-associated T-cell lymphoma
Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
*Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract**
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30⁺ T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma
*Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma**
*Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder**
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
*Follicular T-cell lymphoma**
*Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype**
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK⁺
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK⁻*
*Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma**

Figure 23: Classification OMS 2016 des lymphomes T/NK matures

III. EPIDEMIOLOGIE

A. Incidence et fréquence [21-24]

La prévalence du lymphome non hodgkinien n'est pas bien établie au Maroc en l'absence d'un registre national. On ne possède à l'instant que des données du registre des cancers de Casablanca et de Rabat datant de 2012. Et même dans ceux-ci, les statistiques des LNHT ne sont pas distinguées des LNHB.

Selon Globocan 2018, le LNH occupe la cinquième place des cancers au Maroc, avec 2250 nouveau cas/an. L'incidence est de 6/100 000 habitants par an. En France l'incidence est de 11,1 / 100 000 habitants par an.

En se basant sur les résultats du Projet international de classification des lymphomes non hodgkiniens, une étude faite en 2015 a objectivé une fréquence des LNHT égale à 13,1 % de l'ensemble des LNH en Afrique du nord, au moyen orient et en Inde. En Algérie et en Egypte, leur fréquence est de 12,7% et 8,5% respectivement. En Europe de l'ouest, les LNHT représentaient 8,9% des LNH selon une étude publiée en 2016.

Aux USA, et selon le SEER cancer statistics review, le LNHT systémique représente 3,85% des LNH diagnostiqués entre 2008 et 2017.

B. Age [23, 25, 26]

L'âge moyen de survenue des LNHT systémiques est d'une grande variabilité selon les régions. Communément, il est aux environs de 40 à 60 ans.

Dans notre série l'âge moyen est de 45 ans allant de 18 ans à 77 ans. En Algérie, l'âge moyen est de 42 ans. Or à Fès et Shanghai, il est à 37 ans et 46,6 ans respectivement.

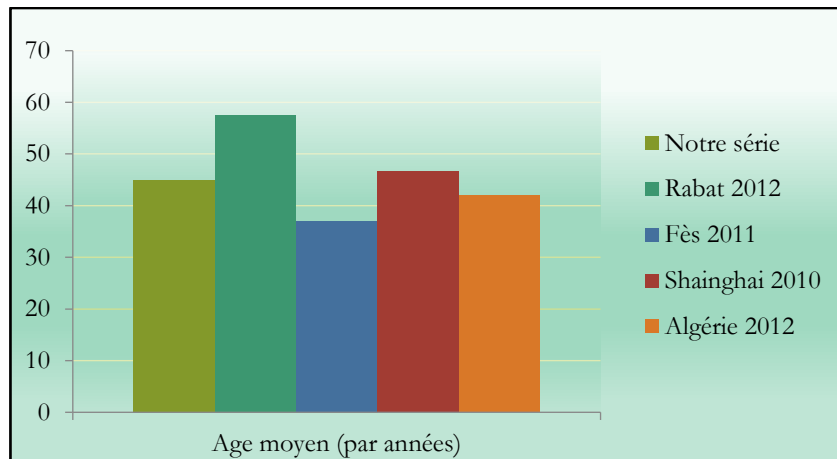


Figure 24 : Age moyen dans les différentes études .

C. Sexe ratio [22, 25, 26]

Le LNHT systémique prédomine légèrement dans la population masculine. Aux USA, et selon le CSR dans la période 2008-2017, Le sexe ratio est de 1,58. A Fès et à Shanghai, il est de 2,22 et de 1,80 respectivement. Dans notre travail, le sexe ratio est de 1,16 H/F.

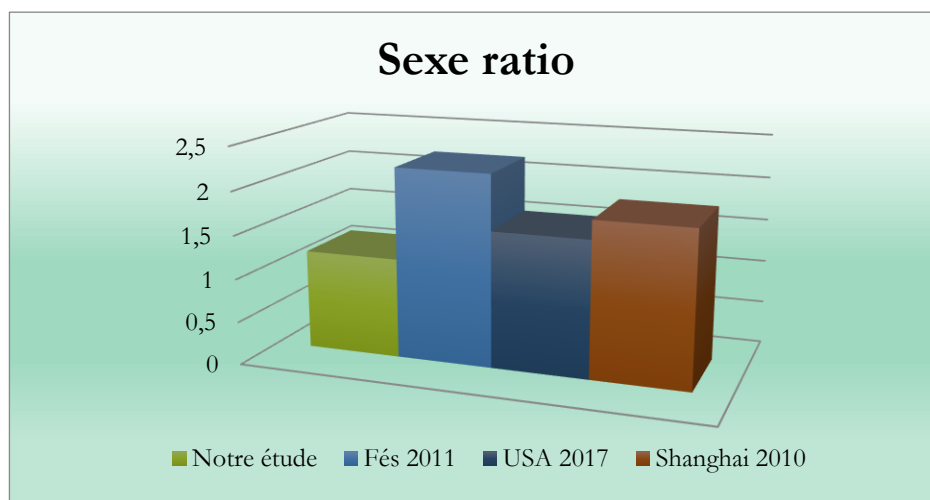


Figure 25 : comparaison du sexe ratio de différentes études.

D. Facteurs étiologiques

1. L'âge [22]

L'incidence augmente de façon notable avec l'âge. Aux USA, seuls 9% des cas sont âgés moins de 19 ans alors que 40% des cas dépassent 65 ans.

2. Les antécédents familiaux [27-29]

Selon une étude suédoise en 2005 menée par Altieri et al, le risque de survenue d'un LNH chez une personne ayant un parent affecté est de 2 à 4 par rapport à la population générale. Cependant aucune augmentation du risque n'était observée dans les LNHT.

Lorsque l'histoire familiale a été étudiée selon le type exact de LNHT, une histoire parentale de LNHT a augmenté considérablement le risque global de LNHT {**Altieri et al. 2005**}. Le risque était de même dans l'étude de Morton et al. publiée dans le journal de l'institut national de cancer aux USA.

Une étude menée à la lumière des résultats du consortium international d'épidémiologie des lymphomes a reporté une augmentation du risque de certains LNHT chez les patients avec une histoire familiale des hémopathies malignes (Ods ratio = 1,92 - 2,55).

3. Les infections

a. Les infections virales

❖ VIH [30, 31]

L'infection par le VIH constitue un facteur de risque majeur de développer un LNH vu l'immunodépression qui en résulte.

Le taux des LNH est nettement plus élevée chez les personnes VIH positifs âgées de plus de 50 ans selon une étude faite en 2018 aux USA. 1222 cas de LNH ont été rapportés chez 183 542 malades. Le risque était plus élevé au cours des 5 premières années après le diagnostic et diminue progressivement au fil du temps. La tranche d'âge la plus touchée était de 50-59 ans.

❖ Epstein-Barr virus [32-37]

Le virus d'Epstein Barr appartient à la famille des *Herpesviridae* avec un tropisme pour les lymphocytes et ayant un pouvoir oncogène prouvé. Il a été découvert en premier dans les proliférations malignes B par Epstein Barr en 1964. Son implication dans la genèse des lymphomes T et NK a été consolidée surtout chez le sujet immunodéprimé (post transplantation ou HIV+). L'expression de la protéine LMP-1 à propriété oncogénique in vitro et l'intégration clonale du génome viral permet d'infecter la cellule tumorale avant la transformation maligne et joue un rôle actif dans le processus tumoral. En plus les cellules du lymphome expriment EBER, une séquence d'ARN non codante présente dans les cellules infectées par ce virus.

Les LTAI, LNHT NOS et LNHT/NK de type nasal et sous cutané de type panniculite sont les plus fréquemment associés à l'infection par le virus Epstein-Barr.

Concernant les LTAI, plusieurs données suggèrent que la présence de l'EBV est un phénomène secondaire au lymphome, en relation avec le déficit de l'immunité cellulaire, et non un fait causal.

Dans une étude tunisienne, la prévalence de l'infection par l'EBV dans les LNHT était de 37,5 %.

Dans notre série, 2 cas ont été diagnostiqués EBV+.

❖ L'HTLV 1 [38, 39]

Le *human T cell leukemia/lymphoma virus* de type 1 est un rétrovirus isolé en 1980 responsable principalement de la leucémie/ lymphome T de l'adulte, contrairement au type 2, non leucémogène. Il survient chez les patients originaires des zones d'endémie principalement le Sud-Ouest du Japon, la région Caraïbe et l'Afrique intertropicale. Le diagnostic est fait par PCR qui démontre l'intégration clonale du virus dans l'ADN des cellules lymphoïdes pathologiques.

❖ L'hépatite C [40-43]

La première description d'association entre lymphome et infection virale C revient à Ferri en 1994. En effet cette association est liée à la survenue de la cryoglobulinémie qui se complique de lymphome.

D'après une revue récente, 10 à 20 % des lymphomes non hodgkiniens seraient associés à l'infection par le virus de l'hépatite C en Italie. La plupart des études qui retrouvent une association entre le lymphome non hodgkinien et virus de l'hépatite C ont été menées en Italie où la prévalence du HCV dans la population générale est de 2 à 4 %. Cette augmentation de la fréquence des LNH au cours de l'infection par le VHC intéresse les LNH B et dans certaines études, la maladie de Waldenström ; en revanche, elle n'est pas toujours retrouvée pour les LNHT.

b. Les infections bactériennes [44]

Certaines affections bactériennes sont associées à un risque accru de développer un lymphome. L'*Helicobacter pylori* est l'exemple typique avec son association à 80% des lymphomes gastriques. La liaison entre le LNH et certaines infections a été prouvée, tel *Borrelia afzelli* avec les LNH cutanés, *Chlamydia psittaci* avec les LNH des annexes oculaires et *Campylobacter jejuni* avec les LNH intestinaux.

4. Les facteurs immunologiques

a. L'immunodépression

Qu'elle soit acquise ou congénitale, l'immunodépression constitue le terrain principal pour l'installation des LNH.

❖ L'immunodépression acquise ou secondaire [44]

Elle est le résultat soit des infections, des immunosuppresseurs ou à la suite d'une transplantation.

Concernant l'immunodépression post transplantation, l'utilisation des immunosuppresseurs en est la principale cause. En fait il y'a tout un volet de proliférations lymphoïdes désigné les PTLD « post-transplant lymphoproliferative disorders ». La plupart des PTLD sont de phénotype B et les PTLD à cellules T seraient inférieur à 5-15%. L'incidence des PTLD est influencée par de nombreux facteurs : le type de régime immunosuppresseur, l'intensité de l'immunosuppression, le type de greffe, la séronégativité de l'EBV au moment de la greffe, l'âge à la greffe et l'utilisation de la déplétion des lymphocytes T dans les greffes de moelle osseuse. L'incidence des PTLD varie selon l'organe transplanté, elle est faible chez les patients transplantés rénaux et médullaires (1%), intermédiaire chez les patients transplantés hépatiques (1-2%) et élevée chez les patients transplantés cardiaques, pulmonaires ou intestinaux (> 5%).

❖ L'immunodépression congénitale ou primaire [45]

Certaines maladies immunologiques congénitales ont été associées à un risque accru de LNH, à citer : L'ataxie télangiectasique, le syndrome de Wiskot Aldrich, l'immunodéficiência combinée sévère, les syndromes hyper IgM et hyper IgE et le syndrome lymphoprolifératif auto-immun.

b. Les maladies auto-immunes [46-48]

Compte tenu du lien étroit entre l'activité de la maladie et le développement du lymphome dans des conditions auto-immunes / inflammatoires et du rôle essentiel des cellules lymphoïdes dans la pathogenèse de l'auto-immunité, il est très probable qu'un scénario similaire se produise dans les lymphomes se développant au sein de ces maladies, où les cellules T (ou cellules B) sont exposées et activées par une gamme d'antigènes, conduisant à la prolifération et à l'expansion clonale, ce qui à son tour augmente le risque d'accumulation d'événements génétiques et aboutit finalement au développement d'un lymphome.

En effet, dans la polyarthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjogren, le lupus érythémateux disséminé, la maladie cœliaque, la dermatite herpétiforme et la thyroïdite de Hashimoto, une augmentation du risque

du LNH a été observée dans un grand nombre d'études dans différentes populations et avec une conception différente. Fait intéressant, l'ampleur des associations varie plusieurs fois entre ces troubles. Les risques relatifs moyens signalés dans les plus grandes études varient d'environ deux fois dans la PR, à une augmentation de 9 à 18 fois du syndrome de Sjogren. Entre ces deux, le risque de lymphome est augmenté de 3 à 6 fois dans le LED, la maladie cœliaque et la thyroïdite de Hashimoto, et de 2 à 10 fois dans la dermatite herpétiforme. Les estimations des risques sont souvent dérivées de cohortes de patients hospitalisés pour le trouble en question, éventuellement caractérisées par une maladie plus sévère.

5. L'exposition professionnelle

De nombreuses études ont été faites dans ce volet, et ont montré une relation cruciale entre l'exposition à certaines matières et le risque de développer un LNH.

a. Les pesticides et les insecticides [49-52]

De multiples études menées souvent sur des agriculteurs, ont montré une relation bien définie entre la survenue des LNH et l'exposition à certains pesticides, herbicides et insecticides notamment : les carbamates, les organophosphorés, le lindane, le glyphosate et le MCPA, un herbicide phénoxy.

Les estimations des associations avec les LNH étaient signalées avec 13 groupes chimiques d'herbicides et 28 ingrédients actifs d'herbicides, 5 groupes de fongicides et 12 ingrédients actifs fongicides, et trois groupes d'insecticides et 40 ingrédients actifs insecticides.

b. Les solvants organiques [52, 53]

Une méta analyse de cohorte faite en 2008 par Steinmaus et al. a retrouvé une augmentation de la fréquence des LNH chez les personnes hautement exposées au benzène et chez les travailleurs de raffinerie. Quoique les biais puissent masquer une association plus importante.

Une autre étude cas-témoins menée par Wang et al. en 2009 a rapporté une augmentation du risque des LNH avec l'exposition professionnelle aux solvants organiques chez les femmes, notamment pour le formaldéhyde, les solvants chlorés et le tétrachlorure de carbone.

c. Autres [51]:

D'autres professions ont été associées à une augmentation de la fréquence des LNH notamment les ouvriers des industries pharmaceutiques, des blanchisseries et des usines de repassage, les surveillants de préparations agroalimentaires, les employés d'emballage, du conditionnement manuel, de l'industrie du cuir et du transport aérien.

6. Le style de vie [54-56]

Certaines études suggèrent une augmentation du risque de développement des LNH avec la consommation régulière ou excessive de produits laitiers, de viandes et d'huiles. En revanche l'alimentation végétale est associée à une diminution du risque par rapport à la population générale.

La consommation d'alcool n'était pas associée à une augmentation du risque des LNHT (OR = 0,83) selon Morton LM et al.

Dans une méta-analyse menée aussi par Morton LM concernant le tabagisme, une relation dose-réponse a été établie avec entre l'augmentation du risque de LNH chez les fumeurs lourds ou de longue durée. Deux cas de notre série étaient des tabagiques chroniques.

Une méta analyse de 16 études prospectives publiée par Susanna C et Larsson étudiant la relation prise du poids-LNH a révélé une augmentation estimée de 7% du risque de LNH par augmentation de 5 kg / m² de l'IMC (RR 1,07, IC à 95%, 1,04 à 1,10).

IV. DIAGNOSTIC

A. Clinique

En raison de l'hétérogénéité fonctionnelle des cellules lymphoïdes et de leur répartition anatomique ubiquitaire, les LNHT peuvent se développer au sein de n'importe quel organe, voire tissu de l'organisme. Il n'existe donc pas de présentation clinique type ou spécifique.

1. Circonstances de découverte [44, 57] [62, 63]

Elles sont très variées compte tenu de la localisation du lymphome. On cite :

- Les ADP périphériques : indolores et dont la région cervicale constitue le site majoritaire.
- Un syndrome hémorragique : varie selon la localisation, peut être sous forme de rectorragies, hématomèse, hémoptysie, épistaxis, métrorragies...
- Un syndrome compressif : selon la localisation une autre fois on peut trouver différents symptômes : dyspnée, syndrome cave supérieur, dysphonie, dysphagie, arrêt des matières et des gaz, météorisme abdominal, ictère, hépatomégalie...etc.
- Les signes généraux qui constituent un marqueur d'agressivité tumorale.
- Une découverte fortuite lors d'un examen clinique habituel.

Dans notre série, les ADP sont présentes chez 44% des cas. Les autres signes sont très variables avec notamment un syndrome tumoral (24% des cas), des signes bucco-rhino-pharyngés (7% des cas) faites de rhinorrhées, ulcérations et aphtes, un syndrome œdémateux (5% des cas) fait de syndrome ascitique et des œdèmes des membres inférieurs bilatérales. De rares cas ont reporté d'autres signes tels des polyarthralgies, un syndrome médiastinal fait de dyspnée, de syndrome cave supérieur et de tamponnade.

2. Signes généraux [44, 57]

Certains patients présentent des symptômes généralisés (constitutionnels) appelés symptômes B, qui incluent une fièvre récurrente inexpliquée au cours des semaines, des sueurs nocturnes sévères et une perte de poids importante inexpliquée.

Des éruptions cutanées peuvent être présentes, en particulier chez les patients atteints de LNHT-NOS ou de LTAI. Les patients atteints de LTAI peuvent également présenter une hypotension, une fièvre et des symptômes de type vascularite, en raison de la libération de cytokines liées à la tumeur. Certains patients présentent des symptômes plus subtils, tels que la perte d'appétit et la fugue.

Dans notre travail, l'état général a été altéré chez 14,6% des cas. D'autres signes généraux étaient présents y compris un syndrome hémorragique chez 7,3% des cas, un ictère chez 4,9% des cas, une fièvre chez 4,9% des cas et un syndrome anémique chez un seul cas (2,4%).

3. Manifestations cliniques

a. Localisation ORL [58-60]

L'obstruction nasale et les rhinorrhées sont les maîtres symptômes. Ces dernières sont le plus souvent purulentes, fétides et parfois striées de sang.

L'examen rhinopharyngé trouve souvent une lésion ulcérobourgeonante au niveau des fosses nasales, des sinus, du palais ou du pharynx. Il existe exceptionnellement des localisations jugales de LNHT. Selon l'étendue de la lésion, on peut avoir des signes otologiques, neurologiques ou laryngés.

b. Localisation digestive [61, 62]

Les douleurs abdominales devancent le tableau dans la majorité des cas. Moins fréquemment, on peut avoir des hémorragies digestives (rectorragies / méléna et /ou hématurie), des troubles du transit, des vomissements, et des signes de cholestase (ictère, prurit...) en cas de localisation hépatobiliaire.

A l'examen on trouve souvent une sensibilité avec HMG, SMG, ou une masse évidente à la palpation ou au toucher rectal.

Les complications aiguës sont l'apanage des localisations digestives, souvent sous forme d'hémorragies abondantes, de syndrome obstructif ou de péritonite.

c. Localisation intrathoracique [63, 64]

Il s'agit surtout d'un tableau fait de toux, de dyspnée, des expectorations, d'hémoptysie, des douleurs thoraciques, et des signes de compressions (dysphagie, syndrome de Claude Bernard Horner, syndrome cave supérieur...). L'évolution vers des épanchements pleuraux ou péricardiques présente toute la gravité locale en l'absence d'une prise en charge précoce. Des signes neurologiques peuvent exister en cas de localisation postérieure.

Les signes respiratoires peuvent être l'indice d'une localisation secondaire d'un lymphome extra thoracique.

d. Localisation osseuse [65, 66]

Les lymphomes osseux sont presque toujours révélés par la douleur, pouvant se compliquer d'une fracture lors de l'atteinte d'un os long porteur, d'une tuméfaction lors de l'atteinte d'un os superficiel ou d'une compression neurologique lors de l'atteinte du rachis.

Les LNH osseux peuvent se compliquer d'atteintes viscérales, comme c'était le cas d'une patiente atteinte d'une pancréatite aigüe suite à une hypercalcémie, conséquence d'un LNHT osseux de l'épaule.

e. Localisation gynécologique [67, 68]

Le LNHT du corps utérin affecte surtout la femme ménopausée. Ces tumeurs rares n'ont pas de symptomatologie spécifique et se révèlent le plus souvent par des métrorragies péri- ou post-ménopausiques avec un examen clinique pauvre trouvant parfois une masse abdominopelvienne.

La localisation mammaire était retrouvée chez des femmes avec des implants esthétiques. La symptomatologie est faite de douleurs locales, de signes inflammatoires cutanés avec présence de masse à la palpation.

f. Localisation neurologique [69-71]

Les signes neurologiques peuvent être en rapport avec un lymphome primitif du système nerveux ou avec des métastases cérébrales d'un lymphome extra cérébral.

Des cas ont été reportés avec des symptômes de poly-radiculopathie, de mono-neuropathie multiple, de neuropathie périphérique. La localisation cérébrale est souvent révélée par des céphalées, un syndrome d'hypertension intra crânienne ou un accident vasculaire cérébral.

g. Autres [72-74]

Des manifestations inflammatoires et immunologiques sont souvent associées aux Lymphomes non hodgkiniens, on site : les myosites inflammatoires, le syndrome de Sweet, l'hémophilie acquise, la vascularite leucocytoclasique et la périartérite noueuse.

D'autres localisations, même si rares, peuvent être le siège d'un LNHT. Le lymphome oculaire et le lymphome rénal en sont le parfait exemple.

B. Anatomopathologie

1. Moyens d'étude anatomopathologique

a. La cytologie ganglionnaire

C'est un examen non invasif, peu douloureux et de faible coût qui permet une orientation diagnostique vers un LNHT systémique.

La ponction consiste à réaliser les étapes suivantes :

- Immobiliser le ganglion
- Introduire une aiguille de 21 à 23 G
- Réaliser 3 à 4 « aller-retour » dans le ganglion
- Retirer l'aiguille sans aspiration afin de ne pas altérer les cellules ganglionnaires
- Déposer le suc ganglionnaire sur une lame à l'aide d'une seringue remplie d'air
- Réaliser les frottis avec des étalements
- Fixer et colorer les lames.

Dans notre série, un seul cas a bénéficié d'une cytoponction ganglionnaire.

b. La biopsie-exérèse ganglionnaire

La biopsie est un geste chirurgical réalisé sur des adénopathies superficielles ou profondes. En cas d'adénopathies superficielles, le prélèvement est réalisé à œil nu. Par contre, quand celles-ci sont profondes, la biopsie peut nécessiter une médiastinoscopie, une coelioscopie ou une laparotomie.

La prise en charge du matériel doit être minutieuse :

- Réalisation des appositions sur lames avec coloration au MGG (May Grunwald Giemsa) pour l'analyse en monocouche cellulaire.
- Fixation d'une partie dans le liquide de bouin ou le formol tamponné à 10%, qui permettra une étude morphologique sur coupe tissulaire et une conservation d'un bloc tissulaire en paraffine au Tumorothèque.
- Congélation d'un fragment pour le respect maximal des structures antigéniques à la surface cellulaire et le marquage immunologique.
- Resuspension d'une partie qui permettra une analyse du phénotype immunologique par cytométrie en flux, le caryotypage des cellules et la constitution d'une tumorothèque pour des études ultérieures en biologie moléculaire.

Dans notre travail, la biopsie-exérèse ganglionnaire a été réalisée chez 49% des cas. La biopsie des ADP de localisation profonde a été réalisée chez deux cas, toutes les deux sur des ganglions mésentériques.

c. Les autres biopsies

Dans les cas où les ADP sont absents ou inaccessibles, les chirurgiens auront recours à la biopsie d'un organe infiltré. Les différents types de biopsies réalisées chez nos patients étaient comme suit :

- La biopsie naso-pharyngienne chez 6 cas
- La biopsie ostéomédullaire chez 4 cas.
- La biopsie médiastinale chez 3 cas.
- La biopsie pulmonaire chez 2 cas
- La biopsie palatine chez 2 cas.
- La biopsie hépatique chez un cas.
- La biopsie pancréatique chez un cas.
- La biopsie intestinale chez un cas.
- La biopsie d'une masse cervicale chez un cas.

d. La pièce opératoire

Elle comprend la lésion et le tissu environnant de façon plus ou moins étendue. Dans notre série, l'examen anatomopathologique sur une pièce opératoire n'a été réalisé que chez un seul cas.

2. Etude analytique anatomopathologique

a. Localisations des lymphomes non hodgkiniens T systémiques [75-77]

Les LNH extra ganglionnaires constituent 24 à 48% des LNH dans la littérature occidentale. Les études concernant la localisation des LNHT sont rares. Selon Shmitz et al. 41 à 56% des cas ont une présentation extra ganglionnaire.

Dans la littérature, le tractus gastro intestinal est le site prévalent des LNH extra nodulaires, suivi du territoire nasopharyngé, du système nerveux central et de l'os.

Localisation	Notre série	Fès 2011	Shmitz et al, 2010
Ganglion	41%	46%	44-59 %
ORL	22%	17%	41-56 %
Appareil digestif	10%	0%	
Séreuses	0%	20%	
Moelle osseuse – Os	7%	5%	
Médiastin	5%	9%	
Poumon	5%	3%	
Localisation cervicale	5%	0%	
Reins	2%	0%	

Tableau 8 : Tableau comparatif des sites du LNHT systémique [25, 77]

b. Types des lymphomes non hodgkiniens T systémiques [22, 25, 26, 78]

Il existe une dizaine de types histologiques du LNHT systémique selon la classification OMS 2016. Dans notre travail on a recensé 41 cas de LNHT systémique constituant 6 entités histologiques différentes. Deux de nos cas ont été inclassables. On a comparé nos résultats à ceux des différentes études mentionnées ci-dessous. Nos résultats étaient proches de la littérature.

Type du LNHT systémique	Notre étude	USA, CSR 2008-2017	Fès 2011	Shanghai 2010
LT Lymphoblastique	24%	3%	37%	26%
LT NOS	22%	34%	14%	27%
LT anaplasique à grandes cellules	20%	15%	14%	8%
LTAI	17%	12%	3%	20%
LT/NK nasal	7%	6%	9%	9%
LT intestinal	5%	1%	0%	0%
Leucémie / lymphome T de l'adulte	0%	23%	0%	0%
LT non spécifié	5%	...	23%	...

Tableau 9 : comparaison des résultats concernant les sous types du LNHT systémique [22, 25, 26]

Il existe une variation géographique de la distribution des sous types de LNH T systémique, ce qui explique quelques variations entre les différentes études.

❖ **Lymphome T Lymphoblastique**

► **Généralités [76, 79-81]**

C'est un lymphome développé à partir des précurseurs des cellules T, qui se présente typiquement comme une masse médiastinale chez le jeune homme. Ce lymphome progresse rapidement et a tendance à se propager au SNC. Il existe des cas de LTL indolent avec une évolution radicalement différente.

Le LTL et la LAL ne sont différents que par l'importance de l'extension sanguine et médullaire. Le LTL est surtout diagnostiqué au niveau des ganglions, du thymus et dans certains tissus extra lymphoïdes. Dans notre étude, les localisations ganglionnaires et médiastinales sont prédominantes.

Il existe différents sous types de LTL, à savoir, le LTL médullaire, le LTL cortical, le LTL pré-T et le LTL pro-T.

La LAL T est moins courante que la LAL B et représente environ 15% de tous les cas LAL chez l'enfant. En revanche, le LTL est plus fréquent que le LBL (85-90%).

Il représente 3% des LNHT systémiques aux USA, 26% à Shanghai, 37 % à Fès et 24% dans notre étude. Le sexe ratio était de 9 H/F avec un âge moyen de 31 ans.

► **Clinique [82, 83]**

Les patients sont généralement des jeunes hommes vers la vingtaine et présentent des ADP dans les régions cervicales, supra claviculaires et axillaires (50%) ou une masse médiastinale (50% -75%).

Chez la plupart des patients, la masse médiastinale est antérieure, volumineuse et associée à des épanchements pleuraux, un syndrome cave supérieure, une obstruction trachéale et des épanchements péricardiques.

Moins fréquemment, les patients présentent une atteinte extraganglionnaire (atteinte cutanée, testiculaire et osseuse). La dissémination abdominale est inhabituelle, mais lorsqu'elle est présente, elle concerne principalement le foie et la rate. Bien que la moelle osseuse soit normale dans la majorité des cas à la présentation, environ 60% des patients développent une infiltration médullaire et par la suite une phase leucémique. L'évaluation du liquide céphalo-rachidien est essentielle pour exclure une atteinte du SNC qui est rare à la présentation (5% -10%), sauf pour les patients avec atteinte médullaire.

► **Morphologie [82, 84, 85]**

Il n'y a pas de corrélation entre la morphologie et le phénotype B ou T des lymphocytes, ce qui rend l'étude immunohistochimique nécessaire pour distinguer les LTL des LBL.

Les blastes peuvent être rencontrés sur les frottis sanguins ou lors de la biopsie ganglionnaire, médullaire ou d'un autre organe quiconque.

Sur les frottis, les lymphoblastes apparaissent comme des petites cellules avec un cytoplasme peu abondant et un noyau à chromatine condensée et des nucléoles indistincts, ou au contraire, comme des cellules plus grandes à cytoplasme moyen et un noyau à chromatine dispersée avec plusieurs nucléoles. Quelques granules cytoplasmiques azurophiles peuvent être présentes.

Dans les biopsies, Les lymphoblastes sont des cellules de taille intermédiaire avec un cytoplasme peu abondant, faiblement basophile, et un noyau rond, ovale ou alambiqué contenant des nucléoles discrets ou petits et une chromatine dispersée. Les mitoses sont fréquentes. Une apparence en « ciel étoilé » associée à la focale, conférée par la présence de macrophages corporels teintés et des zones nécrotiques peut être observée. Dans certains cas, la sclérose peut être présente. Plus rarement, des cellules néoplasiques peuvent apparaître dans des nodules ressemblant superficiellement à un lymphome folliculaire. Les éosinophiles peuvent être visionnées dans l'infiltrat lymphomateux.

Chez la plupart de nos cas, on a retrouvé un processus lymphomateux d'architecture diffuse avec des lymphocytes de petite à moyenne taille, à noyau irrégulier, à chromatine fine avec figures de mitose d'importance variable.

Les caractéristiques histologiques des LTL font discuter le diagnostic différentiel du lymphome à cellules du manteau, du lymphome de Burkitt ou de la leucémie myéloïde dans certains cas, en particulier chez les adultes.

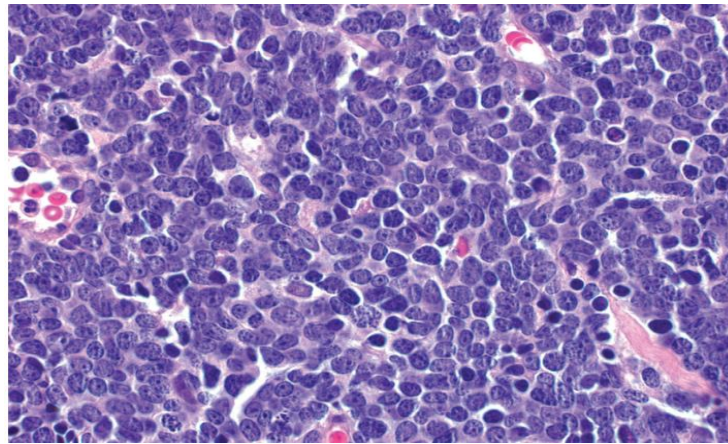


Figure 26 : LNHT lymphoblastique, coupes de tissus enrobées de paraffine, Grossissement d'origine $\times 60$; immersion dans l'huile [85]

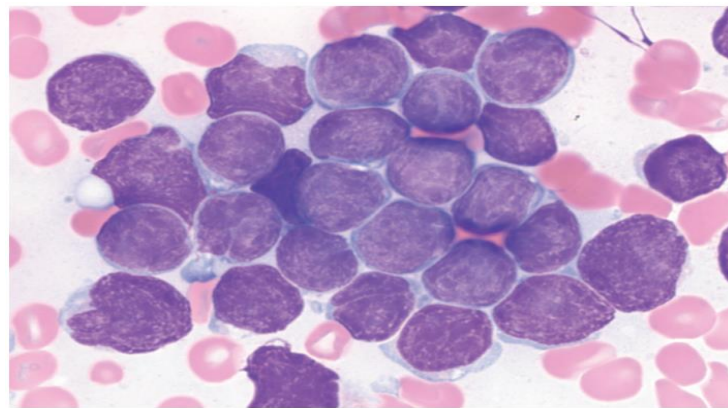


Figure 27 : LAL T sur BOM, coloration de Wright-Giemsa ; grossissement d'origine $\times 100$; immersion dans l'huile [85]

► Immunohistochimie [81, 82]

Les cellules néoplasiques sont généralement positives au TdT et expriment de manière variable les marqueurs CD1a, CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 et CD8. Le seul marqueur spécifique de lignée fiable est le CD3 de surface. Les CD4 et CD8 sont fréquemment coexprimés. Le CD10 peut également être positif. En plus du TdT, les marqueurs les plus spécifiques sont CD99, CD34 et CD1a.

Dans une étude à Aichi au Japon, portant sur les cas de LTL diagnostiqués entre 2005 et 2015, et qui ont été traités par une chimiothérapie intensive, le profil immunohistochimique des cas était comme suit : TdT = 100%, CD3 = 100%, CD5 = 100%, CD7 = 100%, CD 2 = 75%, CD79a = 60%, CD56 = 43%, CD8 = 37,5 %, CD57 = 28,5%, CD34 = 28,5%, CD4 = 25%, CD19 = 25%, CD1a = 20%, CD33 = 0% et CD20 = 0%.

Nos résultats rejoignent ceux de la littérature avec un profil comprenant le CD3 positif à 80%, le TdT à 80%, le CD5 à 70%, le CD99 à 60%, le CD10 à 50%, le CD20 à 30%, le CD1a à 30%, le CD34 à 10% aussi bien que le bcl2 et le AE3/AE1. L'indice mitotique a été à 90 % ou plus dans 89% des LTL.

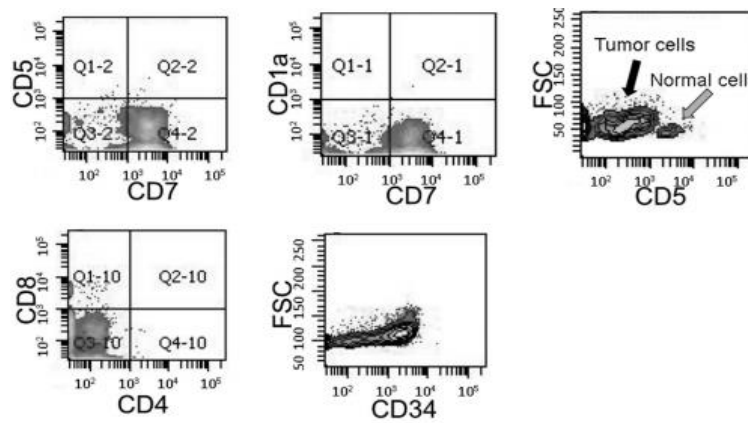


Figure 28 : Immunophénotypage de d'un LTL de type pro-T. CD1a⁻, CD8⁻ et CD5 diminué, conjointement avec l'expression de l'antigène CD34 des cellules souches [81]

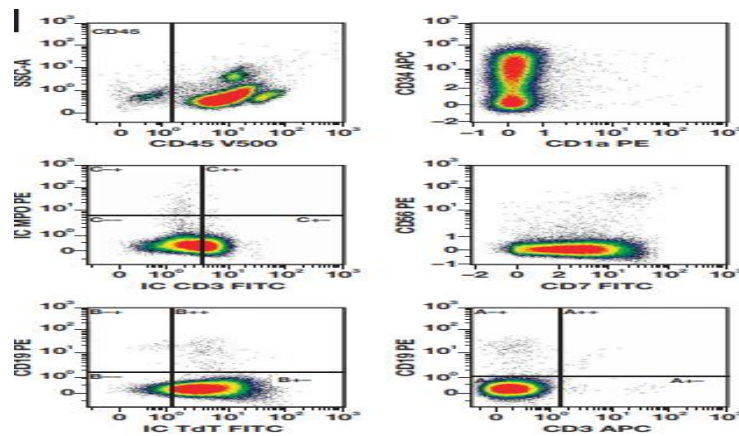


Figure 29 : Immunophénotypage d'un cas de LTL. Les blastes se sont révélés positifs pour CD3, CD7, CD34 et TdT cytoplasmiques et négatifs pour CD1a, CD3 de surface, CD19 et CD56 [80]

► Génotype [80, 82, 85-88]

Les anomalies cytogénétiques des LTL impliquant la région 14q11-13 (gènes alpha [TRA] / delta [TRD] du TCR) sont fréquentes (50-70%), et incluent la mutation inv. (14) (q11 ; q32) et les chromosomes 9, 10 et 11. Les réarrangements des gènes TR β (7q34) et TR γ (7p14.1) sont également courants.

Dans une étude chinoise portant sur les anomalies cytogénétiques dans les LTL avancés chez l'enfant et les adolescents, 55% des cas avaient un caryotype anormal, avec des pseudo diploïdies, hyper diploïdies, délétions chromosomiques et translocations. Les translocations 9q34 et 17q22-23 étaient exclusivement indicatives du LTL. C'est dans le 9q34 que sont localisés les gènes SET, PKN3, ABL1, NUP214 et NOTCH1 dont la mutation est souvent liée au développement du LTL.

Une étude française portant sur des enfants datant de 2012, a mis en évidence une mutation du gène NOTCH1 et du gène FBXW7 dans 48% et 13% des cas du LTL respectivement. La suppression du gène

FLASH a été observée dans 18%. Un réarrangement clonal du TCR a été mis en évidence dans 96% pour le TCR γ et 94% pour le TCR β .

Rarement, le chromosome Philadelphie est présent (<2%) dans des cas de Lymphome/leucémie lymphoblastique T.

❖ **Lymphomes T anaplasiques à grandes cellules**

► **Généralités [89-91]**

C'est une entité rare des LNHT matures caractérisée par la présence de larges cellules néoplasiques CD30+ avec cytoplasme abondant. Trois catégories sont connues dans littérature : Le LNHT anaplasique cutané, le LNHT anaplasique systémique et le lymphome anaplasique à grandes cellules associé à l'implant mammaire.

Les LNHT anaplasiques systémiques sont scindés en fonction de l'expression de la protéine ALK (anaplastic lymphoma kinase), en 2 sous types : le LNHT anaplasique systémique ALK positif et le LNHT anaplasique systémique ALK négatif. Ils représentent presque 2 à 8% de tous les LNH et 10 à 20% des LNH pédiatriques.

Aux USA, les LNHT anaplasiques systémiques constituent 15% des LNHT systémiques diagnostiqués entre 2008 et 2017, avec un sexe ratio de 1,58.

Dans notre étude, ils représentent 20% des cas. L'âge moyen est de 52 ans dont 71 % ont un âge supérieur à 50 ans. Le sexe ratio est de 1 H/F.

En ce qui concerne sa localisation, elle est ganglionnaire chez 5 cas (62%). Les trois autres cas ont des localisations différentes l'un des autres (Pancréas, reins, cavum).

► **Lymphome T anaplasique ALK + [92-94]**

Le LNHT anaplasique ALK + est un dérivé des cellules T cytotoxiques activées, souvent diagnostiqué chez les enfants et les jeunes adultes (âge médian de 34 ans) avec un sexe ratio de 1,5 à 3 dans certaines études.

Les patients rapportent fréquemment des symptômes B, en particulier de la fièvre et se présentent dans 65% des cas aux stades III et IV de Ann Arbor. L'atteinte extra-ganglionnaire est observée dans 60% des cas, concernant en particulier les tissus mous et les os. L'atteinte du système nerveux central est rare. La phase leucémique est très rare, souvent signalée dans la population pédiatrique, indicatrice d'un mauvais pronostic.

Aucun cas de LNHTA ALK + n'a été reporté dans notre série.

Les caractéristiques histologiques du LNHTA ALK+ sont classiquement décrites comme une infiltration para-corticale et sinusoidale des ganglions lymphatiques d'architecture diffuse. Dans les sites extra-ganglionnaires, les cellules tumorales présentent une prolifération infiltrante et diffuse qui peut également être associée à une nécrose tumorale. Les cellules sont caractérisées par un cytoplasme abondant et de gros noyaux en forme de fer à cheval avec plusieurs nucléoles.

Cinq schémas histologiques sont décrits dans la classification de l'OMS sur la base des caractéristiques cytologiques des cellules tumorales, de l'architecture et du mélange de cellules réactives, et comprennent le schéma commun (60-70%), le schéma lympho-histiocytaire, le schéma variant à petites cellules, le schéma Hodgkin-like avec des cellules multi nucléées ressemblant à des cellules de Reed – Sternberg, et le schéma composite. La variante à petites cellules et la variante lympho-histiocytaire ont été associées à un risque accru de rechute et à une évolution clinique plus agressive.

A l'immuno-histochimie : les cellules expriment le CD 30 et la protéine ALK. Cette dernière est soit cytoplasmique ou nucléaire (pour la variante à petites cellules). Les marqueurs de surface des cellules T sont souvent positifs (CD3, CD5), mais des fois ils sont absents, conduisant au diagnostic de « Null cell anaplastic » LNHT. Les marqueurs cytotoxiques sont exprimés dans la majorité des cas (TIA1, granzyme B, perforine), aussi bien que les marqueurs EMA, clusterin et PD L1.

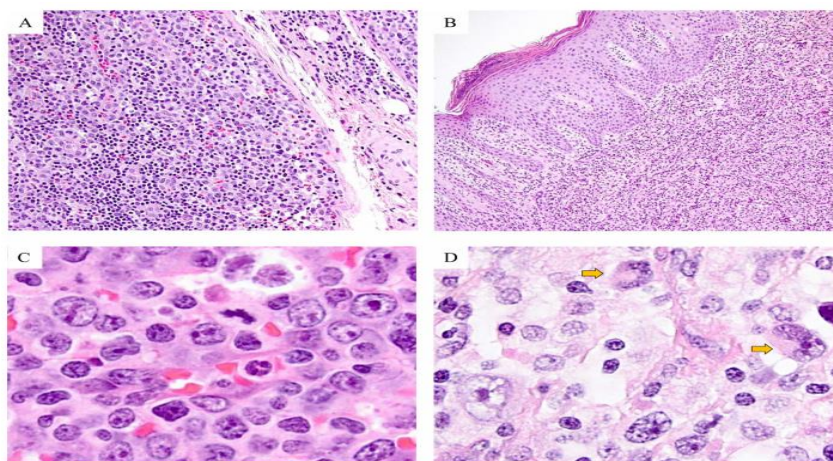


Figure 30 : caractéristiques histologiques du LNHT anaplasique ALK+, variant commun.
HE , ×100 [A]; ×100 [B]; ×600 [C]; ×600 [D] [93]

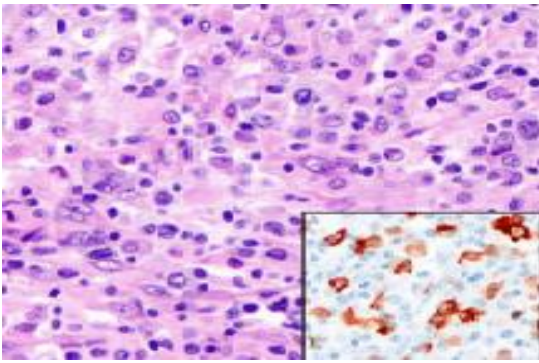


Figure 31 : LNHTA ALK+, variante lympho-histiocytaire, HE, x 400 [93]

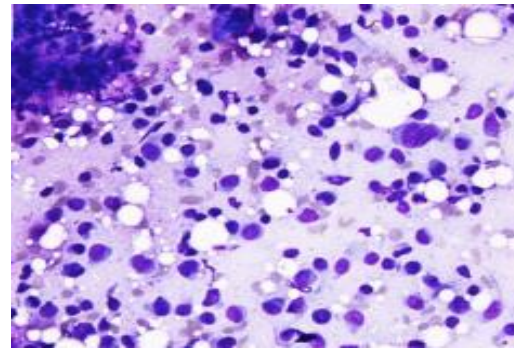


Figure 32 : LNHTA ALK+, variante à petites cellules, wright, x600 [93]

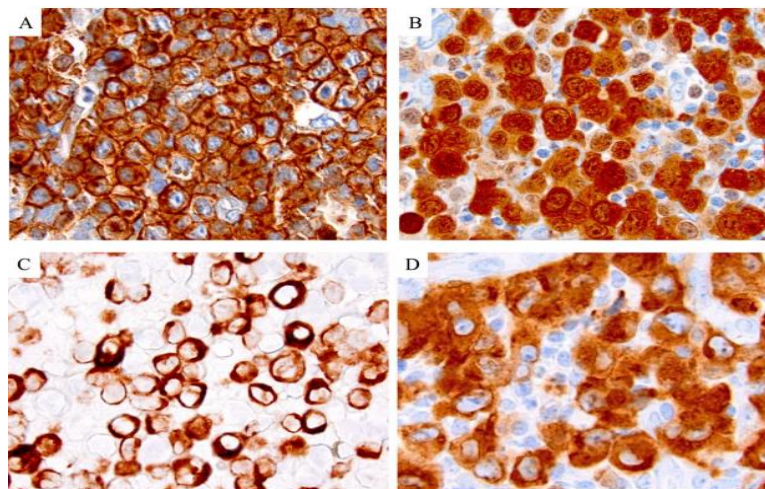


Figure 33 : Aspects immunohistochimiques du LNHT anaplasique ALK+ [93]

A : forte expression du CD30 dans la membrane et le champ de golgi. CD30 avec grossissement x 600

B : expression cytoplasmique et nucléaire de l'ALK, indiquant la fusion ALK-NPM1. ALK1, x600

C et D : La protéine ALK n'est présente que dans le cytoplasme indiquant la fusion d'ALK avec un autre gène, PABC1-ALK (C) et EEF1G-ALK (D). ALK1, x600.

L'étude cytogénétique montre dans environ 90% des cas un réarrangement clonal des gènes du TCR. Jusqu'à 80% abritent la translocation chromosomique t (2 ; 5) (p23 ; q35) qui juxtapose le gène ALK sur le chromosome 2 avec le gène NPM sur le chromosome 5, entraînant l'expression de la nouvelle protéine de fusion NPM –ALK, détectée dans le cytoplasme et le noyau.

Les translocations chromosomiques variées représentent les 20% de cas restants et rejoignent le gène ALK avec les gènes partenaires sur les chromosomes 1, 2, 3, 17, 19, 22 et X, entraînant une régulation positive de l'ALK. Les gènes les plus fréquemment surexprimés incluent BCL6, PTPN12, SERPINA1 et CEBPB.

Environ 15% des cas de LNHTA ALK + n'ont pas de schéma de coloration nucléaire, ce qui indique que l'expression aberrante de ALK est due à un gène partenaire autre que NPM1. En effet, plus de 25

partenaires de réarrangement ALK ont été décrits, tels que TMP3, TFG, ATIC, CLTCL, MSN, MYH9 ou TRAF.

► **Lymphome T anaplasique ALK – [92, 93, 95, 96]**

Ce sous type affecte surtout la population âgée (54-61 ans), caractérisé par l'absence de l'expression de la protéine ALK et par une morphologie différente du LNHTA ALK+. Le LNHTA ALK- représente 15 à 50 % des LNHTA systémiques.

Leur localisation est surtout ganglionnaire (80%). Les poumons, le foie et le tractus gastro-intestinal représentent les principaux sites extra ganglionnaires. Les symptômes B sont fréquents et la découverte de la maladie se fait souvent tardivement (stade III-IV d'Ann Arbor). La moelle osseuse est atteinte dans 7% des cas. Le SNC est rarement atteint.

Dans notre étude, tous les cas de LNHTA étaient ALK- (8 cas), de localisation ganglionnaire dans 62% des cas. L'âge moyen était de 52 ans avec une répartition égale entre les deux sexes.

Les aspects histologiques ne sont pas trop différents des LNHTA ALK+ excepté que les cellules néoplasiques soient plus pléomorphes. Il n'a pas beaucoup de variantes histologiques.

La prolifération lymphoïde chez nos cas est faite de grandes lymphocytes, parfois de taille variable, atypiques, peu différenciés, avec noyaux irréguliers et activité mitotique élevée. Cette prolifération est diffuse en plages cellulaires intermêlées à d'autres types cellulaires.

L'étude immunohistochimique trouve une expression quasi constante du CD30, mais jamais d'ALK. Le LNHTA ALK- exprime aussi les marqueurs T (CD3, CD5...) et les marqueurs T cytotoxiques. Ceux-ci sont typiquement absents lors des cas de LNHTA ALK- avec un réarrangement du gène DUSP22 conduisant au phénotype « null-cell ». De rares cas expriment des cytokératines (CK AE1/AE3, OSCAR) et d'autres marqueurs épithéliaux posant un problème de diagnostic différentiel avec certains carcinomes.

Le profil immunohistochimique de nos cas comprenait l'expression des marqueurs suivants : le CD30 à 100%. Les autres marqueurs avaient une expression variable avec CD 3 exprimé à 62%, CD4 à 75%, CD5 à 37 %, CD 20 à 25% et EMA à 25%. Le Ki67 évalué chez 2 cas et a été élevé.

Concernant la cytogénétique, la translocation t (6 ;7) (p25.3 ; q32.3) a été retrouvée dans 10% des cas, et celle impliquant le gène DUSP22 dans 82% des cas avec un réarrangement du 6p25. 3. Cette translocation est présente dans les LNHTA ALK – systémique et cutané. Les gènes myc et IRF4 sont exprimés, mais aussi bien dans les LNHTA ALK+.

Des mutations génétiques récurrentes sont détectées par le séquençage de nouvelle génération dans environ 18% des LNHTA ALK-. Les gènes les plus souvent mutés incluent le gain de fonction JAK1 et STAT3, conduisant à l'activation constitutive de la voie de signalisation JAK-STAT. Les gènes les moins souvent mutés comprennent PRDM1, TP53, TET2, FAS et STIM.

Une étude récente a montré que la mutation dans le gène MSC^{E116K} est exclusive aux LNHTA ALK- (systémique et cutané) et qu'elle est associée à une translocation DUSP22 dans 93%.

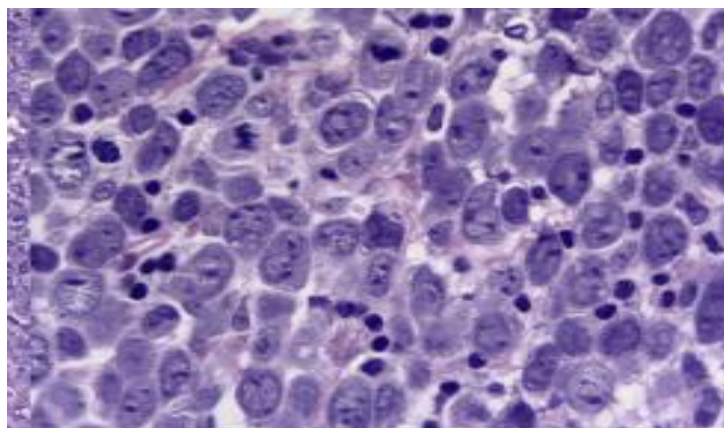


Figure 34 : LNHTA ALK- avec réarrangement du gène DUSP22 ; H&E à puissance élevée montrant une «cellule beige» centrale [92]

► **Lymphome T anaplasique associé à un implant mammaire [97-99]**

C'est une très rare entité des LNHT anaplasiques, reconnue dans la classification OMS 2016 comme une catégorie à part. Décrit en 1997, la majorité des cas de ce lymphome ont été diagnostiqués chez des patientes porteuses d'implants texturés, ce qui a soulevé des inquiétudes quant à la sécurité à long terme de ces dispositifs.

L'incidence actuellement estimée du LNHTA AIM aux États-Unis est de 33 pour 1 million de personnes ayant des implants mammaires texturés avec un intervalle moyen entre la pose de l'implant et le diagnostic de $10,7 \pm 4,6$ ans. 81% des cas ont été diagnostiqués en moyenne 11 ans après l'implantation.

Deux présentations distinctes ont été décrites : certains cas présentent une accumulation de liquide autour de l'implant (sérome), et dans de tels cas, les cellules tumorales sont limitées au liquide et à la muqueuse de la capsule de l'implant. La deuxième forme en est une masse palpable survenant chez environ un tiers des patients. Dans cette dernière, les cellules tumorales s'infiltrant dans la capsule et le parenchyme mammaire adjacent et forment une lésion de masse. Les implants texturés semblent plus susceptibles d'être associés au LNHTA AIM par rapport aux implants à surface lisse. Les ADP sont présents dans environ 35% des cas.

L'étude histologique est réalisée sur un prélèvement cytologique ou sur biopsie en cas d'extraction de l'implant. La biopsie exérèse est pratiquée en cas d'ADP. Le diagnostic cytologique est basé sur l'identification de grandes cellules lymphoïdes pléomorphes avec un immunophénotype caractéristique. L'histopathologie peut trouver des cellules individuelles, d'amas de cellules en agrégats ou de feuilles cohérentes tapissant la surface de la capsule ou une phase d'infiltration.

Les cellules néoplasiques sont CD30 positives avec une co-expression fréquente de l'EMA et un phénotype de lymphocytes T cytotoxiques incomplet (CD4 + = 80% – 84%, CD43 + = 80% – 88%, CD3 + = 30% – 46%, CD45 + = 36% et CD2 + = 30%). L'expression des CD5, CD7 et CD8 est rare. La coloration ALK est toujours absente. Les marqueurs CD15 et PAX-5 peuvent être positifs, ce qui peut entraîner des problèmes de diagnostic différentiel avec le lymphome hodgkinien classique.

Le TCR est souvent réarrangé. L'expression nucléaire de pSTAT3 est courante, suggérant une activation constitutive de STAT3 associée à une expression dérégulée du MYC et du P53.

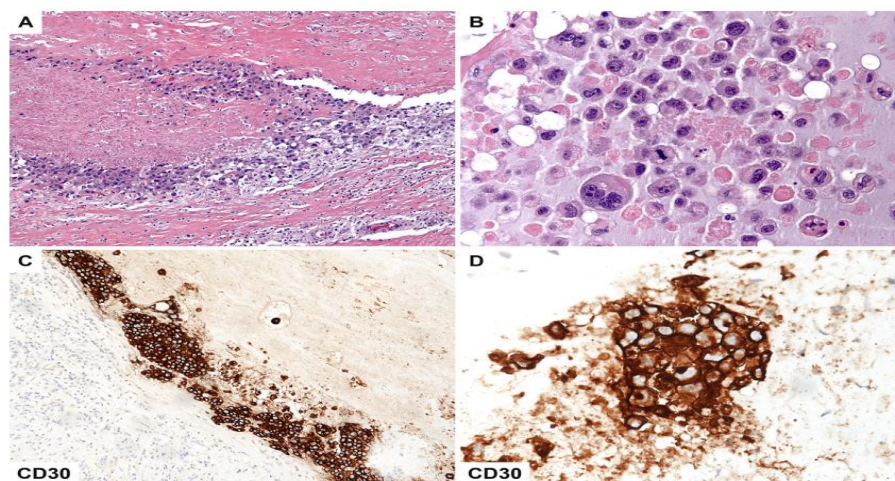


Figure 35 : La capsulectomie implantaire mammaire montre la présence de grandes cellules mononucléaires entourées de tissu de granulation (A) avec un pléomorphisme marqué (B). Les grandes cellules atypiques sont fortement et diffusément positives pour CD30 (C,D) [98].

❖ Lymphome T/NK nasal [100-106]

Le lymphome nasal à cellules NK / T (LNHTNK) est un lymphome extra nodal rare affectant généralement le tractus aérodigestif supérieur, souvent associé à l'infection par le virus Epstein Barr (EBV). Compte tenu de sa présentation typique dans le nasopharynx, le LNHTNK a été classé comme de type nasal, un terme qui a été adopté par la classification de l'OMS 2016. Cependant, il s'étend fréquemment de façon locorégionale aux sinus, orbites et ganglions lymphatiques para nasaux. Il peut également se développer à l'extérieur du nasopharynx.

Aux Etats Unis, le LNHTNK représente 6% des LNHT systémiques. A Shanghai et à Fès, la proportion s'élève à 9%. Dans notre étude, il représente 7% des LNHT systémiques.

Il touche plutôt l'adulte jeune de sexe masculin. Le sexe ratio est de 3 H/F et l'âge médian au moment du diagnostic est de 50-60 ans. Nos patients sont un peu plus jeunes avec un âge moyen de 32 ans, et un sexe ratio de 2.

Cliniquement, le LNHTNK nasal se présente par des symptômes ORL (rhinopharyngites, ulcérations, rhinorrhées, épistaxis récurrent, sinusites, laryngites, obstruction nasale) et parfois orbitaires (Cellulites). La présence des ADP locorégionales est de routine. Plusieurs études ont relayé le LNHTNK nasal avec l'infection à l'EBV. Dans notre étude, aucun cas n'était EBV+.

Histologiquement, la biopsie montre une infiltration lymphomatoïde de taille variable avec nécrose, angio invasion et angiocentrisme au fond d'une infiltration inflammatoire mixte, ce qui est rejoint l'aspect histologique de nos cas.

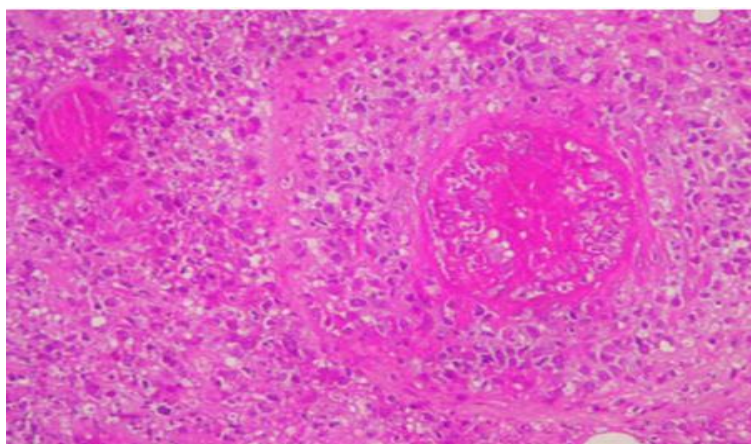


Figure 36 : Aspect histologique du LNHTNK nasal. les membranes vasculaires sont détruits par les cellules néoplasiques (Angio-invasion) [105]

Le profil immunohistochimique comprend l'expression des marqueurs CD2, CD3c, CD56, CD38 et des marqueurs cytotoxiques (perforine, granzyme B, et TIA1). Les marqueurs CD3s, CD4 et CD5 sont négatifs. Les LNHT/NK nasaux de notre travail exprimaient le CD3 à 66%, le granzyme B aussi à 66% et le CD30 à 33% aussi bien que le CD56. L'index mitotique était très élevé dans 66% des cas.

Les multiples études moléculaires des LNHTNK nasaux montrent un certain nombre de mutations touchant plusieurs gènes. Yamagushi et Al, ont réalisé une comparaison des études sur les aspects moléculaires des LNHTNK réalisées après 2012 et se portant sur plus de 20 cas. Les résultats sont illustrés dans le tableau ci-dessous.

Gènes	Kukuk C, Jiang B, 2015 ; N= 25	Lee S, Park HY, 2015; N= 34	Jiang I, Gu ZH, 2015 ; N=105	Dobashi A, Tsuyama N, 2016 ; N=25
JAK3	0%	6%	0%	8%
STAT3	12%	27%	11%	8%
STAT5B	4%	0%	2%	0%
DDX3X	4%	0%	20%	12%
BCOR	6%	21%	0%	32%
TP53	8%	12%	13%	16%

Tableau 10 : aspects moléculaires des LNHTNK [106]

❖ Lymphome T angio-immunoblastique

► Généralités [107-109]

Le LTAI est un sous type distinct des lymphomes T périphériques (PTCL) caractérisé par la présence de petites cellules. Il fait partie des LNHT avec un phénotype TFH. Il représente 1 à 2 % des cas de LNH et 12 à 20 % des LNHT systémiques. Il affecte la population âgée avec un âge moyen > 65 ans. En ce qui concerne le sexe, il n'y a pas de consensus, certaines études montrent une prédominance masculine, et d'autres trouvent une fréquence égale entre hommes et femmes.

L'âge moyen de nos patients était de 51 ans dont 66% des cas entre 40 et 60 ans. Le sexe ratio est à 0,3 H/F.

► Clinique [107, 108, 110]

La majorité des cas se présentent à un stade avancé de leur maladie. Les caractéristiques cliniques les plus courantes comprennent les ADP (68%), les symptômes B, l'hépatosplénomégalie, les éruptions cutanées, l'anémie, le prurit et les symptômes respiratoires. Le LTAI est souvent associé à des manifestations auto immunes (anémie hémolytique, PR, néphropathie membraneuse...).

► Morphologie [111]

Les cellules malignes du LTAI sont généralement des lymphocytes de taille petite à intermédiaire avec un cytoplasme clair, présentes sur un fond de cellules inflammatoires polymorphes composé de lymphocytes réactifs, d'histiocytes, d'éosinophiles, de plasmocytes et d'immunoblastes. Dans les

ganglions lymphatiques, le LTAI peut se présenter selon trois schémas généraux, souvent superposés, désignés comme étant les types I, II et III.

Dans le modèle de type I, l'architecture est partiellement préservée. De nombreux follicules lymphoïdes hyperplasiques avec des zones du manteau peu développées sont présents et présentent une zone para corticale étendue.

Dans les schémas II et III, il y a un remplacement progressif ou complet, respectivement, de l'architecture des ganglions lymphatiques avec des centres germinatifs petits et atrophiques (dits brûlés). Un mélange de modèles peut se produire chez le même patient, et les rechutes peuvent se faire avec un modèle différent.

De grandes cellules B avec des caractéristiques cytologiques similaires aux cellules de Reed Stenberg peuvent être présentes, généralement, mais pas toujours, infectées par l'EBV.

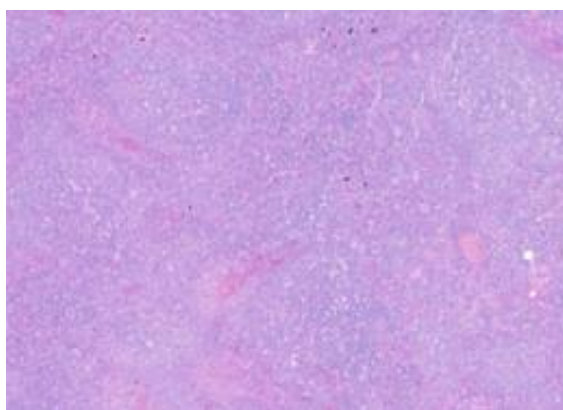


Figure 37 : infiltration par le LTAI, modèle I (follicules hyperplasiques) ; HE, x40 [111]

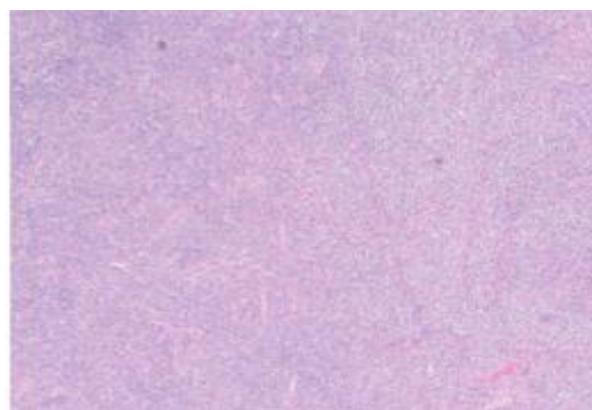


Figure 38 : modèle III de l'infiltration par LTAI (Architecture effacée et prolifération vasculaire); HE, x40 [111]

► Immunohistochimie [111, 112]

Les cellules tumorales expriment les marqueurs des cellules pan-T (CD3, CD2 et CD5). En revanche, l'expression du CD7, un autre antigène pan-T, est moins courante. La plupart des cas sont positifs pour le CD4 et négatifs pour le CD8.

Dans une étude rétrospective multicentrique japonaise, le CD3 était positif dans 100% des échantillons examinés, le CD4 dans 90%, le CD5 dans 95% et le CD7 dans 28%. L'expression du CD3 à la surface cellulaire est fréquemment absente dans les cellules tumorales. En outre, les cellules tumorales expriment fréquemment les marqueurs des cellules auxiliaires folliculaires T (TFH) comprenant le CD279 / PD-1 (62%), le CD10 (30%) et le CXCL13 (91%). Tandis que dans l'étude COMPLETE (Comprehensive

Oncology Measures of Peripheral T-cell Lymphoma) aux Etats Unis, le CD279 / PD-1 était positif à 95%, le CD10 à 66% et le CXCL13 à 84% .

Les cellules B infectées par le virus d'Epstein-Barr (EBV) sont couramment observées dans le LTAI, chez 66% des cas dans l'étude rétrospective japonaise, et chez 7 à 74% dans l'étude COMPLETE. De nombreuses cellules T réactives exprimant CD8 sont souvent présentes.

Dans notre étude, les marqueurs CD 3, CD 4, CD 5 et CD 20 étaient exprimés à 71% chacun, CD 23 à 57%, CD 30, CD 10 à 43% chacun, Bcl 6 à 29%, CD 7, CD 8, bcl2, MUM 1 et TFH à 14% chacun. L'infection par l'EBV était retrouvée chez 2 cas (43%). Nos résultats sont proches de la littérature.

► **Génotype [110, 112, 113]**

Les mutations dans le RHOA sont les plus fréquemment retrouvées dont la G17V RHOA, spécifique des lymphomes avec phénotype TFH. Les mutations dans les régulateurs épigénétiques sont aussi détectées dans d'autres hémopathies malignes (hémopathies myéloïdes et lymphoïdes). Les mutations du TCR sont activantes et semblaient être suffisantes pour conduire à la lymphomagenèse car il était relativement rare qu'un cas individuel contienne plus d'un gène TCR muté.

	Gènes	Fréquence
Super famille RAS	RHOA	50-70 %
Régulateurs épi génétiques	TET2	47-83 %
	DNMT3A	20-30 %
	IDH2	20-45 %
Voie de signalisation du TCR	PLCγ	14 %
	CD28	9-11 %
	FYN	3-4 %
	PI3K	7%
	VAV1	5 %
	CTNNB1	6%
	GTF2I	6%

Tableau 11 : les mutations récurrentes des gènes dans le LTAI [110, 113]

❖ Lymphomes T intestinaux

Ils regroupent le lymphome T associé à une entéropathie, le lymphome T intestinal monomorphe épithéliotrope et le syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif. Les deux premiers types représentaient une seule entité dans les classifications antérieures, divisée en type I et type II.

► Le lymphome T associé à une entéropathie

• Généralités [114, 115]

Le LNHT associé à une entéropathie (EATL) est un type rare et agressif des LNHT périphériques dérivé des petits lymphocytes intra épithéliaux intestinaux, qui survient chez les personnes atteintes de la maladie cœliaque.

Il représente moins de 5 % des lymphomes gastro intestinaux, et 5% des lymphomes T périphériques dans les pays américains. C'est une complication de la maladie cœliaque, présente chez 1% des cas de MC.

C'est un lymphome de la population âgée (60-70 ans), avec une répartition égale entre les deux sexes, avec parfois une légère prédominance masculine.

Dans notre travail, on n'a reporté qu'un seul cas d'EATL. Le dit cas est un homme de 64 ans.

• Clinique [116, 117]

La douleur abdominale, les signes de malabsorption et les hémorragies digestives sont les manifestations les plus fréquemment observées. Occasionnellement, des signes extra-digestifs peuvent être la première manifestation de la maladie (signes cutanés, ADP, ...). Des fois les patients ne se présentent qu'au stade de complications soit sous forme d'une perforation avec syndrome péritonéal, d'un syndrome occlusif ou d'une malnutrition, comme c'est le cas dans notre cas, qui s'est présenté avec un tableau de péritonite.

Le diagnostic de la maladie cœliaque peut être déjà posé ou fait simultanément au diagnostic de l'EATL. Des cas de sensibilité silencieuse au gluten peuvent aussi développer ce type de LNHT.

• Morphologie [116, 118]

Le diagnostic histologique est fait sur des biopsies réalisées au cours d'une endoscopie, ou sur une pièce opératoire en cas d'intervention chirurgicale.

Macroscopiquement, on retrouve souvent des ulcérations muqueuses, des nodules ulcérés, des plaques ou une masse exophytique.

Histologiquement, la prolifération est faite de gros lymphocytes pléomorphes aux noyaux vésiculaires ronds ou angulés avec des nucléoles proéminents et un cytoplasme pâle modérément abondant. 40% des cas montrent une prédominance de grandes cellules anaplasiques. D'autres caractéristiques histopathologiques fréquentes comprennent l'angiocentrisme, l'angio-invasion et les zones de nécrose étendue, faisant discuter le diagnostic du LNHTNK extra nodal. Les cellules inflammatoires de fond peuvent être constituées de nombreuses cellules éosinophiles, y compris des cas d'abcès éosinophiles. La muqueuse voisine présente généralement des caractéristiques de la maladie cœliaque (l'atrophie villositaire, l'hyperplasie cryptique et les lymphocytes intra épithéliaux).

Chez notre patient, il s'agit d'une prolifération tumorale peu différenciée avec 3N+/10 examinés, sur muqueuse perforée, avec une lymphocytose intra-épithéliale (LIE)=35%.

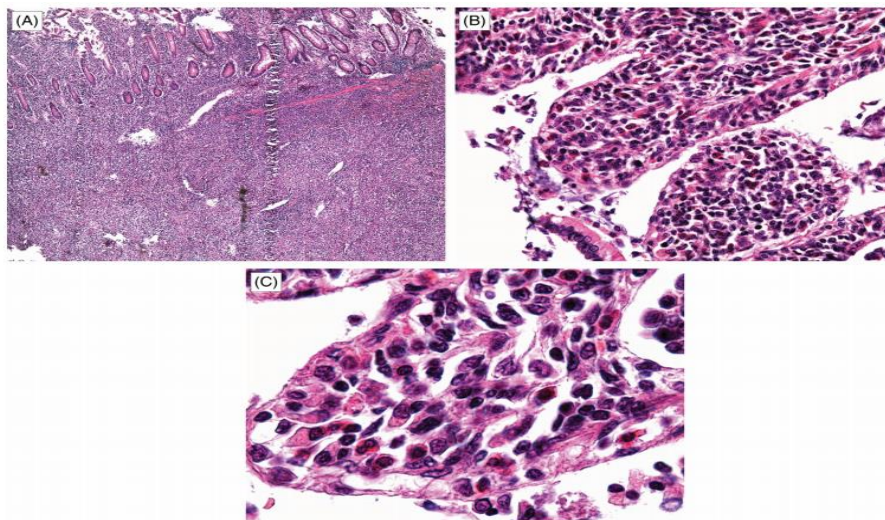


Figure 39 : Aspects histologiques du EATL, A: faible puissance ; B: moyenne puissance ; C: Grande puissance [117]

- **Immunophénotypage [117, 118]**

Le profil immunohistochimique est comme suit : CD3+, CD7+, CD30+, CD8 variable, TCR α + et TCR β variable. Il est négatif pour CD4, CD56.

Dans notre cas, seuls les marqueurs CD30 et CD20 étaient positifs.

- **Génotype [116, 117]**

Les gènes β et γ du TCR sont souvent réarrangées. La suppression du gène CDKN2a est observée dans 20% des cas accompagnée d'une perte d'expression de la protéine p16. La plupart des cas d'EATL (80%) affichent des gains de la région 9q34, qui héberge des proto-oncogènes, tels que NOTCH1, ABL1 et VAV2, ou montrent également des suppressions de 16q12.1. La trisomie 1q24-q44 est notée dans plus de 75% des cas. Le gène TP53 est perdu dans 23% ou aberrant dans 75% des cas. Dans une étude, le gène

SETD2 a été décrit dans 32% des cas d'EATL comme le gène le plus fréquemment réduit en silence. La même étude a révélé que la voie JAK-STAT était la voie la plus souvent mutée. Plus de 90% des patients avec EATL portent des hétérodimères HLA-DQ2.5 codés par les allèles HLA-DQA1.

► **Le lymphome T intestinal monomorphe épithéliotrope [116-119]**

Anciennement connu comme type II du LNHT intestinal, cette désignation lui a été attribuée dans la dernière classification de l'OMS. De fréquence élevée en Asie et pays latins, il touche plus les hommes que les femmes avec un sexe ratio de 2. Dans notre étude, Un seul cas a été recensé. Il s'agit d'une femme de 70 ans.

C'est une maladie rare et agressive, se présentant cliniquement sous forme de douleurs abdominales, de syndrome obstructif, de perforation ou d'hémorragie digestive. La malabsorption est absente.

Comme son nom l'indique, ce LNHT montre un infiltrat beaucoup plus monomorphe, dense et diffus de cellules lymphoïdes de petite à moyenne taille avec une morphologie monocytoïde. Contrairement à l'EATL, il n'y a pas de fond inflammatoire. Les zones environnantes présentent une infiltration épithéliotrope avec une atrophie villositaire variable et une hyperplasie cryptique. L'intestin grêle est le site le plus souvent impliqué, bien qu'une maladie multifocale répandue puisse parfois être observée .

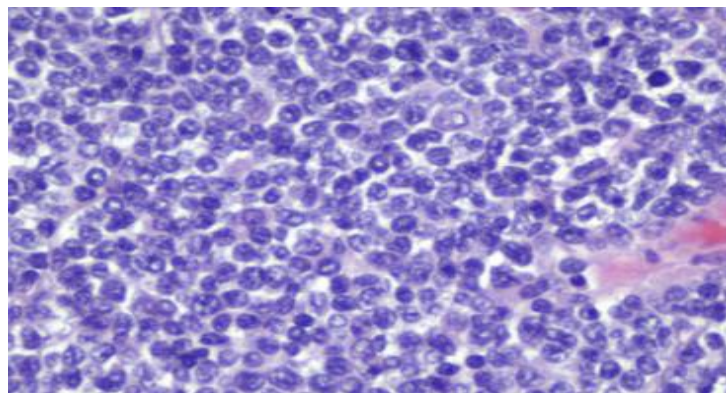


Figure 40 : Aspect histologique du MEITL montrant des petites cellules atypiques monomorphes avec cytoplasme réduit ; HE, x400 [119]

Le profil immunohistochimique typique des MEITL comprend CD3+, CD8+, CD56+, CD4-, CD5- et CD30-. Ils expriment le TCR- $\gamma\delta$ plus que le TCR- $\alpha\beta$. Dans notre série, les marqueurs CD3, bcl2 et CD20 étaient exprimés. L'index mitotique était de 60%.

L'étude cytogénétique et moléculaire montre souvent un réarrangement clonal des gènes γ et δ du TCR. Les mutations dans la voie JAK-STAT sont aussi présentes mais avec une fréquence différente par rapport au EATL. La mutation dans STAT5B et SETD2 est plus fréquente. Il y'a aussi une expression du gène MATK. Des signaux complémentaires pour MYC à 8q14 sont courants dans le MEITL.

► **Syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif [116, 118, 120]**

Ce type de LNHT peut toucher n'importe quel site du tractus gastro-intestinal, avec une atteinte typique de l'intestin grêle et du côlon. Il est caractérisé par son caractère indolent contrairement aux deux types antérieurement décrits. Il touche les adultes avec une prédominance masculine.

Les signes cliniques sont chroniques et non spécifiques, fréquemment sous forme de douleurs abdominales, d'amaigrissement, de dyspepsie et des vomissements. Des maladies inflammatoires intestinales peuvent y être associées.

Morphologiquement, la lamina propria est infiltrée par une population lymphoïde dense et monotone. Les cryptes sont déplacées et souvent déformées, mais pas détruites. La cryptite et les abcès de la crypte sont absents, mais des granulomes peuvent être présents de manière focale, imitant potentiellement ceux observés dans la maladie de Crohn. L'infiltrat lymphoïde est composé de petits lymphocytes matures avec des noyaux ronds et des contours nucléaires réguliers.

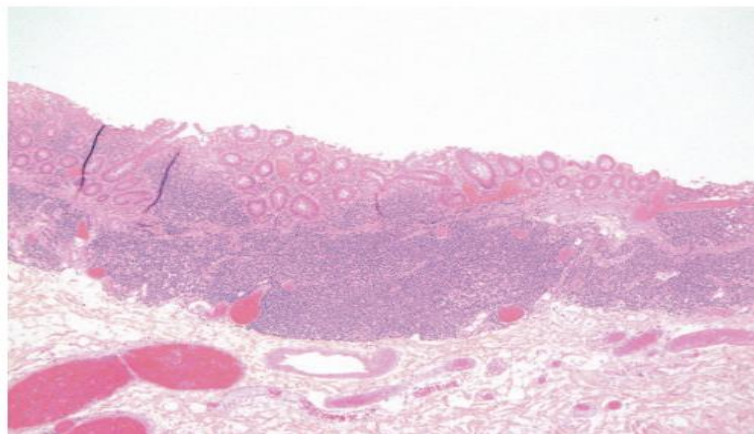


Figure 41 : infiltration lymphoïde non destructive au cours du syndrome lymphoprolifératif T du tractus gastro-intestinal; HE, x40 [120]

A l'immuno-histochimie, les marqueurs souvent exprimés sont CD2, CD3, CD4, CD5, CD7 et CD8. Le CD56 et EBV sont négatifs. L'expression du TCR $\alpha\beta$ ou du TCR β seul est toujours présente.

Le réarrangement clonal du TCR est la principale anomalie cytogénétique du syndrome lymphoprolifératif T indolent du tube digestif. Peu de cas ont révélé l'absence de mutations activatrices de STAT3.

❖ **Lymphome T-NOS**

► **Généralités [121, 122]**

Le LNHT NOS fait partie des LNHT périphériques, caractérisée par sa grande hétérogénéité. C'est le type de LNHT le plus fréquent dans les pays d'Europe et d'Amérique du Nord. C'est un diagnostic d'élimination qui comprend plusieurs entités différentes dans leurs clinique, biologie et pronostic.

Aux Etats unis, le LNHT NOS représente 34 % des LNHT systémiques. A Fès et à Shanghai, il constitue 14 et 27% respectivement. Dans notre étude, 22 % des cas sont des LNHT NOS.

L'âge moyen des patients est aux alentours de 60 ans, avec un sexe ratio de 1 à 1,9 H/F. Dans notre série l'âge moyen était de 51 ans avec un sexe ratio de 0,5 H/F.

► **Clinique [121, 123]**

Ces lymphomes sont souvent ganglionnaires. La peau et le tractus gastro intestinal sont les sites extra ganglionnaires les plus touchés. Toutefois, les poumons, le SNC, le sang et la moelle osseuse peuvent être atteints. Dans notre travail, la localisation ganglionnaire est prédominante, suivie du territoire ORL, du foie, de l'os maxillaire et des parties molles cervicales.

Le tableau clinique est extrêmement hétérogène. Les ADP restent le symptôme le plus fréquent (49%-89%). Les symptômes B, la HPSM, la pleurésie, les signes cutanés et neurologiques sont des symptômes moins courants du LNHT NOS.

► **Histologie [124]**

L'architecture ganglionnaire normale est souvent effacée par une infiltration diffuse de cellules lymphoïdes atypiques moyennes à grandes contenant des noyaux irréguliers à pléomorphes, de la chromatine vésiculaire et des nucléoles proéminents. De gros lymphocytes néoplasiques avec un cytoplasme clair ou ressemblant à des cellules de Reed – Sternberg peuvent être présents. Les cellules néoplasiques infiltrantes sont souvent mélangées à des cellules inflammatoires. Une prolifération vasculaire est fréquemment notée.

Trois variantes morphologiques ont été décrites : la variante lymphoépithélioïde, la variante folliculaire et la variante zone T.

Chez nos patients, on note l'existence de plages de nécrose avec présence de cellules lymphoïdes de taille variable, d'architecture diffuse ou disposées en nappe, avec noyau parfois irrégulier, hyper chromatique et de taille variable. Il existe des cas de mitoses atypiques avec présence des corps apoptotiques.

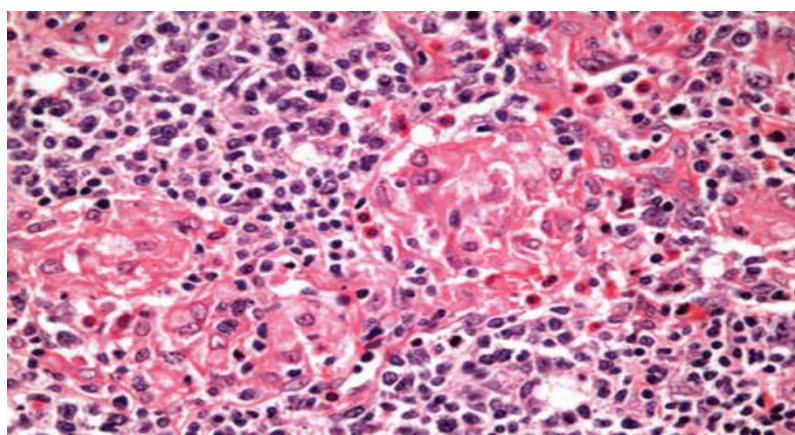


Figure 42 : Lymphome T NOS, variante lymphoépithélioïde [124]

► **Immunophénotypage [124, 125]**

L'étude immunohistochimique montre des marqueurs CD5 et CD7 fréquemment négatifs, CD52 souvent exprimé, CD4/CD8 d'expression variable, CD30 positif, CD15 rarement positif, et des marqueurs CD 20 et CD79a occasionnellement positifs. Les marqueurs TFH sont négatifs sauf pour le LNHT NOS à phénotype TFH+. La prolifération est souvent puissante.

Dans notre étude, les cas de LT NOS expriment CD3, CD5, CD20, CD7, CD 10 et CD 68. L'index mitotique est supérieur à 60% dans 85% des cas.

► **Génotype [125, 126]**

Un réarrangement clonal du TCR est reporté dans la majorité des cas. Avec l'utilisation du GEP (Gene Expression Profiling), deux types ont été exposés dans la majorité des études, l'un avec une hyper expression du GATA3, et l'autre avec une hyper expression du T-box 21 et du gène EOMES. 20% des cas demeurent inclassifiables.

❖ **Leucémie prolymphocytaire T [127, 128]**

C'est un sous type rare de LNHT caractérisé par son agressivité et son évolution clinique rapide.

Il représente 2% des leucémies lymphocytaires matures chez les adultes. L'âge moyen est de 61 ans avec une prédominance masculine. Les patients avec une ataxie téléangiectasique ont un risque élevé de développer cette leucémie avec un âge de survenue plus précoce.

La SPM, les symptômes B et les ADP sont les signes les plus communs. Un syndrome anémique, des œdèmes séreux et des signes cutanés sont aussi présents. Rarement des sites extra ganglionnaires sont

atteints incluant les poumons, le SNC et le foie. Il existe des formes indolentes mais finissent par se transformer.

Morphologiquement, on distingue 3 aspects :

- Typique : avec des lymphocytes petits à moyens dans le sang périphérique, avec cytoplasme basophile dépourvu de granules. Le noyau est ovale, rond ou irrégulier avec une chromatine condensée.
- A petites cellules : les cellules sont plus petites, avec des noyaux à chromatine condensée et nucléoles discrets.
- Aspect Sezary-like : les cellules ont un noyau irrégulier ou cérébriformes.

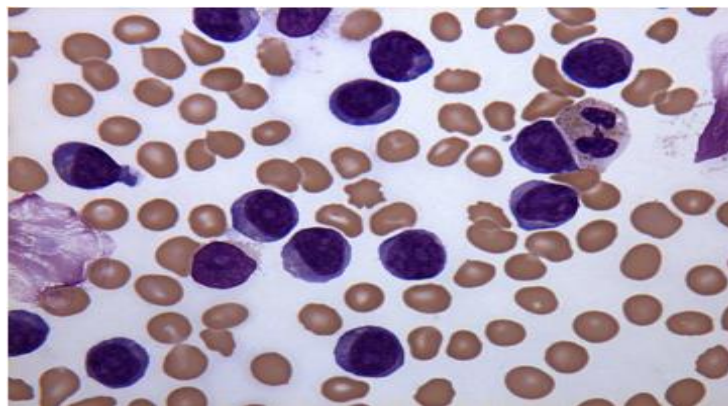


Figure 43 : Aspect typique de LPLT sur frottis sanguin [127]

A l'immunohistochimie, la majorité des cas sont de phénotype CD4+/CD8-. Les marqueurs CD2, CD3, CD5, CD7 et CD52 sont souvent positifs. Le CD25 peut être exprimé. Les marqueurs TDT, CD1a et HTLV1 sont toujours négatifs.

Génétiquement, les mutations touchant le chromosome 14 sont présentes dans 90% des cas, souvent sous forme d'inversion ou de translocations impliquant les locus TCL1 A et B, et le gène MTCP1, suivies des mutations affectant le chromosome 8. Les mutations touchant le chromosome 11 induisent l'expression du gène ATM impliquée dans 69% des cas. Les voies de signalisation JAK1, JAK3 et STAT5B sont aussi concernées par ces mutations.

❖ Leucémie/Lymphome T de l'adulte [129-131]

C'est un lymphome rare causé par le virus lymphotrope T humain 1 (HTLV-1) avec un phénotype CD4+ et CD25+.

L'incidence est augmentée dans les régions endémiques au HTLV-1 incluant le Japon, les Caraïbes, l'Amérique centrale et du sud, l'Afrique inter tropicale, le Moyen-Orient, la Roumanie et le centre de

l'Australie. Au Japon, l'incidence de l'infection par HTLV-1 est de 27/100 000 personnes par année. Le LNHT de l'adulte représente 25% des LNHT au Japon et 1 à 2% en Europe et Amérique du Nord.

Cliniquement, il existe 4 catégories :

- Aigue, très agressive, présente dans 60% des cas de LNHT de l'adulte. Elle est connue par le plus mauvais pronostic de tous les LNHT. Elle se présente sous une forme leucémique avec ou sans ADP et des lésions viscérales. 10 à 20% des cas vont présenter des lésions de SNC.
- Lymphomateuse : se manifeste sous forme d'ADP, de HSMG, des lésions viscérales et d'atteinte médullaire dans 35% des cas.
- Fumante (indolente) avec des signes cutanés et pulmonaires sans lésions viscérales. La moelle osseuse est intacte.
- Chronique avec des ADP, une organomégalie mais sans lésions viscérales.

Morphologiquement, les cellules malignes ont une apparence de fleur ou de trèfle caractérisées par une chromatine nucléaire condensée et des nucléoles discrets. Parfois, ceux-ci peuvent être difficiles à distinguer des cellules de Sezary.

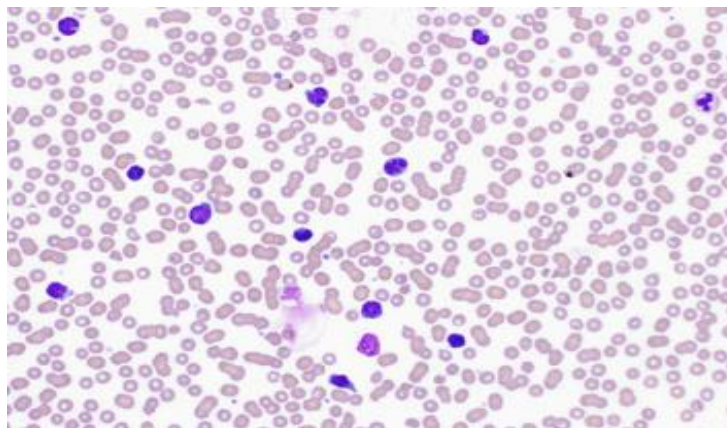


Figure 44 : Aspects morphologiques du LTA sur un frottis sanguin [131]

Le profil immunohistochimique comprend l'expression des marqueurs CD2, CD4, CD5, CD25, CD45RO, CD29, et TCR $\alpha\beta$. Les marqueurs CD7, CD8 et CD26 sont souvent négatifs. Les marqueurs d'activation lymphocytaire sont toujours exprimés (HLA-DP, DQ, DR, CD25). La TdT est typiquement absente. Rarement les phénotypes CD4-/CD8+ et CD4/CD8 doubles positifs ou doubles négatifs sont retrouvés.

La majorité des cas expriment un réarrangement clonal du TCR, portant des mutations dans la voie d'activation TCR / facteur nucléaire kappa B. Les mutations dans le gène du récepteur CCR4 sont présentes dans 90% des cas.

❖ Lymphome T hépatosplénique [132, 133]

Le LTHS est un lymphome rare (<2%) développé à partir des cellules T cytotoxiques, qui survient chez les jeunes adultes (Age moyen = 32-38 ans) avec une prédominance masculine.

Les symptômes B (67-80%), la SPM (97-100%) et la HMG (40-80%) sont les signes majeurs du LTHS. Les ADP sont occasionnellement retrouvés (0-23%). Certains cas présentent des lésions cutanées. L'extension médullaire est observée dans deux tiers des cas. L'extension sanguine est connue.

Morphologiquement, les cellules néoplasiques sont principalement de taille intermédiaire, avec un cytoplasme agranulaire et pâle, et des noyaux ronds avec une chromatine condensée et des nucléoles peu visibles. Cependant, il existe une variabilité à la fois dans la taille et la morphologie des cellules malignes. Les sinusoides hépatospléniques sont remplis de cellules clonales. Les hépatocytes et la triade porte sont généralement épargnés.

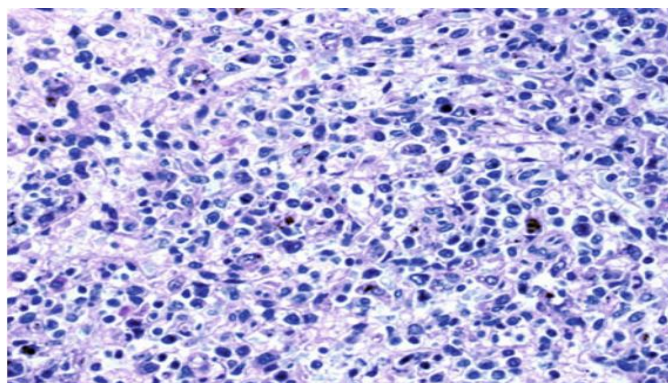


Figure 45 : Infiltration de la pulpe rouge splénique par des cellules atypiques du LTHS; HE [133]

Le profil immunohistochimique du LTHS est comme suit : CD2+, CD3+, CD7+, CD4-, CD5-, CD8-, CD10-, TdT- et CD1a-. L'expression du phénotype γ/δ ou α/β est retrouvée, avec une prédominance du phénotype γ/δ . Le marqueur CD8 peut être observé occasionnellement. Les marqueurs CD 16, CD 56, et NKG2F sont plus exprimés dans le phénotype γ/δ .

Les anomalies cytogénétiques et moléculaires du LTHS sont exposées dans les tableaux suivants.

Isochromosome 7q	Trisomie 8	Isochromosome 7q+ Trisomie 8
25 – 63%	8 – 53%	8 – 53%

Tableau 12 : Anomalies cytogénétiques au cours des LTHS [132]

Voies de signalisation			Les modificateurs de chromatine			
STAT3	STAT5B	PIK3CD	SETD2	INO80	TET3	SMARCA2
9 – 9,5%	31 – 33,3%	9%	25%	21%	15%	10%

Tableau 13 : Les gènes fréquemment mutés dans les LTHS [132]

V. BILAN D'EXTENSION

Une fois le diagnostic du LNHT systémique est confirmé, il faut s'acharner à préciser l'extension clinique, biologique et radiologique de la maladie afin de la classer et ainsi choisir la meilleure stratégie thérapeutique.

A. Bilan clinique [134]

L'évaluation doit être minutieuse et globale, avec un interrogatoire colossal et un examen clinique de tous les appareils. On doit chercher à apprécier les éléments suivants :

- L'âge
- Le score OMS
- Le poids actuel
- Les signes généraux d'évolutivité : Perte de poids, fièvre et sueurs nocturnes.
- La palpation des aires ganglionnaires périphériques
- L'examen abdominal afin de rechercher une HSMG ou une masse intra abdominale
- L'examen ORL avec inspection des fosses nasales, de l'anneau de Waldeyer et du pharynx
- L'examen neurologique : afin de faire suspecter une extension au SNC.

0	Capable d'avoir une activité normale sans restriction
1	Activité physique discrètement réduite, mais ambulatoire moins de 25% du temps de jour au lit
2	Ambulatoire, indépendant, mais incapable d'activité soutenue, debout moins de 50% du temps de jour
3	Capable uniquement de satisfaire ses besoins propres. Confiné au lit près de 75% du temps de jour
4	Invalide, ne peut satisfaire seul à ses besoins propres. Alité toute la journée

Tableau 14 : Indice de performance status OMS [135]

B. Bilan biologique [45, 134, 136]

L'évaluation biologique comprend la réalisation des examens suivants :

- Bilan sanguin complet : NFS avec frottis, Ionogramme sanguin, VS, CRP, Bilan rénal, bilan hépatique, LDH, β microglobuline, Calcémie, protidémie-Albuminémie, électrophorèse des protéines, et sérologies (VIH, VHC, VHB, EBV...). Le potassium, le phosphore, le calcium et l'acide urique constituent des indicateurs du risque de syndrome de lyse tumorale. La LDH est un marqueur de masse tumorale et indique avec la β microglobuline, un mauvais pronostic.
- La biopsie ostéomédullaire qui doit noter la présence ou l'absence d'une infiltration médullaire.
- La ponction lombaire cherche une infiltration de la moelle épinière, faite si présence de signes d'appels cliniques en cas de lymphome agressif, et/ou d'atteinte rachidienne, testiculaire, mammaire ou ORL.

Dans notre travail, les anomalies de la NFS ont été reportées chez 8 cas/41 (19,5 %). Un syndrome de lyse tumorale, des anomalies du bilan hépatique, des anomalies du bilan rénal sont présents chez 2,4% des cas. Les sérologies VIH, VHC et TPHA/VDRL sont négatives chez un cas (2,4 %). L'extension médullaire a été retrouvée chez 3 patients (7,3% des cas) avec localisation primitive extra médullaire.

C. Bilan radiologique [137-139]

L'évaluation radiologique revêt une importance extrême vu qu'elle permet l'appréciation générale des lésions. Les examens radiologiques réalisés sont :

- L'échographie : Elle permet la mise en évidence des masses tissulaires, des adénopathies profondes et des œdèmes séreux. L'échographie abdominale cherche une organomégalie, des masses primaires des organes digestives ou des reins, ou des images de métastases soit tissulaires ou ganglionnaires.
- La radiographie thoracique : elle montre un syndrome médiastinal, une opacité pulmonaire ou des complications tel une tamponnade et un épanchement pleural.
- La TDM thoraco-abdomino-pelvienne : c'est l'examen de choix pour apprécier l'extension des LNHT. Elle montre tous types de lésions. La TDM cervicale, osseuse ou cérébrale est demandée si besoin.
- Le PET scan : il a l'avantage de montrer toutes les lésions du cuir chevelu aux plantes des pieds dans un seul cliché. Le PET scan à FDG est utilisé dans les cas avec avidité au FDG. Il est l'outil de base pour la classification de Lunago.

- L'IRM est demandée surtout en cas d'atteinte neurologique, osseuse ou gynécologique. Certains auteurs recommandent l'IRM corporelle dans les cas où le PET scan ne peut être effectué, ou en cas de faible avidité au FDG.
- L'endoscopie digestive est utile pour les lymphomes intestinaux. L'écho-endoscopie est d'utilisation courante pour apprécier l'extension locorégionale des LNHT digestifs.

Dans notre série, l'examen radiologique le plus réalisé était la tomodensitométrie. La radiologie standard et l'échographie ont été faites pour certains patients. Les lésions révélées étaient :

- Un syndrome tumoral thoracique (5 cas), abdominal (3 cas) et thyroïdien (1 cas).
- Des ADP profondes chez 4 malades.

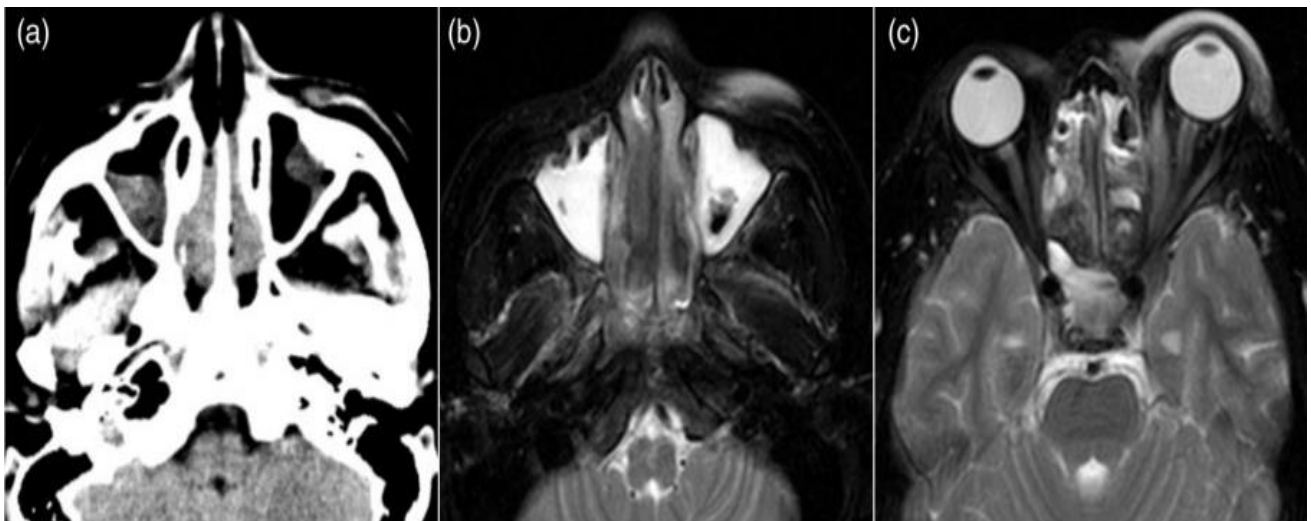


Figure 46: lymphome T/NK extranodal chez un jeune de 15 ans, a : Cliché TDM ; b: cliché d'IRM T2; c: Cliché d'IRM en T1 [140]

VI. PRONOSTIC

Les facteurs pronostiques peuvent être subdivisés en deux catégories, ceux liés à la maladie et ceux en rapport avec le malade.

A. Facteurs liés au malade

1. L'âge [141, 142]

C'est le principal facteur de risque. L'âge avancé est associé à la survenue de LNHT plus agressifs et à une mauvaise tolérance au traitement. Dans une étude tunisienne, Les patients de plus de 60 ans avaient une probabilité de survie sans récurrence à 2 ans de 37,5 % contre 81,3 % pour ceux âgés moins de 60 ans.

2. Les signes généraux [143]

L'état général du patient est évalué selon l'indice de performance OMS. Ainsi les stades de 2 à 4 sont associés à un mauvais pronostic.

La présence des symptômes B, incluant une fièvre $>38^{\circ}\text{C}$ pendant une semaine, une perte de poids $>19\text{kg}$ dans les derniers six mois et des sueurs nocturnes obligeant le patient à se changer, reflète un mauvais pronostic.

B. Facteurs liés à la maladie

1. Le type histologique [141, 144]

Il est connu que certains types de LNHT systémiques sont plus agressifs que d'autres. Les LNHT sont connus par leur agressivité supérieure aux LNHB. L'index de prolifération et le phénotype immunologique des cellules néoplasiques sont des indicateurs de pronostic des différents types.

2. Facteurs biologiques [141, 143]

- Les facteurs liés à la prolifération tumorale et reflétant la masse tumorale : l'augmentation du LDH, de la β_2 -microglobuline et le syndrome inflammatoire biologique.
- Les conséquences du syndrome tumoral y compris l'insuffisance médullaire, la présence de cellules lymphomateuses circulantes et les anomalies des bilans hépatique et ionique avec des stigmates de lyse biologique.
- Les désordres immunologiques associés : l'immunoglobulinémie monoclonale et l'anémie hémolytique auto-immune.

3. Facteurs liés à l'extension tumorale [45]

La dissémination tumorale est le principal facteur pronostique, ainsi le bilan clinico-radiologique permet de distinguer des stades différents par leurs pronostics. On distingue 4 stades selon la classification d'Ann Arbor, de gravité croissante. Elle prend en compte la dissémination ganglionnaire, son nombre et sa topographie uni ou bilatérale et par rapport au diaphragme, et la dissémination extra ganglionnaire. Des sigles sont ajoutés aux différents stades en fonction de la présence ou non de signes d'évolutivité clinique (Symptômes B ; A : Si absents, B : 1 symptôme ou plus), d'atteinte extra ganglionnaire diagnostiquée séparée mais près de l'atteinte ganglionnaire. Si l'atteinte extra ganglionnaire est documentée, on ajoutera le symbole du site atteint suivi d'un + (H : foie ; S : rate ; L : poumon ; O : os ; P : plèvre ; D : peau).

Stade	Extension tumorale
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I), ou d'un seul site ou organe extra ganglionnaire (I _E).
II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus, du même côté du diaphragme, ou atteinte d'un seul site ou organe extra ganglionnaire et atteinte d'une aire ganglionnaire du même côté (II _E).
III	Atteinte des aires ganglionnaires des deux coté du diaphragme qui peut être associée à l'atteinte localisée d'un site ou organe extra ganglionnaire (III _E), ou de la rate (III _S), ou des deux (III _{SE}).
IV	Atteinte diffuse ou disséminée d'un ou plusieurs organes extra ganglionnaires avec ou sans atteinte ganglionnaire.

Tableau 15 : Classification Ann Arbor [45]

C. Les indices pronostiques [145-149]

Le pronostic des lymphomes en général, est souvent apprécié selon l'indice pronostique international (IPI), lui-même défini selon le stade clinique d'Ann Arbor, l'âge du patient, le taux de LDH, l'état général (l'indice de performance) et le nombre d'atteintes extra ganglionnaires.

Ce score a été établi à partir d'une étude internationale rassemblant les données de plus de 4000 malades. Les éléments de mauvais pronostic retenus comme étant les plus importants sont l'âge (+ 60 ans), le taux de LDH (élevé), l'état général (indice de performance de 2 à 4), le stade clinique d'Ann Arbor (disséminé III-IV) et le nombre d'organes atteints (+1).

Cependant selon plusieurs études, l'IPI n'était pas si effectif dans la prédiction du pronostic des LNHT.

- En fait, Savage et Al, proposent l'adjonction de l'expression ou non de l'ALK dans l'index pronostique des LNHT anaplasiques, vu que les LNHT anaplasiques ALK+ ont une meilleure survie à 5 ans que les LNHT anaplasiques ALK- et les LNHT NOS.
- En 2004, un groupe italien a proposé un modèle pronostique des LNHT NOS nommé PIT (prognostic index for PTCL-U) incluant l'âge (+60/-60), l'indice de performance OMS (0-1 / 2-4), l'infiltration médullaire (+/-) et le taux de LDH (Augmenté ou normal) comme facteurs prédictif de la survie des LNHT NOS. Ainsi 4 groupes de pronostic différent ont été identifiés, ensuite simplifié en 2 stades : Stade 1 (Groupes 1 et 2) et stade 2 (Groupes 3 et 4).
- Went et Al, ont développé un modèle pronostique des LNHT, le Bologna score, intégrant les caractéristiques du malade et de la maladie (Age +/- 60, indice de performance, LDH, L'indice Ki67 $\geq$ 80%). Ce qui a identifié trois groupes de survie moyenne de 37, 23 et 6 mois selon le stade. Ce score s'est montré plus efficace que le PIT et IPI.
- Selon Piccaluga et Al, le phénotype cytotoxique est associé à une survie moyenne inférieure à celle du phénotype helper.
- Pour les LNHT/NK, un groupe japonais a construit un modèle pronostique incluant comme facteurs, le type du LNHT/NK (extra nasal ou agressif), le stade (III-IV), l'indice de performance (2-4) et l'atteinte extra ganglionnaire (>1).
- En ce qui concerne le LNHT angio immunoblastique, un groupe japonais a élaboré un modèle pronostique pour les variantes aigue et lymphomateuse. Ils ont pris en compte l'âge, l'indice de performance (>1), le stade (III –IV), la concentration de l'albumine et la concentration du récepteur soluble de l'interleukine-2 (sIL-2R). Il s'articule sur l'équation suivante :

$$\text{ATL-PI} = 0.65 \text{ (si stage = III ou IV)} + 0.35 \text{ (si ECOG PS} > 1) + 0.016 \times \text{âge (années)} - 0.36 \times \text{albumine (g/dl)} + 0.37 \times \log_{10} \text{ (sIL-2R [U/ml])}.$$

	Nombre de facteurs	Survie à 5 ans
IPI tout âge		
Faible	0, 1	73%
Faible intermédiaire	2	51%
Haut intermédiaire	3	43%
Haut	4,5	26%
IPI à âge ≤ 60 ans		
Faible	0	83%
Faible intermédiaire	1	69%
Haut intermédiaire	2	46%
Haut	3	32%

Tableau 16 : L'index pronostique international des lymphomes [141].

Stade	Nombre de facteurs	Survie à 5 ans
I	0	62,3%
II	1	52,9%
III	2	32,9%
IV	3,4	18,3%

Tableau 17 : Score PIT [147].

Stade	Nombre de facteurs	Survie moyenne (mois)
I	0, 1	37
II	2	23
III	3, 4	6

Tableau 18 : Score Bologna [148].

Score	Nombre de facteurs	Survie à 4 ans
I	0	55%
II	1	33%
III	2	15%
IV	3-4	6%

Tableau 19 : L'index pronostique NK [149].

Risque	ATL-PI	Survie moyenne (mois)
Faible	< 1,6	16, 2
Intermédiaire	1,6-2,6	7,3
Elevé	$\geq 2,6$	3,6

Tableau 20 : Index pronostique des LTAI [150].

VII. TRAITEMENT

A. Les moyens

1. La chimiothérapie [150-156]

C'est le pilier du traitement des LNHT systémiques. Elle reste la thérapie de première ligne contre les LNHT agressifs malgré ses résultats insatisfaisants par rapport aux LNHB à l'exception des LNHT anaplasiques à grandes cellules ALK+.

À l'exception des LNHT anaplasiques ALK+, le pronostic des patients atteints d'un LNHT systémique est péjoratif avec des rechutes précoces, une survie sans progression de moins d'un an et une survie globale de moins de 2 ans.

Plusieurs agents sont utilisés, souvent sous forme de protocoles dont le plus connu est le protocole CHOP.

➤ Principaux agents [151]:

- Les alkylants : Cyclophosphamide, Cisplatine, Mitomycine...
- Les anti-métabolites : Methotrexate, Cytarabine...
- Les intercalants : Etoposide, Doxorubicine, Bléomycine...
- Les agents de fuseau : Vincristine, Vindésine ...
- Les corticoïdes : dexaméthasone, prednisone...

➤ Protocoles [150-156]

- Le protocole CHOP est la référence dans le traitement des LNHT systémiques. Le taux de rémission complète (RC) est de 50% avec une survie globale (SG) de 30 % à 5 ans. Les LNHT anaplasiques ALK+ profitent le plus du CHOP avec une RC de 75 % et une SG à 5 ans de 60 %.
- Ce protocole a subi des additions au cours des années, avec le protocole CHOP-like qui a rapporté une survie globale de 37 % à 5 ans.
- Le CHOP avec ajout d'anthracycline a permis d'obtenir une survie générale de 41% à 5 ans.
- L'ajout de l'etoposide (CHOEP) a été corrélé avec une amélioration de la survie sans événements chez les jeunes patients âgés de moins de 60 ans, en particulier ceux avec un LNHT anaplasique à grandes cellules et des concentrations normales de la LDH.
- Le protocole Alectinib-CHOP intensifié a haussé la survie à un an de 44% à 70% par rapport au CHOP, mais au prix d'une augmentation des événements indésirables.

- Le protocole GEMP-P n'a pas montré de différence en matière de survie par rapport au CHOP. Au contraire, les effets indésirables otologiques vu l'utilisation du cisplatine se verraient décourageantes.
- Les patients traités selon le protocole ACVBP avaient une meilleure RC de 69 % et une SG à 5 ans de 63 %.
- Des associations contenant la L-asparaginase ont été proposées (Protocole SMILE, AspaMetDex, DDGP).
- Dans des cas spéciaux de LNHT, d'autres protocoles peuvent être utilisés :
 - VCAP-AMP-VECP : vincristine, cyclophosphamide, doxorubicine, et prednisone (VCAP); doxorubicine, ranimustine, et prednisone (AMP); et vindesine, etoposide, carboplatin, et prednisone (VECP), combinés avec prophylaxie par G-CSF (facteur stimulant de la lignée granulocytaire)
 - DeVIC: dexaméthasone, etoposide, ifosfamide, and carboplatin
 - ICE (ifosfamide, carboplatin, etoposide)
 - DHAP (dexaméthasone, cytarabine, cisplatine)

	Dose (mg/m ²)	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Cyclophosphamide	750	X					IV
Doxorubicine	50	X					IV
Vincristine	1,4 (<2 mg)	X					IV
Prednisone	40	X	X	X	X	X	Per os

Tableau 21 : Protocole CHOP [151]. Toutes les 3 semaines pendant 6 à 8 cycles.

	Dose (mg/m ²)	J1	J2	J3	J4	J5	Voie
Adriablastine	75	X					IV
Cyclophosphamide	1200	X					IV
Vindésine	2	X				X	IV
Bléomycine	10 mg	X				X	IV
Prednisone	60	X	X	X	X	X	Per os

Tableau 22 : Protocole ACVBP [151]. Tous les 15 jrs pendant 3 à 4 cycles.

Prednisone	J1 à J21	40 à 60 mg/m ² /j IV
Vincristine	J8, J15, J22, J29	1,5 mg/m ² IV
L-asparaginase	J22 à J35 (en 6 injections)	10 000 U/m ² IV

Tableau 23: Protocole FRALLE 93 [151].

- Les cas de LNHT/LAL lymphoblastiques ou des lymphomes pédiatriques doivent être traités en 3 phases :
 - Phase d'induction : L'association vincristine-prednisone permet d'obtenir une rémission complète dans plus de 80% des cas. L'adjonction de la L-asparaginase et/ou d'une anthracycline (daunorubicine) permet de maintenir la rémission et d'augmenter sa probabilité de survenue (jusqu'à 98%). Le recours aux anthracyclines (dans les cas à risque intermédiaire) peut cependant exposer à un risque de cardiotoxicité.
 - Phase de consolidation : D'une manière plus générale, les principes actifs suivants sont utilisés en traitement d'intensification, selon les protocoles : corticoïdes, vindésine, anthracyclines, L-asparaginase, cytarabine et méthotrexate.
 - Phase de maintenance : Indispensable au maintien de la rémission. Elle consiste en l'association de : 6-mercaptopurine ,1/j à 100 mg/m² avec la Méthotrexate ,1/semaine à 15 mg/m² PO ou IM, associés, ou non, à la vincristine et à la prednisone (1/mois).

➤ Effets indésirables :

La chimiothérapie est connue par ses multiples effets indésirables qu'elles soient hématologiques (Aplasie, neutropénie...), Infectieuses (Immunodépression), rénales (IR), hépatiques (Cirrhose), cutanés (perte de cheveux), osseux (Ostéoporose...) ou endocriniens (Baisse du libido...).

2. Greffe des cellules souches [150, 151, 156]

L'auto-greffe des cellules souches est réalisée en adjonction à la chimiothérapie intensive surtout en cas de LNHB. En ce qui concerne les LNHT, la transplantation se fait chez les sujets jeunes. De nombreuses études ont confirmé l'amélioration de la durée de survie moyenne des malades transplantés par rapport à ceux qui ne l'ont pas.

L'allo-greffe des cellules souches est surtout pratiquée dans les stades avancés de LNHT. Les résultats étaient en faveur d'un risque de rechute plus faible par rapport à l'auto-greffe, mais aussi à une mortalité sans rechute plus élevée, ce qui compense le bénéfice de survie.

3. L'immunothérapie [156, 157]

Les recherches dans ce volet ont explosé pendant la dernière décennie. Selon Chione et Al, il existe 6 stratégies immuno-thérapeutiques contre les LNHT : l'allogreffe des CS, Les anticorps monoclonaux, les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire, les vaccins et la stimulation du système immunitaire via les molécules réceptrices de type péage, le transfert cellulaire adoptif de lymphocytes spécifiques de tumeurs et mécanismes supplémentaires.

- Concernant les Ac monoclonaux, trois anticorps, l'alemtuzumab, le brentuximab vedotin (BV) et le mogamulizumab, ont été approuvés par la Food and Drug Administration (FDA) pour le LNHT.
- L'alentizumab est un anti CD52, qui a montré de très bons résultats dans les LNHT matures périphériques à l'exception des LNHTNK. Avec une réponse de 36 à 90%, l'alentizumab est considéré comme traitement de première ligne des LTP. Malheureusement, les complications infectieuses graves limitent son utilisation.
- Le BV est un anti CD30, qui a montré une efficacité inéquivalente contre les LNHT anaplasiques CD30+, un peu moindre contre le LTAI et LNHT NOS. La neuropathie périphérique est son principal effet indésirable.
- Le mogamulizumab est un anti CCR4. Il a montré son efficacité surtout contre le LLT de l'adulte.
- Les inhibiteurs des points de contrôle immunitaire : Le nivolumab est un anti PD1 utilisé dans les cas réfractaires de LNHTNK. L'association Nivolumab+BV est en cours d'étude pour l'utiliser contre les cas réfractaires du LNHT périphériques et des LNHTT CD 30+.
- Les vaccins : ils n'ont été testés que pour les LNHT cutanés.
- Le transfert cellulaire adoptif de lymphocytes spécifiques de tumeurs :
 - L'antigène cytotoxique dirigé contre EBV (LNHT EBV+) : au cours d'expérience, il s'est montré fiable contre les LNHT EBV+.
 - CAR T : c'est un anticorps monoclonal qui peut être dirigé contre les récepteurs lymphoïdes. De nombreuses études précliniques et cliniques sont en cours et une d'entre elles a montré une efficacité du CART CD30 contre le LNHT anaplasique. L'effet indésirable majeur étant l'aplasie médullaire.

4. La chirurgie

Elle n'a pas de place spécifique dans le traitement des LNHT systémique. Son rôle se limite à l'exérèse d'une tumeur localisée avant ou après la chimiothérapie, et à la PEC des complications chirurgicales.

5. La radiothérapie [158]

C'est un traitement locorégional qui consiste à délivrer une dose de radiations ionisantes vers un volume tumoral défini. Deux types sont connus : la radiothérapie externe et la radiothérapie interne ou curiethérapie. Dans les LNHT agressifs, elle garde sa place en première ligne, pas autant quand il s'agit de formes indolentes.

- Dans les LT périphériques (LTA CD30+, LTAI, LLTA, LT NOS) : Dose : 30–40 Gy.
- Le LNHT anaplasique à grandes cellules : irradiation du site ganglionnaire envahi dans les stades I et II avec seulement trois à quatre cycles de chimiothérapie (la radiothérapie devenant une option à partir de six cycles de chimiothérapie).
- Autres types histologiques : irradiation du site ganglionnaire envahi, quel que soit le stade (I à IV) après six cycles de chimiothérapie.
- En cas de LNHNK/T, de type nasal : des doses de 50–65 Gy en cas de radiothérapie seule ou de 45–60 Gy en cas de chimiothérapie associée sont appliquées.
 - Stade I : radiothérapie seule ou chimio radiothérapie concomitante ou séquentielle.
 - Stades II et III : chimio radiothérapie concomitante ou séquentielle.
 - Stade IV : radiothérapie en consolidation à discuter au cas par cas (pas de critères prédictifs d'efficacité bien définis).
- LNHT cérébral : la radiothérapie est indiquée en première intention en cas de contre-indication à la chimiothérapie ou en rattrapage sauf en cas de réponse à une première ligne de chimiothérapie ≥ 12 mois et si le patient est éligible à une deuxième ligne de chimiothérapie.
 - Une dose de 23,4 Gy (1,8 Gy par séance) de type encéphale in toto (et oculaire si atteinte oculaire) est délivrée après chimiothérapie avec réponse complète.
 - Une dose de 23,4 Gy avec un boost jusqu'à 45 Gy est dispensée en cas de réponse incomplète
 - Une dose de 24–36 Gy avec un boost à 45 Gy est appliquée en cas de radiothérapie exclusive

6. Autres :

- Le traitement antiviral dans les LNHT EBV + et HTLV+.
- Le traitement prophylactique neuro méningé en cas de LNHT agressifs surtout chez l'enfant.
- Le régime sans gluten chez les patients atteints d'EATL.

B. Les indications [126, 159, 160]

Type de LT	Stades Localisés	Stades disséminés	Cas réfractaires
LT lymphoblastique	Même que LAL cité auparavant		
LT anaplasique	CHOP/ CHOEP +/- RT	CHOP/ CHOEP / ACVBP	CHOP + AlloGCS /VE / ICE/ DHAP
LTAI	CHOP /CHOEP +/- RT	CHOP/CHOEP+/- AutoGCS	ICE/DHAP +AlloGCS / romidepsin/ pralatrexate
LT/NK nasal	RT+CHOP / RT+DeVIC	SMILE + G-CSF +/- GCS	SMILE + GCS
LT intestinal	CHOP +/- RT	CHOP/ACVBP/ BEAM + AutoGCS	
LT NOS	CHOP/ CHOEP +/- RT	Alentizumab-CHOP +/- Auto GSC	CHOP intensifiée + AlloGCS / Pralatrexate / BV
Lymphome/ leucémie T de l'adulte	CHOP	VCAP-AMP-VECP + GCS/ IFN α / AZT ; mogamulizumab	Mogamulizumab- Chimio + AlloGCS
LT indolents	Abstention +/- RT ou chimiothérapie ; IFN-a/AZT contre les LT de l'adulte		

Tableau 24 : Stratégie thérapeutique selon le type de LT.

C. Evolution [161, 162] :

Les LNHT sont connus par leur pronostic sombre. L'évolution est conditionnée par le type de LNHT, le stade et la thérapeutique utilisée.

- La progression : Malgré les traitements utilisés, 24% des LNHT y sont réfractaires selon Broussais-Guillaumot et al. La survie médiane était de 14.7 +/- 7.0 mois.
- La rémission : la rémission complète est l'objectif principal de toute stratégie thérapeutique. Avec les avancées scientifiques dans ce volet, on voit augmentés des cas de RC de plus en plus. La RC est obtenue dans plus de 60% des cas des LNHT (64-69%). Celle-ci diffère selon les sous types histologiques avec un pourcentage de RC maximal dans les LNHT anaplasiques ALK+ (80%).
- La rechute : les cas avec un index pronostique élevé sont les plus accessibles aux rechutes. Les rechutes dans les LNHT sont de loin plus fréquentes, et la survie globale sans progression est significativement plus courte que celle des lymphomes B à grandes cellules. Les chimiothérapies et les molécules actuellement disponibles ne sont pas suffisantes pour un contrôle durable de la maladie. Les rechutes concernent souvent le SNC et les gonades.



CONCLUSION



Les lymphomes non hodgkiniens T sont un type rare de lymphomes, ne présentant que 10 à 15% des LNH. Ils sont souvent agressifs et diagnostiqués à un stade avancé.

Les LNHT sont souvent ganglionnaires (45-76%). Les sites extra ganglionnaires ne sont pas rares, avec une prédominance des lymphomes gastro intestinaux, ORL et thoraciques.

Le diagnostic est anatomopathologique avec étude morphologique et immunohistochimique des prélèvements. Le recours à la cytogénétique et/ou à la biologie moléculaire n'est réservé que pour les cas compliqués.

Dans notre étude, on a reporté les aspects épidémiologiques, cliniques et anatomopathologiques des cas de LNHT systémiques diagnostiqués au sein du laboratoire d'anatomopathologie de l'hôpital IBN SINA à Rabat entre la période du janvier 2013 au Juillet 2019.

Dans notre travail, le diagnostic est confirmé par étude immunohistochimique utilisant un large panel de marqueurs tumoraux disponible au laboratoire.

Nos résultats étaient concordants en majorité avec la littérature. L'âge moyen de nos patients était de 45 ans avec un sexe ratio de 1,16 H/F. Le signe clinique majeur était les ADP présents chez 44% des cas. 41% des cas avaient une localisation ganglionnaire contre 59% de localisation extra ganglionnaire dont 22% dans la sphère ORL. Le LNHT lymphoblastique (24%) était le type histologique le plus fréquent dans notre série, suivi du LNHT NOS (22%), du LNHT anaplasique à grandes cellules (20%) et du LNHT angio-immunoblastique (17%), Le LNHT/NK nasal et le LNHT intestinal représentaient 7% et 5% respectivement.

Le bilan d'extension est crucial pour la prédiction pronostique, ainsi que pour la prise en charge permettant le choix de la stratégie optimale pour chaque cas. Le bilan clinique, biologique et surtout radiologique a un rôle primordial dans ce sens.

Les stratégies thérapeutiques ont connu une révolution au cours des dernières années. Les recherches dans les volets de la chimiothérapie, l'immunothérapie et la radiothérapie ont permis un large choix entre les mains du clinicien. La chimiothérapie reste la pierre angulaire du traitement des LNHT.

L'évolution est souvent défavorable sauf pour les cas de LNHT anaplasique à grandes cellules ALK+, ou la chimiothérapie montre toute son efficacité.



REFERENCES

1. Mugnaini, E.N. and N. Ghosh, *Lymphoma*. Prim Care, 2016. **43**(4): p. 661-675.
2. Carlson, B.M., *Chapter 8 - The Lymphoid System and Immunity*, in *The Human Body*, B.M. Carlson, Editor. 2019, Academic Press. p. 209-239.
3. Martini, F.H., et al., *Visual essentials of anatomy & physiology*. 2012: Pearson Higher Ed.
4. Hoffbrand, A. and P. Moss, *Essential haematology. 6e druk*. 2011, Oxford: Blackwell Science.
5. Milićević, N.M. and J. Westermann, *Lymph Node Structure*. 2016.
6. Willard-Mack, C.L., *Normal structure, function, and histology of lymph nodes*. Toxicologic pathology, 2006. **34**(5): p. 409-424.
7. Qatarneh, S.M., et al., *Three-dimensional atlas of lymph node topography based on the visible human data set*. The Anatomical Record Part B: The New Anatomist: An Official Publication of the American Association of Anatomists, 2006. **289**(3): p. 98-111.
8. Robbins, K.T., et al., *Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. Archives of otolaryngology–head & neck surgery, 2002. **128**(7): p. 751-758.
9. Kirkineska, L., V. Perifanis, and T. Vasiliadis, *Functional hyposplenism*. Hippokratia, 2014. **18**(1): p. 7.
10. Connell, N.T., S.B. Shurin, and F. Schiffman, *The spleen and its disorders*, in *Hematology*. 2018, Elsevier. p. 2313-2327.
11. Chadburn, A. *The spleen: anatomy and anatomical function*. in *Seminars in hematology*. 2000. Elsevier.
12. Stanisce, L., et al., *Differential cellular composition of human palatine and pharyngeal tonsils*. Archives of oral biology, 2018. **96**: p. 80-86.

13. Brandtzaeg, P., *Immunobiology of the tonsils and adenoids*, in *Mucosal Immunology*. 2015, Elsevier. p. 1985-2016.
14. Cui, D., et al., *Atlas of histology: with functional and clinical correlations*. 2011: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.
15. Georges Delsol, T.A.S., Laurence Lamant, Janick Selves, Pierre Brousset *Classification histopathologique, immunologique, cytogénétique et moléculaire des lymphomes malins non hodgkiniens*. Éditions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, 1998.
16. Held, W., B. Jeevan-Raj, and M. Charmoy, *Transcriptional regulation of murine natural killer cell development, differentiation and maturation*. Cellular and molecular life sciences, 2018. **75**(18): p. 3371-3379.
17. Bruch, J.-F., et al., *Étude historique des lymphomes et de leurs classifications*. Revue Francophone des Laboratoires, 2014. **2014**(458): p. 59-65.
18. Jiang, M., N.N. Bennani, and A.L. Feldman, *Lymphoma classification update: T-cell lymphomas, Hodgkin lymphomas, and histiocytic/dendritic cell neoplasms*. Expert review of hematology, 2017. **10**(3): p. 239-249.
19. Campo, E., et al., *The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2011. **117**(19): p. 5019-5032.
20. Swerdlow, S.H., et al., *The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms*. Blood, 2016. **127**(20): p. 2375-2390.
21. Globocan 2018, Maroc: <file:///D:/these%20nn/504-morocco-fact-sheets.pdf>.
22. Non-hodgkinien lymphoma, SEER Cancer Statistics Review (CSR) 2008-2017 ; https://seer.cancer.gov/csr/1975_2017/results_merged/sect_19_nhl.pdf.

23. Perry, A.M., et al., *Relative frequency of non-Hodgkin lymphoma subtypes in selected centres in North Africa, the middle east and India: a review of 971 cases*. British Journal of Haematology, 2016. **172**(5): p. 699-708.
24. Perry, A.M., et al., *Non-Hodgkin lymphoma in the developing world: review of 4539 cases from the International Non-Hodgkin Lymphoma Classification Project*. Haematologica, 2016. **101**(10): p. 1244-1250.
25. Mme. Idrissi Serhrouchni Karima ; *les aspects anatomo-pathologiques des lymphomes non hodgkiniens (A propos de 264 cas)*. Faculté de médecine et de pharmacie de Fès (2011).
26. Wong, O., et al., *A hospital-based case-control study of non-Hodgkin lymphoid neoplasms in Shanghai: analysis of environmental and occupational risk factors by subtypes of the WHO classification*. Chemico-biological interactions, 2010. **184**(1-2): p. 129-146.
27. Altieri, A., J.L. Bermejo, and K. Hemminki, *Familial risk for non-Hodgkin lymphoma and other lymphoproliferative malignancies by histopathologic subtype: the Swedish Family-Cancer Database*. Blood, 2005. **106**(2): p. 668-672.
28. Morton, L.M., et al., *Etiologic heterogeneity among non-Hodgkin lymphoma subtypes: the InterLymph non-Hodgkin lymphoma subtypes project*. Journal of the National Cancer Institute Monographs, 2014. **2014**(48): p. 130-144.
29. Phan, A., R. Veldman, and M.J. Lechowicz, *T-cell lymphoma epidemiology: the known and unknown*. Current hematologic malignancy reports, 2016. **11**(6): p. 492-503.
30. *Global HIV & AIDS statistics — 2019 fact sheet* ; [https:// www.unaids.org/en/resources/fact-sheet](https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet). 2019.
31. Mahale, P., et al., *Cancer risk in older persons living with human immunodeficiency virus infection in the United States*. Clinical Infectious Diseases, 2018. **67**(1): p. 50-57.
32. Amiel, C., *Le virus Epstein-Barr (EBV): physiopathogénèse et diagnostic*. Revue Francophone des Laboratoires, 2013. **2013**(456): p. 47-55.

33. Kanavaros, P. and P. Gaulard, *Virus epstein-barr et lymphomes T/NK: intérêt physiopathologique et pratique*. Revue Française des Laboratoires, 2001. **2001**(337): p. 65-72.
34. Huang, J., et al., *Sequential development of diffuse large B-cell lymphoma in a patient with angioimmunoblastic T-cell lymphoma*. Diagnostic cytopathology, 2012. **40**(4): p. 346-351.
35. Zhou, Y., et al., *Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: histological progression associates with EBV and HHV6B viral load*. British journal of haematology, 2007. **138**(1): p. 44-53.
36. Li, X., et al., *Clinicopathologic, immunophenotypic, and EBER in situ hybridization study of extranodal natural killer/T-cell lymphoma, nasal type in multi-ethnic groups*. Clinical Laboratory, 2014. **60**(3): p. 419-425.
37. Trimeche, M., et al. *Prévalence du virus d'Epstein-Barr dans les lymphomes non hodgkiniens dans la région du Centre Tunisien*. in *Annales de Pathologie*. 2005. Elsevier.
38. P. Pierre Aubry, D.B.-A.G., *Infections par HTLV-1, Actualités 2017*: <http://medecinetropicale.free.fr/cours/htlv1.pdf>. 2017.
39. Valensi, F., *Leucémie/lymphome T de l'adulte HTLV-1+*. Revue Francaise des Laboratoires, 2004. **2004**(360): p. 45-50.
40. Silvestri, F. and M. Baccarani, *Hepatitis C virus-related lymphomas*. British journal of haematology, 1997. **99**(3): p. 475-480.
41. De Rosa, G., et al., *High prevalence of hepatitis C virus infection in patients with B-cell lymphoproliferative disorders in Italy*. American journal of hematology, 1997. **55**(2): p. 77-82.
42. Zuckerman, E., et al., *Hepatitis C virus infection in patients with B-cell non-Hodgkin lymphoma*. Annals of Internal Medicine, 1997. **127**(6): p. 423-428.
43. Musset, L., et al., *Characterization of cryoglobulins by immunoblotting*. Clinical Chemistry, 1992. **38**(6): p. 798-802.

44. Abramson, J.S., *Non-Hodgkin Lymphomas*, in *Abeloff's Clinical Oncology*. 2020, Elsevier. p. 1926-1947. e5.
45. Greer, J.P., et al., *Wintrobe's clinical hematology*. 2018: Lippincott Williams & Wilkins.
46. Elshiekh, M. and K.N. Naresh, *Lymphoproliferative disorders and lymphoreticular malignancies in the setting of immunodeficiency*. *Diagnostic Histopathology*, 2018. **24**(7): p. 246-256.
47. Baecklund, E., et al. *Lymphoma development in patients with autoimmune and inflammatory disorders—what are the driving forces?* in *Seminars in cancer biology*. 2014. Elsevier.
48. Smedby, K.E., et al., *Autoimmune and inflammatory disorders and risk of malignant lymphomas—an update*. *Journal of internal medicine*, 2008. **264**(6): p. 514-527.
49. Schinasi, L. and M.E. Leon, *Non-Hodgkin lymphoma and occupational exposure to agricultural pesticide chemical groups and active ingredients: a systematic review and meta-analysis*. *International journal of environmental research and public health*, 2014. **11**(4): p. 4449-4527.
50. Zhang, L., et al., *Exposure to glyphosate-based herbicides and risk for non-Hodgkin lymphoma: a meta-analysis and supporting evidence*. *Mutation Research/Reviews in Mutation Research*, 2019. **781**: p. 186-206.
51. MASSARDIER-PILONCHERY, B.C.e.A., *Actualité sur les facteurs de risque professionnels des lymphomes malins non hodgkiniens* Université Lyon 1 - UMRESTTE - Lyon., 2009.
52. Steinmaus, C., et al., *Meta-analysis of benzene exposure and non-Hodgkin lymphoma: biases could mask an important association*. *Occupational and environmental medicine*, 2008. **65**(6): p. 371-378.
53. Wang, R., et al., *Occupational exposure to solvents and risk of non-Hodgkin lymphoma in Connecticut women*. *American journal of epidemiology*, 2009. **169**(2): p. 176-185.
54. Davis, S., *Nutritional factors and the development of non-Hodgkin's lymphoma: a review of the evidence*. *Cancer research*, 1992. **52**(19 Supplement): p. 5492s-5495s.

55. Morton, L.M., et al., *Alcohol consumption and risk of non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis*. The lancet oncology, 2005. **6**(7): p. 469-476.
56. Skrabek, P., D. Turner, and M. Seftel, *Epidemiology of non-Hodgkin lymphoma*. Transfusion and Apheresis Science, 2013. **49**(2): p. 133-138.
57. Foss, F., M. Ahearne, and C. Fox, *Fast Facts: Peripheral T-cell Lymphoma: Unraveling the complexities of diagnosis and management*. 2019.
58. Mani, R., et al. *Lymphomes T/NK du nasopharynx*. in *Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale*. 2006. Elsevier.
59. Mestiri, S., et al. *Les lymphomes T des fosses nasales et des sinus*. in *Annales d'Otolaryngologie et de Chirurgie Cervico-faciale*. 2008. Elsevier.
60. Nafil, H., I. Tazi, and L. Mahmal, *Tuméfaction jugale révélant une leucémie aiguë lymphoblastique*. Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale, 2011. **112**(6): p. 379-381.
61. Tang, X.-F., et al., *Intestinal T-cell and NK/T-cell lymphomas: A clinicopathological study of 27 Chinese patients*. Annals of Diagnostic Pathology, 2018. **37**: p. 107-117.
62. Vaidya, R., et al., *Bowel perforation in intestinal lymphoma: incidence and clinical features*. Annals of oncology, 2013. **24**(9): p. 2439-2443.
63. Zhang, X.-y., et al., *Primary pulmonary lymphoma: a retrospective analysis of 27 cases in a single tertiary hospital*. The American journal of the medical sciences, 2019. **357**(4): p. 316-322.
64. Moussa, N.B., et al., *Diagnostic des lymphomes médiastinaux: à propos de 19 cas*. Revue des Maladies Respiratoires, 2015. **32**: p. A110.
65. Brousse, C., E. Baumelou, and P. Morel, *Lymphomes osseux primitifs: étude prospective de 28 cas*. Revue du rhumatisme, 2000. **67**(8): p. 627-633.

66. Tiafumu, A., et al., *Une pancréatite aiguë grave faisant découvrir un lymphome osseux primitif*. Journal Européen des Urgences et de Réanimation, 2020.
67. Hissane, E.M., et al., *Un cas atypique de lymphome malin non hodgkinien primitif du corps utérin*. Imagerie de la Femme, 2012. **22**(3): p. 148-151.
68. Ivaldi, C., et al. *Two cases of lymphoma in an implant capsule: A difficult diagnosis, an unknown pathology*. in *Annales de chirurgie plastique et esthétique*. 2013.
69. Jousserand, G., et al., *Polyradiculopathie révélant un lymphome T associé à une entéropathie au cours de la maladie cœliaque*. Revue Neurologique, 2009. **165**(1): p. 89-91.
70. Rahmani, M., et al., *Lymphome T révélé par une mononeuropathie multiple: étude d'un cas avec revue de la littérature*. Revue Neurologique, 2007. **163**(4): p. 462-470.
71. Pagès, M., et al., *Lymphomes malins non Hodgkiniens du système nerveux périphérique: Corrélations anatomo-cliniques dans 10 observations*. Revue Neurologique, 2005. **161**(8-9): p. 823-828.
72. Grignano, E., et al., *Manifestations auto-immunes et inflammatoires des hémopathies lymphoïdes*. La Revue de Médecine Interne, 2017. **38**(6): p. 374-382.
73. Madariaga, V., et al., *762 Un cas de lymphome angio-immunoblastique T et atteinte chorio-rétinienne*. Journal Français d'Ophtalmologie, 2008. **31**: p. 227.
74. Okuno, S.H., et al., *Primary renal non-Hodgkin's lymphoma. An unusual extranodal site*. Cancer, 1995. **75**(9): p. 2258-2261.
75. Arora, N., M.T. Manipadam, and S. Nair, *Frequency and distribution of lymphoma types in a tertiary care hospital in South India: analysis of 5115 cases using the World Health Organization 2008 classification and comparison with world literature*. Leukemia & lymphoma, 2013. **54**(5): p. 1004-1011.
76. Armitage, J.O., et al., *Non-hodgkin lymphoma*. The Lancet, 2017. **390**(10091): p. 298-310.

77. Schmitz, N., et al., *Treatment and prognosis of mature T-cell and NK-cell lymphoma: an analysis of patients with T-cell lymphoma treated in studies of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2010. **116**(18): p. 3418-3425.
78. Yang, Q.-P., et al., *Subtype distribution of lymphomas in Southwest China: analysis of 6,382 cases using WHO classification in a single institution*. Diagnostic pathology, 2011. **6**(1): p. 1-7.
79. Chauveau, B., et al. *Maladie de Castleman localisée avec prolifération lymphoblastique T indolente*. in *Annales de Pathologie*. 2019. Elsevier.
80. You, M.J., L.J. Medeiros, and E.D. Hsi, *T-lymphoblastic leukemia/lymphoma*. American journal of clinical pathology, 2015. **144**(3): p. 411-422.
81. Kato, H., et al., *Immunophenotypic analysis of adult patients with T-cell lymphoblastic lymphoma treated with hyper-CVAD*. Hematology, 2018. **23**(2): p. 83-88.
82. Cortelazzo, S., et al., *Lymphoblastic lymphoma*. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 2017. **113**: p. 304-317.
83. Khurana, S., et al., *Primary cutaneous T-cell lymphoblastic lymphoma: case report and literature review*. Case reports in hematology, 2019. **2019**.
84. Yu, B., et al., *Clinicopathologic study of 128 cases of T-lymphoblastic lymphoma/leukemia*. Zhonghua bing li xue za zhi= Chinese journal of pathology, 2010. **39**(7): p. 452-457.
85. Choi, J.K., *Precursor Lymphoid Neoplasms*, in *Hematopathology*. 2018, Elsevier. p. 467-480. e1.
86. Sekimizu, M., et al., *Chromosome abnormalities in advanced stage T-cell lymphoblastic lymphoma of children and adolescents: a report from Japanese Paediatric Leukaemia/Lymphoma Study Group (JPLSG) and review of the literature*. British journal of haematology, 2011. **154**(5): p. 612-617.

87. Callens, C., et al., *Clinical impact of NOTCH1 and/or FBXW7 mutations, FLASH deletion, and TCR status in pediatric T-cell lymphoblastic lymphoma*. Journal of clinical oncology, 2012. **30**(16): p. 1966-1973.
88. Lepretre, S., et al., *Adult T-type lymphoblastic lymphoma: treatment advances and prognostic indicators*. Experimental Hematology, 2017. **51**: p. 7-16.
89. Murthy, G.S.G., et al., *Systemic anaplastic lymphoma kinase-positive anaplastic large cell lymphoma: a population-based analysis of incidence and survival*. Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia, 2017. **17**(4): p. 201-206.
90. De Angelis, F., et al., *Atypical presentation of anaplastic large T-cell lymphoma mimicking an articular relapse of rheumatoid arthritis in a patient treated with etanercept. A case report and literature review*. Leukemia research, 2012. **36**(9): p. e199.
91. Naeim, F., et al., *Chapter 53 - Anaplastic Large Cell Lymphomas*, in *Atlas of Hematopathology (Second Edition)*, F. Naeim, et al., Editors. 2018, Academic Press. p. 757-770.
92. Irshaid, L. and M.L. Xu, *ALCL by any other name: the many facets of anaplastic large cell lymphoma*. Pathology, 2020. **52**(1): p. 100-110.
93. Leventaki, V., S. Bhattacharyya, and M.S. Lim. *Pathology and genetics of anaplastic large cell lymphoma*. in *Seminars in Diagnostic Pathology*. 2020. Elsevier.
94. Sulik, M., et al., *Diagnostic difficulties in ALK+ anaplastic large T-cell lymphoma in children*. Polish Annals of Medicine, 2010. **17**(1): p. 84-90.
95. Lapthanasupkul, P., et al., *Anaplastic large cell lymphoma of the palate: A case report*. Journal of Stomatology, Oral and Maxillofacial Surgery, 2019. **120**(2): p. 172-175.
96. Luchtel, R.A., et al., *Recurrent MSC E116K mutations in ALK-negative anaplastic large cell lymphoma*. Blood, The Journal of the American Society of Hematology, 2019. **133**(26): p. 2776-2789.

97. Marra, A., et al., *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma: a comprehensive review*. Cancer Treatment Reviews, 2020. **84**: p. 101963.
98. Milito, C.B., et al., *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma in the post-mastectomy setting: Clinical and therapeutic implications*. Human Pathology: Case Reports, 2019. **18**: p. 200340.
99. Kaartinen, I., et al., *Breast implant-associated anaplastic large cell lymphoma—From diagnosis to treatment*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2017. **43**(8): p. 1385-1392.
100. Haverkos, B.M., et al., *Extranodal NK/T cell lymphoma, nasal type (ENKTL-NT): an update on epidemiology, clinical presentation, and natural history in North American and European cases*. Current hematologic malignancy reports, 2016. **11**(6): p. 514-527.
101. Thawani, R., et al., *Two Cases of NK/T Cell Lymphoma Presenting as Chronic Rhinosinusitis*. Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion, 2017. **33**(1): p. 148-150.
102. Bouayad, N., et al., *Lymphome T/NK nasal: à propos de deux cas rares*. The Pan African Medical Journal, 2018. **30**.
103. Amri, G.E., M. Zalagh, and F. Benariba, *Un lymphome T/NK extra-ganglionnaire de type nasal se présentant comme une cellulite orbitaire*. The Pan African Medical Journal, 2018. **31**.
104. Pillai, V., et al., *Mature T-and NK-cell non-Hodgkin lymphoma in children and young adolescents*. British Journal of Haematology, 2016. **173**(4): p. 573-581.
105. Tababi, S., et al., *Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type: report of 15 cases*. European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases, 2012. **129**(3): p. 141-147.
106. Yamaguchi, M., M. Oguchi, and R. Suzuki, *Extranodal NK/T-cell lymphoma: updates in biology and management strategies*. Best Practice & Research Clinical Haematology, 2018. **31**(3): p. 315-321.
107. Hong, H., et al., *Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: a prognostic model from a retrospective study*. Leukemia & Lymphoma, 2018. **59**(12): p. 2911-2916.

108. Han, P., et al., *Angioimmunoblastic T-cell lymphoma mimicking drug fever and infectious etiology after a thyroidectomy: A case report*. Medicine, 2019. **98**(34).
109. Lemonnier, F. and T.W. Mak, *Angioimmunoblastic T-cell lymphoma: more than a disease of T follicular helper cells*. The Journal of Pathology, 2017. **242**(4): p. 387-390.
110. Timmins, M.A., S.D. Wagner, and M.J. Ahearne, *The new biology of PTCL-NOS and AITL: current status and future clinical impact*. British Journal of Haematology, 2020. **189**(1): p. 54-66.
111. Yabe, M., et al., *Angioimmunoblastic T-cell lymphoma*, in *T-Cell and NK-Cell Lymphomas*. 2019, Springer. p. 99-126.
112. Fujisawa, M., S. Chiba, and M. Sakata-Yanagimoto, *Recent progress in the understanding of angioimmunoblastic T-cell lymphoma*. Journal of clinical and experimental hematopathology, 2017. **57**(3): p. 109-119.
113. Fukumoto, K., et al., *Review of the biologic and clinical significance of genetic mutations in angioimmunoblastic T-cell lymphoma*. Cancer science, 2018. **109**(3): p. 490-496.
114. Chander, U., R.J. Leeman-Neill, and G. Bhagat, *Pathogenesis of enteropathy-associated T cell lymphoma*. Current Hematologic Malignancy Reports, 2018. **13**(4): p. 308-317.
115. Moffitt, A.B., et al., *Enteropathy-associated T cell lymphoma subtypes are characterized by loss of function of SETD2*. Journal of Experimental Medicine, 2017. **214**(5): p. 1371-1386.
116. Jassim, S.H. and L.B. Smith, *New/Revised Entities in Gastrointestinal Lymphoproliferative Disorders*. Surgical pathology clinics, 2019. **12**(3): p. 733-743.
117. Naeim, F., et al., *Chapter 49 - Gastrointestinal-associated T-cell Lymphomas*, in *Atlas of Hematopathology (Second Edition)*, F. Naeim, et al., Editors. 2018, Academic Press. p. 717-723.
118. Choi, S.M. and D.P. O'Malley, *Diagnostically relevant updates to the 2017 WHO classification of lymphoid neoplasms*. Annals of diagnostic pathology, 2018. **37**: p. 67-74.

119. Payá, L.C., et al., *Intestinal perforation secondary to T-enteric lymphoma in a patient without celiac disease*. Gastroenterologia y hepatologia, 2016. **39**(5): p. 331.
120. Weindorf, S.C., L.B. Smith, and S.R. Owens, *Update on gastrointestinal lymphomas*. Archives of Pathology & Laboratory Medicine, 2018. **142**(11): p. 1347-1351.
121. Oluwasanjo, A., et al., *Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS)*, in *T-Cell and NK-Cell Lymphomas*. 2019, Springer. p. 83-98.
122. Federico, M., et al., *Peripheral T cell lymphoma, not otherwise specified (PTCL-NOS). A new prognostic model developed by the International T cell Project Network*. British journal of haematology, 2018. **181**(6): p. 760-769.
123. Kawamoto, K., et al., *Comparison of clinicopathological characteristics between T-cell prolymphocytic leukemia and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified*. European journal of haematology, 2017. **98**(5): p. 459-466.
124. Naeim, F., et al., *Peripheral T-cell Lymphoma, Not Otherwise Specified*. 2018. p. 771-775.
125. Savage, K.J., et al., *Peripheral T-cell lymphoma—not otherwise specified*. Critical reviews in oncology/hematology, 2011. **79**(3): p. 321-329.
126. Al-Zahrani, M. and K.J. Savage, *Peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: a review of current disease understanding and therapeutic approaches*. Hematology/Oncology Clinics, 2017. **31**(2): p. 189-207.
127. Sud, A. and C. Dearden, *T-cell prolymphocytic leukemia*. Hematology/Oncology Clinics, 2017. **31**(2): p. 273-283.
128. Cross, M. and C. Dearden, *B and T cell prolymphocytic leukaemia*. Best Practice & Research Clinical Haematology, 2019. **32**(3): p. 217-228.
129. Munakata, W. and K. Tobinai, *Adult T-cell leukemia-lymphoma*, in *T-Cell and NK-Cell Lymphomas*. 2019, Springer. p. 145-161.

130. Cook, L.B., et al., *Revised adult T-cell leukemia-lymphoma international consensus meeting report*. Journal of Clinical Oncology, 2019. **37**(8): p. 677.
131. Mehta-Shah, N., L. Ratner, and S.M. Horwitz, *Adult T-cell leukemia/lymphoma*. Journal of oncology practice, 2017. **13**(8): p. 487-492.
132. Yabe, M., R.N. Miranda, and L.J. Medeiros, *Hepatosplenic T-cell Lymphoma: a review of clinicopathologic features, pathogenesis, and prognostic factors*. Human pathology, 2018. **74**: p. 5-16.
133. Gowda, L. and F. Foss, *Hepatosplenic T-Cell Lymphomas*, in *T-Cell and NK-Cell Lymphomas*. 2019, Springer. p. 185-193.
134. Drouet, F., et al., *Lymphomes malins non hodgkiniens*. Cancer/Radiothérapie, 2010. **14**: p. S210-S229.
135. *Indice de performance status OMS ; <https://www.lymphoma-care.fr/boite-a-outils/indice-de-performance-status-oms/>*.
136. Cheson, B.D., *Staging and evaluation of the patient with lymphoma*. Hematology/oncology clinics of North America, 2008. **22**(5): p. 825-837.
137. Johnson, S.A., et al., *Imaging for staging and response assessment in lymphoma*. Radiology, 2015. **276**(2): p. 323-338.
138. Dupas, B., et al., *Bilan d'extension et suivi dans le traitement des lymphomes*. Journal de Radiologie diagnostique et interventionnelle, 2013. **94**(2): p. 150-163.
139. Albano, D., et al., *Whole-body magnetic resonance imaging (WB-MRI) in lymphoma: State of the art*. Hematological Oncology, 2020. **38**(1): p. 12-21.
140. Guan, P., et al., *Extranodal NK/T-cell lymphoma in adolescents: imaging findings of a consecutive 7-year case series*. Journal of International Medical Research, 2019. **47**(3): p. 1210-1220.

141. Tilly, H., *Facteurs pronostiques des lymphomes malins non hodgkiniens*. Bulletin du cancer. Radiothérapie, 1996. **83**(4): p. 254-257.
142. Bellil, S., et al., *Résultats thérapeutiques et facteurs pronostiques des lymphomes non hodgkiniens de l'amygdale*. Cancer/Radiothérapie, 2012. **5**(16): p. 573-574.
143. Cuenca, X., A. Xhaard, and N. Mounier, *Facteurs pronostiques dans les lymphomes non hodgkiniens et les lymphomes de Hodgkin*. Bulletin du cancer, 2009. **96**(4): p. 461-473.
144. Ouraini, S., I. Nakkabi, and F. Benariba, *Lymphome malin non hodgkinien du cavum: protocoles thérapeutiques et facteurs pronostiques*. Pan African Medical Journal, 2015. **22**(1).
145. Piccaluga, P.P., et al., *Prognostic markers in peripheral T-cell lymphoma*. Current hematologic malignancy reports, 2010. **5**(4): p. 222-228.
146. Savage, K.J., et al., *ALK⁻ anaplastic large-cell lymphoma is clinically and immunophenotypically different from both ALK⁺ ALCL and peripheral T-cell lymphoma, not otherwise specified: report from the International Peripheral T-Cell Lymphoma Project*. Blood, 2008. **111**(12): p. 5496-5504.
147. Gallamini, A., et al., *Peripheral T-cell lymphoma unspecified (PTCL-U): a new prognostic model from a retrospective multicentric clinical study*. Blood, 2004. **103**(7): p. 2474-2479.
148. Went, P., et al., *Marker expression in peripheral T-cell lymphoma: a proposed clinical-pathologic prognostic score*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(16): p. 2472-2479.
149. Suzuki, R., et al., *Prognostic factors for mature natural killer (NK) cell neoplasms: aggressive NK cell leukemia and extranodal NK cell lymphoma, nasal type*. Annals of Oncology, 2010. **21**(5): p. 1032-1040.
150. Brice, P. and C. Thieblemont, *Actualités thérapeutiques dans les lymphomes*. 2013: Springer Science & Business Media.
151. Calop, J., et al., *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 2012: Elsevier Health Sciences.

152. Kluin-Nelemans, H.C., et al., *Intensified alemtuzumab–CHOP therapy for peripheral T-cell lymphoma*. *Annals of Oncology*, 2011. **22**(7): p. 1595-1600.
153. Wilcox, R.A., *Optimising initial treatment for peripheral T-cell lymphoma: a tough nut to CHOP*. *The Lancet Haematology*, 5(5), e182-e183, 2018.
154. Gleeson, M., et al., *CHOP versus GEM-P in previously untreated patients with peripheral T-cell lymphoma (CHEMO-T): a phase 2, multicentre, randomised, open-label trial*. *The Lancet Haematology*, 2018. **5**(5): p. e190-e200.
155. Lunning, M.A. and S. Horwitz, *Treatment of Peripheral T-cell Lymphoma: Are We Data Driven or Driving the Data?* *Current Treatment Options in Oncology*, 2013. **14**(2): p. 212-223.
156. Hoffman, R., et al., *Hematology: basic principles and practice*. 2013: Elsevier Health Sciences.
157. Ghione, P., et al., *Novel immunotherapies for T cell lymphoma and leukemia*. *Current hematologic malignancy reports*, 2018. **13**(6): p. 494-506.
158. Gastaud, L., et al., *Place de la radiothérapie dans la prise en charge des lymphomes malins non hodgkiniens*. *Cancer/Radiothérapie*, 2016. **20**(3): p. 236-247.
159. Querfeld, C., J. Zain, and S.T. Rosen, *T-Cell and NK-Cell Lymphomas*. 2019: Springer.
160. Shroff, S. and K.A. Ganapathi, *Enteropathy associated T-cell lymphoma: a review of diagnostic findings and therapeutic strategies*. *Diagnostic Histopathology*, 2014. **20**(4): p. 151-155.
161. Broussais-Guillaumot, F., et al., *Peripheral T-cell lymphomas: analysis of histology, staging and response to treatment of 208 cases at a single institution*. *Leukemia & lymphoma*, 2013. **54**(11): p. 2392-2398.
162. Yi, S., et al., *The significance of bone marrow involvement in aggressive lymphomas: A retrospective comparison of clinical outcomes between peripheral T cell lymphoma and diffuse large B cell lymphoma in china*. *Acta haematologica*, 2010. **124**(4): p. 239-244.



CAS N°:	ANNEE	NOM	SEXE	AGE	N° D'ENTREE	N° D'EXAMEN IH	N° D'EXAMEN AP	SERVICE
1	2013	M. Z	F	74	2484/13	13 IH 289	13/4369	MED C
2		CH.F	M	31	7937/13	13 IH 247	13/3605	UMH
3		D.MED	M	27	8461/13	13 IH 263	13/3855	MED A
4		M.A	M	27	2048/13	13 IH 86	13/1025	MED A
5	2014	A.S	F	26	3321/14	14 IH 239	14/2450	MED A
6		B.F	F	56	1974/14	14 IH175	14/1708	MED A
7		A.F	F	52	2270 P14	14 IH 727	14/8258	MED C
8		EL.B	M	44	1822R	14 IH 332	14/4097	MED A
9		O.Z	M	xxxxxx x	xxxxxxxxxx	14 IH 750	14/7853	PNO
10		H.N	F	53	595S14/14	14 IH 741	14/8512	MED B
11	2015	T.F	F	70	985R/15	15 IH 116	15/1710	RADIO
12		K.L	F	30	6185/15	15 IH 232	15/3928	MED A
13		B.S	H	32	6557/15/15	15 IH 199	3393 P 15	MED A
14		Q.S	M	25	16593/15	15 IH 492	15/7180	PNO
15	2016	L.B	M	23	9902/16	16 IH 549	16/6296	URG
16		E.S	F	43	94378/16	16 IH 803	16/ 9814	RADIO
17		S.T	F	76	20991/16	16 IH 163	03157 / 16 (EXT)	EXT
						16 IH 179	16/2270	
18		B.N	M	xxx	xxxxx	16 IH 745	16/9144	xxxxxxxxxx
19		O.A	M	46	9724/16	16 IH 543	16/ 6097	MED A
20		EL.A	M	41	xxxx	16 IH 748	16/1244(/1247)	xxxxxxxxxx
21		I.I	F	18	5516/16	16 IH 240	16/ 3434	MED A
22		EL.Y	M	64	14207/16	16 IH 775	16P7534-38	UCV
23	2017	B.A	M	59	xxxx	17 IH 444	17 / 4959	EXT
24		B.O	M	52	7536/17	17 IH 390	17 / 4392	MED A
						17 IH 388	17/ 4263	
25		M.D	M	xxx	xxxxx	17 IH 156	17/ 1456	EXT
26		Z.N	F	63	13579/17	17 IH 716	17/ 9412	MED A
27		R.D	F	59	67999/17	17 IH 378	17/ 4124	RADIO
28		S.KH	F	67	xxxx	17 IH 783	17/10071	MED A
29		Y.L	M	77	xxxx	17 IH 473	17/ 5033	MED A
30		GH.M	F	xxx	62752/17	17 IH 392	17/ 4358	EXT
31		F.B	F	55	1520 M /17	17 IH 644	17/ 7480	MED A
32	2018	D.K	M	72	8060 R 18	18 IH 955	18/8412	CHIR.TH
33		A.F	F	18	2145/18	18 IH 727	18/ 6526	MED A
						18 IH 722	18/ 7379	
34		EL.M	F	26	xxxx	18 IH 353	18/3602	xxxxxxxxxx
35		EL.S	M	19	xxxx	18 IH 53	18/576	MED A
36		EL.ELM	M	34	527/18	18 IH 61	18/558	MED A
37		B.KH	F	xxx	123781/P/18	18 IH 411	18/3358	MED A
38		CH.Z	F	50	36828/P/18	18 IH 630	18/5926	EXT
39	2019	EL.B	M	34	xxxx	19 IH 152	19/1515	MED A
40		A.Z	M	34	00320823/19	19 IH 256	19/2856	UMH
41		N.H	M	46	19262/P/19	19 IH 377	19/4643	MED A

CAS N° :	RENSEIGNEMENTS CLINIQUES ET PARACLINIQUES
1	ATCD : LT anaplasique cutané et osseux dg 2 mois avant ; 2 sem ; ictère ; RX : masse de la tete du pancréas
2	Tabagisme chronique, admis pr OMI bilatérales + AEG ; AngioTDM TA : néphromégalie bilatérale avec multiples kystes + nodules, multiples ADP TAP, Tassement suspect de L5
3	Sd anémique mal toléré + épistaxis /GB : 15100, L : 12560 / Hb :4,3, VGM :79 / PQ : 58 000 /réticulocytes : 4640
4	AEG + Sd hémorragique / pancytopenie : GB : 2300, PNN : 69% /Hb : 3,1, VGM : 79 / Pq : 25000/ Frottis : blastes à 5%
5	AEG + AMG de 30 kg en 1 ans, poly arthralgies d'allure mécanique. Hyper éosinophilie et sérologies (-)
6	Sd oedemato-ascitique + poly ADP superficielles et profondes + hyper éosinophilie
7	Polys ADP fébriles+ hématémèse + rectorragies ; RX : magmas d'ADP profonds, FOGD normale
8	ATCDS 0 ; poly ADP périphériques et iliaques bilatérales, biopsie prec -, L : 1000/mm, Sd inflammatoire
9	AEG, masse
10	Ictère cholestatique, multiples ADP sus claviculaires superficielles et profondes
11	Tumeur grêlique
12	ATCDS : uvéite ant+ œdème papillaire, tumeur du cavum : LT
13	Cannabisme 8 ans, ulcération nasale dte depuis 6 mois et lésion creusante du palais / Anapath précédente : infiltrat inflammatoire, vascularite des vx variés, plages de nécrose
14	Dyspnée A, Sd cave sup ; Tamponnade ; masse du médiastin antérieur
15	Tumeur médiastinale
16	Suivie pour un LT stabilisé sous chimio, masse hépatique sur la TDM / PQ : 580 000, TP : 68 %
17	Poly ADP cervicales ; goitre multinodulaire ; hypertrophie amygdalienne
	Bilan d'extension
18	ADP sous mentonnière isolée
19	Rhinopharyngites fétides récurrentes, Wegener (-), ANCA (-), AAN (-) et BK (-)
20	xxxxxxxx
21	Lésions ulcéro nécrotiques du palais
22	Péritonite sur perforation grêlique a 1,2 m de la 1ère anse
23	Poly ADP cervicales et inguinales + AEG
24	Tabagisme chronique, HSMG et poly ADP ; RX (nodule pulmoaire du lobe sup G, micronodules épaix, adénomégalias médiastinales, axillaires et sus claviculaires) ; Pancytopenie (GB:2100, Hb: 4, PQ?)
25	Masse du cavum
26	Poly ADP cervicales bilatérales + hypertrophie du cavum et amygdales
27	Suivie pour lymphome T qui fait apparaitre de nouvelles ADP sur la TDM
28	xxxxxxxx
29	ADP cervicales
30	Masse sus claviculaire, TDM : aspect d'un lymphomatose cervico médiastinale
31	ATCDS 0; Poly ADP +AEG + fièvre intermittente
32	ATCDS 0, Poly ADP cervicales et axillaires + HSMG+ Pancytopenie
33	Tumeur amygdalienne
34	Tumeur maxillaire et palatine étendue à l'oropharynx en faveur d'un LT NOS sur la biopsie osseuse
35	Poly ADP
36	IRA sur Sd de lyse tumorale + Poly ADP diffuses+ Hyperleucocytose à 32 000
37	Poly ADP
38	Masse pulmonaire
39	Poly ADP périphériques
40	ATCD D'un lymphome T cutané depuis 2015, ADP inguinale + sepsis à PDD indéterminée
41	Poly ADP cervicales, axillaires et inguinales, toutes bilatérales

CAS N°:	PRELEVEMENT	ETUDE MORPHOLOGIQUE	
		MACROSCOPIE	MICROSCOPIE
1	Biopsie sur masse pancréatique	Carotte biopsique de 0,4 cm de longueur	Processus tumoral malin peu différencié
2	Biopsie GG	1 fragment mesurant 3x2,8 cm	Métastase ganglionnaire d'un carcinome peu différencié
3	BOM	Carotte biopsique de 12 mm	Infiltration médullaire par un processus tumoral évoquant un lymphome malin à petites cellules
4	BOM	Carotte biopsique de 13 mm	Infiltration médullaire lymphomateuse massive diffuse (c de taille moyenne, rapport NC élevé, noyau irrégulier à chromatine fine avec des figures de mitoses ++)
5	ADP axillaire	GG de 2,5x 2x 0,8 cm coupé en 2	Aspect morphologique d'un LT angio-immunoblastique
6	Biopsie d'un ADP sous claviculaire	Xxxxxxxxxx	xxxxxxxxxx
7	Biopsie chirurgicale d'un ADP de la racine du mésentère	Xxxxxxxxxx	Processus lymphomateux à grandes cellules
8	Biopsies GG inguinales bilatérales	2 fragments de 4,5x2,5x1,5 cm et 3x2x0,6 cm	Aspect d'un LNH évoquant en premier un LT angio immunoblastique
9	Masse médiastinale	Xxxxxxxxxx	xxxxxxxxxx
10	Biopsie ADP cervicale	Plusieurs fragments répondant en majorité à un tissu C-M	Prolifération lymphomateuse faisant discuter un LH classique ou un LT angio-immunoblastique
11	Biopsie grelique sous endoscopie	Xxxxxxxxxx	xxxxxxxxxx
12	BOM	Fragment de 2,5 x 2x 0,8	Hyperplasie médullaire portant sur les 3 lignées + $\neq$ moyennes à grandes aux noyaux ovoïdes, nucléolés
13	Biopsie nasale	Plusieurs fragments examinés	Aspect évocateur d'un Lymphome T/NK nasal
14	Biopsie d'une masse médiastinale	Xxxxxxxxxx	xxxxxxxxxx
15	Biopsie d'une masse médiastinale	Xxxxxxxxxx	xxxxxxxxxx
16	Biopsie hépatique scano-guidée	Recueil de 5 carottes biopsique mesurant entre 1,2 et 0,4 cm et 3 petits fragments	Prolifération d'architecture diffuse avec c aux noyaux allongés nucléolés, associées à un contingent cellulaire aux noyaux hyper chromatiques, irréguliers et de petite taille. Existence de plages de nécrose
17	Biopsie d'une ADP cervicale	5 fragments de 0,5 à 1 cm	Aspect d'un lymphome diffus à grandes cellules
	BOM	Carotte de 80 mm avec 12 EM, examen de biopsie de 12 mm	Moelle d'apparence dépourvue d'infiltration tumorale
18	Biopsie GG	Xxxxxxxxxx	xxxxxxxxxx
19	Biopsie du cavum	1 bloc d'inclusion en paraffine, 4 fragments examinés	Processus lymphomateux, prolifération vascularisée avec des images d'angiocentrisme et d'angio-invasion
20	Biopsie GG	xxxxxxxxxx	xxxxxxxxxx
21	Biopsie palatine multiple	7 biopsies mesurant entre 1,5x1 cm et 1,5x0,8 cm	Processus lymphomateux infiltrant l'épithélium de surface et les glandes muqueuses sous-jacentes avec des lésions d'angio-destruction et de nécrose ischémique
22	PIECE (tumeur grêlique)	18x4 ; perforation avec muqueuse nécrosée en regard, ADP+	Prolifération tumorale peu différenciée ; GG 3N+/10N sur muqueuse iléale perforée ; LIÉ = 35%
23	ADP cervicale (relecture)	xxxxxxxxxx	Processus lymphomateux fait de cellules atypiques de grande taille
24	Biopsie ADP axillaire + cytologie	GG de 1,9x0,9 cm	Prolifération lymphoïde de localisation inter-folliculaire
	BOM	Carotte biopsique de 18 mm avec 16 espaces médullaires	Fibrose médullaire de grade 2 + dysérythropoïèse + amas de ϕ d'allure épithélioïdes
25	Biopsie du cavum	xxxxxxxxxx	xxxxxxxxxx
26	Biopsie du cavum	2 fragments pesant 10g, mesurant 2,5x2x1,3 cm et 4x2,5x1,2 cm. aspect blanc grisâtre	Prolifération lymphoïde diffuse faite de cellules de taille variée avec noyaux irréguliers et activité mitotique élevée, disposées en plages cellulaires intermellés à des lymphocytes, plasmocytes, macrophages et PNN
27	Biopsie d'un GG sus claviculaire, échoguidée	7 carottes biopsiques de 0,3 à 1,2 cm	Aspect histologique fortement suspect d'un lymphome
28	Biopsie du cavum	Plusieurs fragments	Processus lymphomateux
29	Biopsie GG	Fragment de 1,7x 1,5	Aspect histologique compatible avec un lymphome T NOS
30	Biopsie de la masse sus claviculaire	2 fragments tissulaires 0,5x0,3x0,2 cm et 0,4x0,3x0,2 cm	Tissu fibro-adipeux infiltré par un processus lymphomateux
31	Biopsie d'un GG axillaire	Fragment de 2x1,5x1,8 cm	Prolifération lymphoïde suggérant un lymphome
32	Biopsie d'un GG axillaire	Biopsie exérèse ganglionnaire de 2,5x1,5 cm	Aspect d'un Lymphome non hodgkinien de haut grade
33	Biopsie amygdalienne	xxxxxxxxxx	xxxxxxxxxx
	BOM	Carotte biopsique de 4 mm avec 7 espaces médullaires examinés	Infiltrat lymphoïde de nature imprécise
34	Biopsie palatine	Un fragment de 1,5x1 cm est examiné	Processus lymphomateux avec prolifération nécrosée faite de cellules lymphoïdes de taille variable. Quelques mitoses atypiques et des corps apoptotiques sont notés
35	Biopsie GG	xxxxxxxxxx	Lymphome de haut grade
36	BOM	xxxxxxxxxx	Processus lymphomateux avec ϕ de taille moyenne, chromatine fine avec qq mitoses
37	Biopsie GG	Fragment de 2x1,5 cm, avec 4 GG de GA entre 0,3 et 1cm	Lymphome à petites cellules
38	Biopsie pulmonaire	xxxxxxxxxx	Xxxxxxxxxxx
39	ADP sus claviculaire	Un fragment de 0,8 x 0,7 est examiné	Processus lymphomateux, à architecture diffuse et ϕ petites à moyennes
40	Biopsie d'une ADP inguinale	GG dont le grand axe mesure 0,8 cm	Lymphome à grandes cellules
41	Biopsie d'une ADP cervicale	Bloc comprenant plusieurs GG mesurant 0,5 à 4,5 cm	Processus lymphomateux avec ϕ disposées en nappe avec des grandes noyaux

CAS N°:		IMMUNO-HISTOCHEMIE : MARQUEURS TUMORAUX																															
		CD30	CD 3	CD 4	CD5	CD2	CD7	CD8	CD20	CD15	CD10	CD79a	CD23	CD99	CD34	CD68	CD56	CD1a	bd2	bd6	EMA	MPO	TDT	ALK	KL1	LCA	PLAP	anti EBV (LymB)	Granzyme B	MUM 1	TFH	AE1/AE3	Ki67
1																																	
2																																	
3																																	
4																																	
																																	90%
5																																	
6																																	
7																																	
																																	50%
8																																	
9																																	
10																																	
11																																	60%
12																																	
13																																	(++)
																																	90%
14																																	>90%
																																	40%
15																																	
16																																	
17																																	
18																																	↑↑
19																																	40%
20																																	90%

CAS N° :	DIAGNOSTIC FINAL
1	Lymphome T anaplasique à grandes cellules
2	Lymphome T anaplasique à grandes cellules
3	Lymphome T à petites cellules
4	Lymphome lymphoblastique T
5	Lymphome T angio-immunoblastique
6	Lymphome T anaplasique à grandes cellules
7	Lymphome T anaplasique à grandes cellules
8	Lymphome T angio-immunoblastique
9	Lymphome lymphoblastique T
10	Lymphome T angio-immunoblastique
11	Lymphome T monomorphe épithéliotrope
12	Infiltration médullaire par Lymphome T
13	Lymphome T/NK nasal
14	Lymphome lymphoblastique T
15	Lymphome lymphoblastique T
16	Lymphome T NOS
17	Lymphome T angio-immunoblastique avec envahissement médullaire à 20%
18	Lymphome T anaplasique à grandes cellules ALK-
19	Lymphome T/NK nasal
20	Lymphome lymphoblastique T
21	Lymphome T/NK nasal
22	Lymphome T anaplasique associé à une entéropathie
23	Lymphome T anaplasique à grandes cellules
24	Lymphome T angio-immunoblastique avec envahissement médullaire
25	Lymphome lymphoblastique T
26	Lymphome T anaplasique à grandes cellules Alk (-)
27	Lymphome T NOS
28	Lymphome T NOS
29	Lymphome T NOS
30	Lymphome T NOS
31	Lymphome T angio-immunoblastique
32	Lymphome T NOS
33	Lymphome T NOS avec infiltration médullaire
34	Lymphome T NOS
35	Lymphome lymphoblastique T
36	Leucémie lymphoblastique T / LAL
37	Lymphome T angio-immunoblastique
38	Lymphome lymphoblastique T
39	Lymphome lymphoblastique T
40	Lymphome T anaplasique ALK (-)
41	Lymphome T NOS

Annexe 1 : résultats détaillés des différents cas.



RESUME

Titre : Lymphomes non hodgkinien de phénotype T systémiques : Aspects morphologiques, immunohistochimiques et cytogénétiques ; Expérience du laboratoire d'anatomopathologie du CHU Ibn Sina à Rabat.

Auteur : El Haoudi Abdelhadi

Directeur de thèse : Pr Znati Kaoutar

Mots clés : Lymphome non hodgkinien T systémique – Epidémiologie – Anatomopathologie – Extension – Traitement.

Le Lymphome non hodgkinien de phénotype T systémique est une affection néoplasique caractérisée par une prolifération maligne des lymphocytes T à différents stades de différenciation et de maturation. Il est souvent de siège ganglionnaire bien que la localisation extra ganglionnaire ne soit pas rare surtout dans certains types. Son incidence est en nette augmentation ces dernières décennies.

L'étude anatomopathologique fait le diagnostic de certitude et permet la classification des différents types de LNHT en collaboration avec les techniques de biologie moléculaire et de cytogénétique.

Notre étude s'est déroulée au sein du laboratoire central d'anatomopathologie de l'hôpital Ibn Sina à Rabat. Elle concerne 41 cas de LNHT systémique diagnostiqués entre 2013 et 2019.

Les résultats épidémiologiques et cliniques étaient proches de ceux rapportés dans la littérature avec un âge moyen de 45 ans et un sexe ratio de 1,16 H/F. les adénopathies restent le signe majeur rapporté (44%).

La localisation ganglionnaire était prédominante avec 41% des cas contre 59 % de localisation extra ganglionnaire devancée par la localisation ORL (22%).

L'étude immunohistochimique a été réalisée chez tous les patients et ses résultats ont été proche de la littérature. Le LNHT lymphoblastique (24%) était le type histologique prédominant suivie du LNHT NOS (22%), du LNHT anaplasique à grandes cellules (20%) et du LNHT angio-immunoblastique (17%). Le LNHT/NK nasal et le LNHT intestinal représentaient 7% et 5% respectivement. Le type histologique exacte n'était pas précisé pour 5% des cas.

Le LNHT systémique a un grand pouvoir d'extension vers les différents organes d'où la nécessité d'un bilan clinique, radiologique et biologique dès la confirmation du diagnostic. L'extension médullaire et au système nerveux central constituent l'apanage de ces pathologies. L'extension médullaire a été retrouvée chez 3 de nos patients (7,3%) avec localisation primitive extra médullaire. L'évaluation de l'extension permet d'établir un score pronostic afin de choisir le meilleur traitement possible.

Le traitement repose sur la chimiothérapie, principalement le protocole CHOP qui montre la meilleure survie à 5 ans. Le lymphome anaplasique à grandes cellules ALK + montre la plus haute sensibilité au CHOP. Les autres thérapies sont indiquées occasionnellement selon le type histologique et le degré d'extension.

La rémission complète est obtenue dans presque 60% des cas traités qui s'élève à 80% pour le LNHT anaplasique à grandes cellules ALK+.

ABSTRACT

Title: Systemic non hodgkinien T cell lymphomas: Morphological, immunohistochemical and cytogenetic aspects; experience of the anatomopathological laboratory of the University Hospital Center Ibn Sina in Rabat.

Author: El haoudi Abdelhadi

Thesis's Director: Pr Znati Kaoutar

Keywords: systemic non hodgkinien T cell lymphoma – Epidemiology – anatomopathology – Extension – Treatment.

Systemic non-Hodgkin T lymphoma is a neoplastic disorder characterized by malignant proliferation of T lymphocytes at various stages of differentiation and maturation. It is often nodal, although extra nodal localization is not uncommon, especially in certain types. Its incidence has increased in recent decades.

The anatomopathological study makes the diagnosis and allows the classification of the different types of T-NHL in collaboration with molecular biology and cytogenetic techniques.

Our study took place in the central anatomopathology laboratory of Ibn Sina hospital in Rabat. It concerns 41 cases of systemic T-NHL diagnosed between 2013 and 2019.

The epidemiological and clinical results were close to those reported in the literature with an average age of 45 years and a sex ratio of 1.16 M / F. lymphadenopathy remains the major sign reported (44%).

The lymph node location was predominant with 41% of cases versus 59% extra nodal location preceded by oto-rhino-laryngological location (22%).

The immunohistochemical study was performed in all patients and the results were close to the literature. Lymphoblastic T-NHL (24%) was the predominant histologic type followed by NOS T-NHL (22%), anaplastic large cell T-NHL (20%) and angioimmunoblastic T-NHL (17%). Nasal T/NK-NHL and intestinal T-NHL accounted for 7% and 5% respectively. The exact histological type was not specified for the 5% remaining cases.

Systemic T-NHL can make extension towards different organs, hence the need for a clinical, radiological and biological assessment as soon as the diagnosis is confirmed. Medullary invasion and the extension to the central nervous system are the prerogatives of these pathologies. Bone marrow extension was found in 3 of our patients (7.3%) with primary extramedullary localization. The evaluation of the extension helps to establish a prognostic score in order to choose the best possible treatment.

The treatment is based on chemotherapy, mainly the CHOP protocol which shows the best survival at 5 years. ALK + anaplastic large cell lymphoma shows the highest sensitivity to CHOP. Other therapies are occasionally indicated depending on the histological type and the extension degree.

With these therapies, complete remission is achieved in almost 60% of cases which amounts to 80% for anaplastic large cell ALK + T-NHL.

ملخص

العنوان : السرطانات اللمفاوية الغير هودجكينية من نوع T الباطنية: الجوانب المورفولوجية والمناعية والخلوية الوراثية؛ تجربة في مختبر التشريح المرضي بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط.

المؤلف: الحوضي عبد الهادي

مشرف الرسالة: الأستاذة زناتي كوثر

الكلمات الأساسية : السرطانات اللمفاوية الغير هودجكينية من نوع T الباطنية – علم الأوبئة - علم التشريح - الإمتداد - العلاج.

تعتبر السرطانات اللمفاوية الغير هودجكينية من نوع T اضطرابا ورميا يتميز بانتشار خبيث للخلايا اللمفاوية T في مراحل مختلفة من التمايز والنضج. غالبًا ما تستوطن في العقد اللمفاوية، على الرغم من أن التوطن الغير عقدي منتشر أيضا، خاصة في أنواع معينة. زادت نسبة الإصابة بهذا المرض بشكل كبير في العقود الأخيرة.

يتم التشخيص اليقيني عن طريق الدراسة التشريحية المرضية، والتي من خلالها وقع تصنيف السرطانات اللمفاوية الغير هودجكينية من نوع T الى عدة أنواع، جنبا الى جنب مع علم الأحياء الجزيئي وتقنيات الوراثة الخلوية.

تمت دراستنا في مختبر التشريح المركزي بمستشفى ابن سينا بالرباط. يتعلق الأمر ب 41 حالة تم تشخيصها بين عامي 2011 و 2019 .

كانت النتائج الوبائية والسريية قريبة من تلك التي تم الإبلاغ عنها في الأدبيات بمتوسط عمر 45 عامًا ونسبة إصابة بين الجنسين تساوي 1.16 ذكر\ أنثى. يبقى تضخم العقد اللمفاوية العلامة الرئيسية المبلغ عنها بنسبة 44 %.

الموقع الأكثر استيطانًا كان العقد اللمفاوية بنسبة 41 % في حين أن المواقع الغير عقدية شكلت 59 % يتقدمها موقع الأذن والأنف والحجرة (22%).

تم إجراء الدراسة الكيميائية المناعية على جميع المرضى وكانت النتائج قريبة من الأدبيات. وجدنا أن السرطان اللمفاوي T اللمفاوي الأرومي يمثل النوع النسيجي السائد بنسبة 24 % يليه السرطان اللمفاوي T الغير محدد بنسبة 22%، ثم السرطان اللمفاوي الكشمي T ذو الخلايا الكبيرة بنسبة 20%، ثم السرطان اللمفاوي T الأرومي المناعي بنسبة 17%. النسب الأقل كانت للسرطان اللمفاوي الانفي T\NK والسرطان اللمفاوي T المعوي حيث شكل كل منهما 7% و 5% تواليا. لم يتم تحديد النوع النسيجي الدقيق لـ 5% من الحالات.

يتمتع السرطان اللمفاوي الغير هودجكيني T الباطني بقدرة كبيرة على استيطان أعضاء أخرى. مما يحتم إجراء دراسة سريرية وإشعاعية وإحيائية فور التيقن من التشخيص. الإمتداد للنخاع العظمي والجهاز العصبي المركزي يأخذ كل الخطورة التوسعية لهذا المرض. في سلسلتنا لم نجد سوى ثلاث حالات (7,3 %) امتد السرطان اللمفاوي الغير نخاعي فيها الى نخاع العظام. يساعد تقييم الإمتداد على إنشاء درجة تنبؤية من أجل اختيار أفضل علاج ممكن.

يعتمد العلاج على العلاج الكيميائي، وخاصة بروتوكول CHOP الذي يُظهر أفضل بقاء في 5 سنوات. يظهر السرطان اللمفاوي الكشمي T ذو الخلايا الكبيرة الإيجابي ل ALK أعلى استجابة لهذا البروتوكول. العلاجات الأخرى يتم اللجوء إليها من حين إلى آخر على حسب النوع النسيجي ودرجة الإمتداد.

يتحقق التعافي التام من هذا السرطان اللمفاوي بعد العلاج بنسبة 60 %. ترتفع هذه النسبة لتصل إلى 80 % فيما يخص السرطان اللمفاوي T الكشمي ذو الخلايا الكبيرة الإيجابي ل ALK.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس الرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 324

سنة: 2020

السرطانات اللمفاوية الغير هودجكينية من نوع T الباطنية: الجوانب
المورفولوجية والمناعية والخلوية الوراثية: تجربة في مختبر التشريح المرضي
بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط.

أطروحة

قدمت ونوقشت يوم

من طرف

السيد: العوضي محمد الهادي

المزاد في 6 دجنبر 1993

لنيل شهادة دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: السرطانات اللمفاوية الغير هودجكينية من نوع T الباطنية - علم الأوبئة - علم التشريح - الإمتداد - العلاج.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيسة

السيدة زكية برونوسي

أستاذة في التشريح الدقيق

مشرفة

السيدة كوثر زناتي

أستاذة في التشريح الدقيق

عضو

السيد أحمد جاهيد

أستاذ مبرز في التشريح الدقيق

عضو

السيدة بسملة الخنوسي

أستاذة في التشريح الدقيق