

UNIVERSITE DE LIMOGES  
FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1996



THESE N° 58/1

**LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS  
EPIDURAUX REVELES PAR UNE COMPRESSION  
MEDULLAIRE :  
(ETUDE DE 9 OBSERVATIONS)**



THESE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 22 Octobre 1996

PAR

ISABELLE ROCHE  
née le 25 Avril 1967  
à LIMOGES (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO G.  
Madame le Professeur BORDESSOULE D.  
Monsieur le Professeur LABROUSSE F.  
Monsieur le Professeur MOREAU J-J.  
Madame le Docteur BONCOEUR-MARTEL M-P.

- Président  
- Juge  
- Juge  
- Juge  
- Membre Invité

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 1996

THESE N° 58

**LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS  
EPIDURAUX REVELES PAR UNE COMPRESSION  
MEDULLAIRE :  
(ETUDE DE 9 OBSERVATIONS)**



THESE  
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 22 Octobre 1996

PAR

ISABELLE ROCHE  
née le 25 Avril 1967  
à LIMOGES (Haute-Vienne)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur CATANZANO G.  
Madame le Professeur BORDESSOULE D.  
Monsieur le Professeur LABROUSSE F.  
Monsieur le Professeur MOREAU J-J.  
Madame le Docteur BONCOEUR-MARTEL M-P.

- Président  
- Juge  
- Juge  
- Juge  
- Membre Invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES**

**FACULTE DE MEDECINE**

**DOYEN DE LA FACULTE :**

Monsieur le Professeur PIVA Claude

**ASSESSEURS :**

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude

Monsieur le Professeur DENIS François

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :**

ADENIS Jean-Paul (C.S.)

Ophthalmologie

ALAIN Luc (C.S.)

Chirurgie Infantile

ALDIGIER Jean-Claude

Néphrologie

ARCHAMBEAUD Françoise

Médecine Interne B

ARNAUD Jean-Paul (C.S.)

Chirurgie Orthopédique et Traumatologie

BARTHE Dominique (C.S.)

Histologie - Embryologie et Cytogénétique

BAUDET Jean (C.S.)

Clinique Obstétricale et Gynécologie

BENSAID Julien (C.S.)

Clinique Médicale Cardiologique

BERNARD Philippe

Dermatologie

BERTIN Philippe

Thérapeutique

BESSEDE Jean-Pierre

- Oto-Rhino-Laryngologie

BONNAUD François (C.S.)

Pneumologie

BONNETBLANC Jean-Marie (C.S.)

Dermatologie

BORDESSOULE Dominique

Hématologie et Transfusion

BOULESTEIX Jean (C.S.)

Pédiatrie

BOUQUIER Jean-José

Clinique et Pédiatrie

BOUTROS-TONI Fernand

Biostatistique et Information Médicale

BRETON Jean-Christian (C.S.)

Biochimie et Biologie Moléculaire

CAIX Michel

Anatomie

CATANZANO Gilbert (C.S.)

Anatomie Pathologique

CHASSAIN Albert

Physiologie

CHRISTIDES Constantin	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
COGNE Michel	Immunologie
COLOMBEAU Pierre (C.S.)	Urologie
CUBERTAFOND Pierre (C.S.)	Clinique de Chirurgie Digestive
DARDE Marie-Laure (C.S.)	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)	Pédiatrie
DENIS François (C.S.)	Bactériologie - Virologie
DESCOTTES Bernard (C.S.)	Anatomie
DUDOGNON Pierre (C.S.)	Rééducation Fonctionnelle
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMAS Michel (C.S.)	Neurologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul (C.S.)	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre (C.S.)	Anesthésiologie et Réanimation.Chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie Digestive
GAROUX Roger (C.S.)	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation Médicale
GAY Roger (C.S.)	Réanimation Médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie Médicale et Respiratoire
HUGON Jacques	Histologie - Embryologie et Cytogénétique
LABROUSSE Claude (C.S.)	Rééducation Fonctionnelle
LABROUSSE François	Anatomie Pathologique
LASKAR Marc (C.S.)	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard (C.S.)	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
LEGER Jean-Marie (C.S.)	Psychiatrie d'adultes
LEROUX-ROBERT Claude (C.S.)	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale
MELLONI Boris	Pneumologie
MEUNIER Robert (C.S.)	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie Infantile

NATHAN-DENIZOT Nathalie	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude (C.S.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
PERDRISOT Rémy	Biophysique et Traitement de l'Image
PILLEGAND Bernard (C.S.)	Hépto-Gastro-Entérologie
PIVA Claude (C.S.)	Médecine Légale
PRALORAN Vincent (C.S.)	Hématologie et Transfusion
RAVON Robert (C.S.)	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Imagerie Médicale
ROUSSEAU Jacques (C.S.)	Radiologie et imagerie Médicale
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S.)	Oto-Rhino-Laryngologie
TABASTE Jean-Louis (C.S.)	Gynécologie - Obstétrique
TREVES Richard (C.S.)	Thérapeutique
TUBIANA-MATHIEU Nicole	Cancérologie
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude (C.S.)	Biophysique et Traitement de l'Image
VIDAL Elisabeth (C.S.)	Médecine Interne
WEINBRECK Pierre	Maladies Infectieuses

**PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS :**

MOULIN Jean-Louis 3ème Cycle de Médecine Générale

**SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES**

**ADMINISTRATIFS :**

POMMARET Maryse

(C.S.) = Chef de Service.

## **A NOTRE PRESIDENT DE THESE**

**Monsieur le Professeur CATANZANO,  
Professeur des Universités en Anatomie Pathologique,  
Biologiste des Hôpitaux,  
Chef de Service,**

**Pendant ces années, nous avons pu apprécier vos qualités humaines et vos  
connaissances,**

**Vous nous avez accueilli dans votre service où vous avez guidé nos premiers pas  
d'anatomopathologiste.**

**Vous avez toujours su faire preuve à notre égard de loyauté et vous nous avez soutenu  
dans la réalisation de ce travail.**

**En hommage à la richesse et à la qualité de votre enseignement, veuillez trouver ici le  
témoignage de nos remerciements, de notre gratitude et de notre profond respect.**

## **A NOTRE DIRECTEUR DE THESE**

**Monsieur le Professeur LABROUSSE,  
Professeur des Universités en Anatomie Pathologique,  
Praticien Hospitalier.**

**Pour avoir inspiré et accepté de diriger cette thèse,  
Pour vos conseils précieux à la lecture de ce travail,  
Pour m'avoir appris mon métier et su me communiquer votre enthousiasme,  
Veuillez trouver ici toute l'expression de ma plus vive reconnaissance.**

## **A NOS JUGES**

**Madame le Professeur BORDESSOULE,  
Professeur des Universités d'Hématologie et Transfusion,  
Chef de Service.**

**Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous faites en acceptant de participer  
au jury de cette thèse.**

**Vous avez accepté de nous aider pour la réalisation de ce travail,**

**Veillez trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre reconnaissance.**

**Monsieur le Professeur MOREAU,  
Professeur des Universités de Neurochirurgie,  
Neurochirurgien des Hôpitaux,  
Chef de Service.**

**Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce  
travail.**

**Veillez trouver ici l'expression de nos remerciements sincères et le témoignage de notre  
profond respect.**

**Madame le Docteur BONCOEUR-MARTEL,**

**Praticien Hospitalier.**

**Pour ta disponibilité et ta gentillesse, tes conseils avisés et ton aide précieuse dans la  
réalisation de ce travail,**

**Reçois toute mon amitié.**

**A Philippe,**

**Pour les beaux jours passés, ceux qui viendront,**

**Pour ta tolérance, ta tendresse et l'espérance,**

**Tout mon amour.**

**A mes parents,**

**En témoignage de la confiance et de l'amour que vous m'avez toujours donné,**

**Toute mon affection.**

**A mon frère David,**

**Pour nos rires complices.**

**A ma grand-mère,**

**Pour ton soutien durant toutes ces années,**

**Toute ma tendresse.**

**A Loulou et à Colette,**

**Pour les « *vacances confitures* » et les souvenirs d'enfance.**

**A Martine et à Robert,**

**Pour votre réconfort moral et vos précieux conseils,**

**Merci.**

**A toute ma famille,**

**A mes grands-parents disparus,**

**A tous ceux et toutes celles que j'aime,**

**Cathy, Daniel, Cécile, Manu, Fabienne, Lolo, Albane, Muriel, Jean-Claude,**

**Jean-Pierre, Eric, Nicole et France,**

**« la belle équipe » ...**

**Je tiens à remercier,**

---

**Madame LEBOUTET,**

**Pour votre bienveillance, votre gentillesse, votre générosité, votre enthousiasme,  
et l'aide que vous m'avez toujours apportée.**

**Muriel,**

**Pour tes conseils informatiques, ton soutien logistique et ton accueil à Paris.**

**Agnès et Frédéric,**

**Pour votre chaleureux soutien.**

**Caroline et Manuella,**

**Pour l'expérience acquise à vos côtés,  
Votre disponibilité et vos encouragements.**

**Véronique et Eric,**

**Qui avez su me communiquer votre enthousiasme et vos connaissances.**

**Barbara et Nasser,**

**Pour les années joyeuses et studieuses et en souvenir des bons moments passés  
ensembles.**

**Arnaud JACCARD et Bruno FRANCK,**

**Pour leurs conseils avisés.**

**Pascale,**

**Sans ta disponibilité, ta rapidité d'exécution et ton savoir faire,**

**Ce travail n'aurait pas pu prendre forme.**

**Toute l'équipe du laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques**

**et plus particulièrement, Brigitte, Chantal, Marion, Pascale, Sylvie et Chantal,**

**Pour leur participation à ce travail et leur accueil chaleureux tout au long de ces années.**

**Tous ceux et celles qui m'ont soutenue au cours de la réalisation de ce travail.**

**A Monsieur le Professeur FOREST,**

**Pour l'accueil que vous nous avez réservé dans votre service de l'Hôpital de Cochin,  
En hommage à la richesse de vos connaissances et à la qualité de votre enseignement,  
Veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.**

**A Madame le Docteur CARLIOZ,**

**Pour nous avoir aidé à faire nos premiers pas dans la discipline escarpée qu'est la  
pathologie osseuse et avoir su lever quelques-uns de ses mystères,  
Pour votre gentillesse et votre disponibilité,  
Veuillez trouver ici le témoignage de nos remerciements et de notre gratitude.**

**A Madame le Docteur TULLIEZ,**

**Pour avoir accepté de nous conseiller dans la réalisation de ce travail,  
Veuillez trouver ici le témoignage de notre reconnaissance.**

**A toute l'équipe du laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques de l'Hôpital**

**Cochin du Professeur FOREST,**

**Et plus particulièrement,**

**à Annick,**

**Pour toutes les connaissances que tu aimes transmettre, ta curiosité intellectuelle, ton énergie débordante et ta bonne humeur.**

**à Gonzague,**

**Pour ton enthousiasme et tes conseils,**

**En te souhaitant énormément de réussite.**

**à Isabelle,**

**Pour ces six mois complices,**

**à Corinne,**

**Pour notre cohabitation parfaite,**

**à Isabelle,**

**Pour ton aide.**

# **PLAN**

## **I. INTRODUCTION**

## **II. RAPPELS**

- A - LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS
- B - COMPRESSIONS MEDULLAIRES

## **III. MATERIEL ET METHODES**

- A - LES PATIENTS
- B - EXPLORATIONS NEURORADIOLOGIQUES
- C - METHODES D'INVESTIGATION ANATOMOPATHOLOGIQUE

## **IV. NOS OBSERVATIONS**

## **V. ANALYSE DE NOS OBSERVATIONS**

- A - CARACTERES GENERAUX ET ANTECEDENTS
- B - DELAI AVANT LE DIAGNOSTIC ET PRESENTATION CLINIQUE
- C - ETAT FONCTIONNEL PREOPERATOIRE ET POSTOPERATOIRE
- D - EXPLORATIONS NEURORADIOLOGIQUES
- E - RESULTATS DE L'ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE
- F - BILAN D'EXTENSION, EVOLUTION, TRAITEMENTS ENTREPRIS, SURVIE

## **VI. DISCUSSION**

- A - FREQUENCE
- B - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE
- C - NEURORADIOLOGIE
- D - DIAGNOSTIC ET HISTOPATHOLOGIE
- E - EVOLUTION, SURVIE, FACTEURS PRONOSTIQUES ET TRAITEMENTS
- F - ETIOPATHOGENIE

## **VII. CONCLUSION**

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## **TABLE DES MATIERES ET ANNEXES**

# I. INTRODUCTION

Du fait de l'augmentation régulièrement croissante de leur incidence, les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) ont été largement étudiés, ce qui a permis une meilleure compréhension de leur génèse et l'élaboration de protocoles thérapeutiques.

Les lymphomes malins non hodgkiniens, révélés par un syndrome de compression médullaire (CM), sont une entité rare dont la physiopathologie, notamment le caractère primitif ou secondaire, le comportement évolutif et les traitements complémentaires, sont sujets à controverse. Les études réalisées sur ces LMNH portent sur de petites séries. En raison de leur rareté, leur diagnostic est peu fréquemment évoqué en préopératoire. La compression médullaire est en général levée par un geste chirurgical, le plus souvent une laminectomie. C'est l'étude anatomopathologique de la pièce opératoire qui permet le diagnostic de lymphome.

Dans une première partie, nous effectuerons un rappel général sur les lymphomes malins non hodgkiniens, les compressions médullaires et les différentes techniques d'investigation utilisées dans l'abord diagnostique de ces deux pathologies.

Dans un second temps, à partir d'une étude rétrospective portant sur 9 observations de LMNH épидuraux révélés par compression médullaire, nous rechercherons des caractéristiques cliniques et neuroradiologiques permettant de suspecter le diagnostic préopératoire, ce qui aurait l'avantage de mettre en place un conditionnement des prélèvements adapté à ce type de tumeur (fixation, congélation).

Nous tenterons ensuite de caractériser des facteurs de mauvais pronostic par l'analyse histopathologique de ces lésions, leurs aspects neuroradiologiques et le suivi évolutif de nos patients dans le but de préciser les indications thérapeutiques.

Enfin, nous essayerons de comprendre mieux l'étiopathogénie de ces lymphomes.

## **II. RAPPELS**

### **A - LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS :**

Les lymphomes malins non hodgkiniens (LMNH) sont des proliférations clonales malignes de cellules néoplasiques provenant de cellules lymphoïdes (126). Ces néoplasies réalisent une grande variété d'aspects histopathologiques.

#### **1. CLASSIFICATIONS ANATOMOPATHOLOGIQUES**

Depuis les années soixantes, les anatomopathologistes ont proposé diverses classifications. Leur élaboration a nécessité des études confrontant l'avis de plusieurs pathologistes. C'est ainsi que se sont créés les groupes d'étude des LMNH, par exemple : Lymphoma Study Group (LSG) ; Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (G.E.L.A.).

Le but de ces classifications est de déterminer des groupes de patients qui présentent le même type de LMNH, afin de déterminer les facteurs pronostiques et de mettre en oeuvre des protocoles thérapeutiques randomisés.

Actuellement, trois classifications sont principalement utilisées :

- la « Working Formulation » (WF), Formulation Internationale à Usage Clinique (93),
- la classification de Kiel actualisée (70),
- la « Revised - European - American classification of Lymphoid Neoplasm »

(REAL classification) (17, 18).

Nous exposerons brièvement les principes de chacune d'entre elles.

## 1.1 - La Formulation Internationale à Usage Clinique

### (Working Formulation)

**Tableau 1 : Formulation Internationale à Usage Clinique (1981) (93)**

<b>Faible malignité</b>	<b>A</b>	petits lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• leucémie lymphoïde chronique</li> <li>• Lymphoplasmocytoïde</li> </ul>
	<b>B</b>	folliculaire à petites cellules	+/- zones diffuses +/- fibrose
	<b>C</b>	folliculaire mixte, à petites et grandes cellules	+/- zones diffuses +/- fibrose
<b>Malignité intermédiaire</b>	<b>D</b>	folliculaire à grandes cellules	+/- zones diffuses +/- fibrose
	<b>E</b>	diffus à petites cellules clivées	+/- fibrose
	<b>F</b>	diffus mixte, à petites et grandes cellules	+/- fibrose +/- composante épithélioïde
	<b>G</b>	diffus à grandes cellules clivées ou non clivées	+/- fibrose
<b>Malignité élevée</b>	<b>H</b>	grandes cellules immunoblastiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• plasmocytoïde</li> <li>• cellules claires</li> <li>• polymorphes</li> <li>• composante épithélioïde</li> </ul>
	<b>I</b>	lymphoblastique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• à noyaux convolutés</li> <li>• à noyaux non convolutés</li> </ul>
	<b>J</b>	à petites cellules non clivées : <ul style="list-style-type: none"> <li>• Burkitt</li> <li>• type Burkitt</li> </ul>	+/- fibrose
<b>Divers</b>		composite mycosis fongoïde histiocytique plasmocytome extra-médullaire inclassable / autres	

Cette classification, utilisée par de nombreux hématopathologistes, est née d'une étude conduite par le National Cancer Institute en 1980. Elle a porté sur 1175 cas de LMNH et a été établie sur des critères morphologiques associés à des renseignements cliniques sans étude immunohistochimique complémentaire (93).

Cette étude initialement comparative des 6 classifications les plus utilisées à l'époque, a permis de définir 10 types ou variétés de LMNH, eux mêmes subdivisés en sous groupes, désignés par des lettres de A à J. Elle détermine 3 groupes de pronostic différent, corrélés à des courbes de survie :

- faible malignité,
- malignité intermédiaire,
- grande malignité.

Certains auteurs regrettent que les lymphomes T n'y trouvent pas leur place et que les sous-groupes définis réunissent des lymphomes malins parfois différents par leur présentation clinique, leurs aspects morphologiques et leurs réponses aux traitements (17, 30, 70).

## 1.2 - La classification de Kiel actualisée (70)

**Tableau 2 : version actualisée de la classification de Kiel des lymphomes non hodgkiniens (1991)**

	<b>B</b>	<b>T</b>
<b>Faible malignité</b>	<p>Lymphocytaire : leucémie lymphoïde chronique. Leucémie prolymphocytaire. Leucémie à tricholeucocytes.</p> <p>Lymphoplasmocytaire (-cytoïde) (immunocytome) Plasmocytaire Centroblasto-centrocytique</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• folliculaire +/- diffus</li> <li>• diffus</li> </ul> <p>Centrocytique</p>	<p>Lymphocytaire : leucémie lymphoïde chronique. Leucémie prolymphocytaire. Mycosis fongoïde, forme à petites cellules cérébriformes, Syndrome de Sézary Lympho-épithélioïde (lymphome de Lennert) Angio-immunoblastique Lymphome des zones T</p> <p>Pléiomorphe à petites cellules (HTLV1 +/-)</p>
<b>Haute malignité</b>	<p>Centroblastique</p> <p>Immunoblastique</p> <p>Anaplasique à grandes cellules (Ki-1 +) Lymphome de Burkitt Lymphoblastique</p>	<p>Pléiomorphe à cellules moyennes et grandes (HTLV1 +/-) Immunoblastique (HTLV1 +/-) Anaplasique à grandes cellules (Ki-1 +) Lymphoblastique</p>
<b>Formes rares</b>		

Cette classification repose essentiellement sur les caractères morphologiques des cellules tumorales ce qui la différencie notamment de la WF pour laquelle l'architecture tumorale est préférentiellement prise en compte.

Elle détermine deux groupes de malignité différents selon la taille des cellules majoritairement présentes au sein de la prolifération. Ainsi, dans un LMNH, la prédominance de petites cellules (inférieures à 15 µm) fera classer ce lymphome dans les lymphomes malins de faible malignité. Inversement, une majorité de cellules de grande taille (supérieures à 15 µm) fera répertorier ce lymphome dans les LMNH de grande malignité. Contrairement aux classifications précédemment établies, la classification de Kiel fait intervenir des données immunohistochimiques en séparant les lymphomes B des lymphomes T.

Par ailleurs, dans sa forme actualisée, elle a permis d'inclure des entités plus récemment définies, telles que le lymphome épithélioïde et le lymphome anaplasique à grandes cellules (17, 18, 30).

### **1.3 - La classification de la «REAL» (Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasm)**

**Tableau 3 : Liste des lymphomes reconnus par le groupe d'étude internationale des lymphomes (1994) (17, 18)**

• **Lymphomes B :**

\* Lymphomes pré-B : leucémie ou lymphome lymphoblastique pré-B,

\* Lymphomes B :

1. LLC B / leucémie prolymphocytaire,

2. Lymphome lymphoplasmocytaire / immunocytome,

3. Lymphome des cellules du manteau,

4. Lymphome folliculaire,

Classes provisoires : I (à petites cellules), II (mixte : à petites et grandes cellules), III (à grandes cellules),

Sous-type provisoire : diffus, avec prédominance de petites cellules,

5. Lymphome B de la zone marginale,

extra-ganglionnaire (type MALT +/- cellules B monocytoïdes),

sous-type provisoire : ganglionnaire (+/- cellules B monocytoïdes),

6. Entité provisoire : lymphome de la zone marginale splénique

(+/- lymphocytes villeux),

7. Leucémie à tricholeucocytes, -

8. Plasmocytome / Myélome,

9. Lymphome diffus à grandes cellules,

sous-type : lymphome B primitif du médiastin (thymus),

10. Lymphome de Burkitt,

11. Entité provisoire : lymphome malin de haut grade, Burkitt-like,

• **Lymphomes T et des cellules NK (Natural Killer) :**

\* Lymphomes pré-T : leucémie ou lymphome lymphoblastique pré-T,

\* Lymphomes T et des cellules NK :

1. Leucémie lymphoïde chronique T / leucémie prolymphocytaire,

2. Leucémie à grands lymphocytes granuleux,

- de type T

- de type NK.

3. Mycosis fongoïde / syndrome de Sézary,

4. Lymphomes des cellules T périphériques, sans spécificité,

classes cytologiques provisoires : lymphome à cellules de taille

intermédiaire, lymphome mixte (à cellules intermédiaires et grandes),

lymphome à grandes cellules, lymphome à cellules lympho-épithélioïdes,

sous-type provisoire : lymphome T hépato-splénique,

sous-type provisoire : lymphome T du pannicule sous-cutané,

5. Lymphome T angio-immunoblastique,

6. Lymphome angiocentrique,

7. Lymphome T intestinal (+/- associé à une pathologie intestinale),

8. Lymphome des cellules T adultes / leucémie,

9. Lymphome anaplasique à grandes cellules, CD30 +,

10. Entité provisoire : lymphome à grandes cellules anaplasiques, de type  
Hodgkin.

Cette classification proposée en 1994 par l' « International Lymphoma Study Group » (I.L.S.G.) (17, 18), distingue des entités de lymphomes définis par des critères préalablement établis :

- histologie standard,
- étude immunohistochimique,
- étude cytogénétique,
- biologie moléculaire.

En vingt ans, l'évolution des techniques a considérablement fait progresser la compréhension des lymphomes. Pour les auteurs de cette classification, une approche morphologique pure devient insuffisante car des aspects histologiques similaires peuvent s'observer dans des lymphomes définis différemment par leurs caractères biologiques (17).

Cette classification est ouverte et permettra, avec l'évolution des techniques, d'ajouter de nouvelles entités. Certaines ne sont que provisoires. Elle tente, qui plus est, de faire intervenir un consensus de terminologie, dans l'espoir de parfaire la communication entre anatomopathologistes et cliniciens (61).

En pratique, on peut définir trois catégories de lymphomes :

- ceux dont le diagnostic peut s'établir sur seule étude histologique (cas typiques de lymphomes : maladie de Hodgkin de type scléro-nodulaire, lymphome de Burkitt, LM folliculaires),
- ceux pour lesquels une étude immunohistochimique est nécessaire au diagnostic,
- enfin, les cas problématiques pour lesquels on pourra coupler des explorations cytogénétiques à l'examen immunohistochimique (17).

#### **1.4 - Tableaux comparatifs :**

Dans ce chapitre sont exposés deux tableaux exposant les correspondances entre ces trois classifications.

**Tableau 4 : équivalence « Working Formulation » et classification de Kiel actualisée (1991) (30).**

<b>WF</b>	<b>Equivalents dans la classification de Kiel</b>
<p><b>FAIBLE MALIGNITE</b></p> <p><b>A.</b> LM à petits lymphocytes compatible avec LLC Plasmocytoïde</p>	<p>LM lymphocytaire, LLC LM lymphoplasmocytaire/-cytoïde</p>
<p><b>B.</b> LM folliculaire avec prédominance de petites cellules clivées zones diffuses, sclérose</p> <p><b>C.</b> LM folliculaire mixte avec petites cellules clivées et grandes cellules zones diffuses, sclérose</p>	<p>LM centroblastique-centrocytaire (petites cellules), folliculaire +/- diffus</p>
<p><b>MALIGNITÉ INTERMEDIAIRE</b></p> <p><b>D.</b> LM folliculaire avec prédominance de grandes cellules zones diffuses, sclérose</p> <p><b>E.</b> LM diffus à petites cellules clivées sclérose</p>	<p>LM centroblastique-centrocytaire (grandes cellules), folliculaire +/- diffus (?) LM centroblastique folliculaire</p> <p>LM centrocytaire (petites cellules ?)</p>
<p><b>F.</b> LM diffus mixte, petites et grandes cellules sclérose composante épithélioïde</p>	<p>LM centroblastique -centrocytaire (grandes cellules), diffus, LM Lymphoplasmocytaire/cytoïde polymorphe LM des zones T LM T pléomorphe</p>
<p><b>G.</b> LM diffus à grandes cellules clivées non clivées sclérose</p>	<p>LM centroblastique-centrocytaire (grandes cellules), diffus, LM centrocytaire (grandes cellules ?) LM centroblastique, diffus</p>
<p><b>GRANDE MALIGNITE</b></p> <p><b>H.</b> LM à grandes cellules, immunoblastique / plasmocytoïde cellules claires polymorphe composante épithélioïde</p>	<p>LM immunoblastique B ou T</p> <p>LM T pléomorphe LM T lympho-épithélioïde</p>
<p><b>I.</b> LM lymphoblastique à noyau convoluté, à noyau non convoluté</p> <p><b>J.</b> LM à petites cellules non clivées Burkitt zones folliculaires</p>	<p>LM lymphoblastique</p> <p>LM de type Burkitt</p>
<p><b>DIVERS</b></p> <p>Composite Mycosis fongoïde Histiocytaire Plasmocytome extra médullaire Inclassable / Autres</p>	<p>Mycosis fongoïde LM à grandes cellules anaplasiques LM plasmocytaire</p>

*Légende : LM = lymphome - LLC = leucémie myéloïde chronique*

**Tableau 5 : comparaison des classifications de Kiel actualise (70),  
de la « Working Formulation » (93) et de la REAL classification (17, 18).**

<b>KIEL Classification 1991</b>	<b>REAL Classification 1994</b>	<b>Working Classification 1981</b>
L.B. lymphoblastique	Lymphome lymphoblastique pré-B /leucémie	L. Lymphoblastique
<b>L. Lymphocytaire B, LLC</b> Leucémie polylimphocytaire	Leucémie lymphocytaire chronique B /leucémie polylimphocytaire	<b>L. à petits lymphocytes, LLC</b> L. à petits lymphocytes, plasmocytoïdes
L. lymphoplasmocytoïde, immunocytome	/L. à petits lymphocytes	
L. lymphoplasmocytaire, immunocytome	L. lymphoplasmocytoïde	<b>L. à petits lymphocytes, plasmocytoïdes</b> L. diffus, mixte à petites et grandes cellules L. à petits lymphocytes
<b>L. centrocytique</b> L. centroblastique, sous type centrocytoïde	<u>L. des cellules du manteau</u>	<b>L. diffus, à petites cellules clivées</b> L. folliculaire, à petites cellules clivées L. diffus, mixte à petites et grandes cellules L. diffus à grandes cellules clivées
<b>L. centroblasto-centrocytique, folliculaire</b>	L.folliculaire - grade I  - grade II	<b>L. folliculaire, à prédominance de petites cellules clivées</b> <b>L. folliculaire, mixte à petites et grandes cellules</b> L. folliculaire à prédominance de grandes cellules <b>L. diffus à petites cellules clivées</b> L. diffus, mixte à petites et grandes cellules
L. centroblastique, folliculaire	- grade III	
L. centroblastique-centrocytique, diffus	L. folliculaire, diffus, à petites cellules (provisoire)	<b>L à petits lymphocytes</b> L. diffus, à petites cellules clivées L. diffus, mixte à petites et grandes cellules <b>L. à petits lymphocytes</b> L. diffus, à petites cellules clivées L. diffus, mixte à petites et grandes cellules L. inclassable
<b>L. monocytoïde, incluant la zone marginale</b> Immunocytome	<u>L.B extra-ganglionnaire de la zone marginale (lymphome B de bas grade de type MALT)</u>  L.B de la zone marginale ganglionnaire (provisoire)	<b>L. à petits lymphocytes</b> L. diffus, à petites cellules clivées L. diffus, mixte à petites et grandes cellules
<b>L. Centroblastique</b> (à cellules monomorphes, ou polymorphes ou multilobées) Leucémie à tricholeucocytes L. plasmocytaire <b>L.B immunoblastique</b>	L.B. diffus à grandes cellules <u>L.B. de la zone marginale splénique</u> (provisoire) Leucémie à tricholeucocytes Plasmocytome / myélome L.B diffus à grandes cellules	<b>L. diffus, à grandes cellules</b> L. à grandes cellules immunoblastiques L. diffus, mixte à petites et grandes cellules Plasmocytome extra-médullaire

*Légende : L = lymphome - quand une entité de la « REAL » correspond à plusieurs entités de la « WF »  
ou de la classification de Kiel révisée est notée en gras.*

**Tableau 5 (suite) : comparaison des classifications de Kiel actualise (70), de la « Working Formulation » (93) et de la REAL classification (17, 18).**

KIEL Classification 1991	REAL Classification 1994	Working Classification 1981
LB anaplasique à grandes cellules (Ki-1+) L. de Burkitt	<u>L.B. primaire médiastinal</u> L. de Burkitt	<b>L. diffus à grandes cellules</b> L. à grandes cellules immunoblastiques L. à petites cellules
Quelques cas de L. centroblastiques et immunoblastiques ?	L. de haut grade, Burkitt-like (provisoire)	<b>L. à petites cellules non clivées, non Burkitt</b> L. diffus à grandes cellules L. à grandes cellules immunoblastiques
L.T. lymphoblastique	L. lymphoblastique pré-T / leucémie	L. lymphoblastique
<b>L.T. lymphocytaire, type LLC</b> L. lymphocytaire, leucémie prolymphocytaire	leucémie lymphocytaire chronique T / leucémie prolymphocytaire	<b>L. à petits lymphocytes</b> L. diffus à petites cellules clivées
L.T. lymphocytaire, type LLC	leucémie à grands lymphocytes granuleux - <u>type cellules T</u> - <u>type cellules NK</u> Mycosis fongoïde / sd de Sézary	<b>L. à petits lymphocytes</b> L. diffus, à petites cellules clivées
L. à petites cellules cérébriformes (mycosis fongoïde, sd de Sézary)		Mycosis fongoïde
L. des zones T L. lymphoépithélioïde L. pléomorphe, à petites cellules T	Lymphome des cellules T périphériques, aspécifique (incluant le sous type provisoire : L.T du pannicule sous-cutané)	L. diffus à petites cellules clivées <b>L. diffus, mixte à petites et grandes cellules</b> L. diffus à grandes cellules <b>L. à grandes cellules immunoblastiques</b>
<b>L. pléomorphe, à cellules de taille moyenne et grande</b> L.T. immunoblastique	<u>L.T. hépatosplénique (provisoire)</u>	<b>L. diffus, mixte à petites et grandes cellules</b>
L. angio-immunoblastique	L.T angio-immunoblastique	L. diffus à grandes cellules <b>L. à grandes cellules immunoblastiques</b> L. diffus, à petites cellules clivées <b>L. diffus, mixte à petites et grandes cellules</b> L. diffus, à grandes cellules <b>L. à grandes cellules immunoblastiques</b> L. diffus, à grandes cellules <b>L. à grandes cellules immunoblastiques</b>
L. pléomorphe à petites cellules, HTLV 1+ L. pléomorphe à cellules moyennes et grandes, HTLV 1+.	<u>L. angiocentrique</u>	
	<u>L.T intestinal</u>	
L.T. anaplasique à grandes cellules (Ki-1 +)	L. des cellules T adultes / leucémie	L. diffus, à petites cellules clivées
	Lymphome à grandes cellules anaplasique	<b>L. diffus, mixte à petites et grandes cellules</b> L. diffus, à grandes cellules <b>L. à grandes cellules immunoblastiques</b> L. à grandes cellules immunoblastiques

*Légende : L = lymphome - quand une entité de la « REAL » correspond à plusieurs entités de la « WF » ou de la classification de Kiel révisée est notée en gras.*

## **2. PRINCIPES GENERAUX DU DIAGNOSTIC DES LMNH :**

### **2.1 - Circonstances de découverte :**

Les signes d'appel pouvant faire suspecter et rechercher un lymphome sont variables :

- cliniques, à l'occasion d'une altération de l'état général (fièvre au long cours, sueurs nocturnes, asthénie, amaigrissement inexpliqué), d'un syndrome tumoral : adénomégalie, splénomégalie, hépatomégalie,
- biologiques (lymphocytose, pic sérique d'immunoglobulines).

### **2.2 - Diagnostic :**

C'est l'examen anatomopathologique qui affirme le diagnostic de lymphome.

Habituellement, il est réalisé sur biopsie ou biopsie exérèse d'une adénopathie périphérique facilement accessible quand elle existe et dans le cas de localisations profondes, par laparotomie ou biopsies chirurgicales dirigées sous scanner (11).

Le bon conditionnement des prélèvements est fondamental. Le chirurgien doit éviter d'écraser les tissus, prélever un fragment de taille suffisante et l'adresser rapidement au laboratoire.

Des appositions doivent être réalisées chaque fois que possible et lorsque la taille du prélèvement le permet, il faut en congeler une partie afin de réaliser ultérieurement une étude immunohistochimique dans de bonnes conditions (6).

Le fragment restant de l'échantillon tissulaire sera aussitôt placé dans un fixateur pour une durée de 6 à 12 heures. Ce dernier doit permettre une bonne étude morphologique (70).

Il est intéressant d'en fixer une petite partie dans du formol tamponné pour d'éventuelles explorations complémentaires (hybridation in situ).

Après l'inclusion, des coupes d'une épaisseur de 4 à 5 microns sont réalisées. Elles sont ensuite colorées :

- coloration standard à l'Hématéine-Eosine-Safran (HES),
- colorations spéciales telles que :
  - . la coloration de GIEMSA,
  - . la coloration de PAS (Périodique Acide Schiff),
  - . la coloration de Gordon Sweet.

Les techniques immunohistochimiques (IHC) réalisables sur coupes incluses en paraffine mais préférentiellement sur matériel congelé, sont une aide complémentaire au diagnostic et complètent l'analyse morphologique.

Elles utilisent des anticorps polyclonaux ou monoclonaux.

Certaines techniques complémentaires qui n'appartiennent pas à la routine peuvent être réalisées :

- méthodes de biologie moléculaire sur prélèvements congelés ou inclus en paraffine : hybridation in situ (HIS) ; « Polymerase Chain Reaction » (PCR),
- techniques d'étude cytogénétique (analyse du caryotype des cellules lymphomateuses) (127).

L'analyse histologique morphologique couplée à ces éventuels examens complémentaires permet le diagnostic et le typage du lymphome dans les classifications utilisées : WF, Kiel révisée et REAL.

### **3. BILAN :**

Dès qu'un lymphome est diagnostiqué, un bilan doit être réalisé afin de :

- rechercher les différentes localisations possibles du lymphome : bilan d'extension,
- rechercher des signes d'évolutivité de la maladie,
- apprécier l'aptitude du patient à tolérer des chimiothérapies parfois agressives,
- adapter le traitement (46).

Réalisé en milieu spécialisé, il comprend plusieurs types d'explorations que nous allons décrire séparément.

### ***Examen clinique complet :***

Il comprend notamment :

- le schéma descriptif des adénopathies périphériques éventuelles,
- la recherche d'un syndrome tumoral : splénomégalie, hépatomégalie,
- un examen neurologique,
- la recherche d'une hypertrophie amygdalienne par un examen ORL,
- la recherche de signes généraux : amaigrissement chiffré, fièvre, sueurs nocturnes.

### ***Examens biologiques :***

Le bilan minimum doit rechercher :

- des cellules anormales circulantes sur frottis sanguin ou d'autres anomalies de la numération formule sanguine (NFS),
- des signes d'évolutivité de la tumeur : taux de Lactico-Deshydrogénase (LDH) qui reflète la cinétique de la tumeur et la masse tumorale ; c'est l'un des facteurs pronostiques essentiels,
- un syndrome inflammatoire : vitesse de sédimentation (VS), CRP, électrophorèse des protides ( $\alpha_2$  globulinémie), fibrinémie et taux de  $\beta_2$  microglobuline sérique,
- des sérologies virales : EBV, HIV, HTLV ; hépatite B et hépatite C.

Il faut faire :

- un bilan hépatique complet,
- un ionogramme, une calcémie, une uricémie,
- un bilan d'hémostase.

### *Des prélèvements :*

Tels que :

- une biopsie ostéo-médullaire (BOM) systématique : dans deux territoires pour certains, à la recherche d'une infiltration médullaire et d'une éventuelle fibrose,
- un myélogramme,
- et une étude du LCR, systématique dans les LNH de haute malignité, à la recherche d'une atteinte méningée (66, 67).

### *Une exploration radiologique :*

L'imagerie comprend :

- à l'étage sus-diaphragmatique : radiographie du thorax et surtout tomодensitométrie,
- à l'étage sous-diaphragmatique : échographie et tomодensitométrie abdomino-pelvienne.

Selon le contexte et le type de LMNH diagnostiqué sont également réalisés :

- une scintigraphie osseuse,
- des explorations digestives par endoscopie avec biopsies d'une éventuelle zone suspecte,
- un scanner ou une IRM cérébrale (s'il existe des signes neurologiques évocateurs d'une localisation cérébrale),
- tout autre examen justifié par des signes d'appel cliniques du patient (2, 126).

En fonction des résultats de ce bilan, un stade est attribué selon la classification de Ann ARBOR (cf tableau 6). Celle-ci, créée au départ pour l'évaluation des lymphomes malins hodgkiniens et bien que moins adaptée à l'évaluation des LMNH, est toujours utilisée (46, 70).

**Tableau 6 : classification anatomo-clinique de Ann ARBOR (bilan d'extension) (126) :**

STADE	DEFINITION
I	Atteinte d'une seule région ganglionnaire (I) Atteinte d'un seul site extra-ganglionnaire (IE)
II	Atteinte de deux ou plusieurs sites ganglionnaires du même côté du diaphragme (II) Atteinte d'un site ganglionnaire et d'un site extra-ganglionnaire du même côté du diaphragme (IIE)
III	Atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme avec possibilité d'atteinte splénique (IIIS) ou d'une atteinte extra-ganglionnaire localisée (IIIE) éventuellement associée à une atteinte splénique (IIISE)
IV	Atteinte diffuse d'un ou de plusieurs sites extra-lymphatiques avec ou sans atteinte ganglionnaire associée

Pour chaque stade, sont indiqués :

- par la lettre A : l'absence de perte de poids, l'absence de fièvre, l'absence de sueurs,
- par la lettre B : la perte de poids (au moins 10 % du poids au cours des 6 mois précédents), la présence de sueurs ou de fièvre (38° C pendant 15 jours consécutifs sans infection documentée).

Par ailleurs, la recherche de contre-indications aux traitements fait réaliser :

- un électrocardiogramme et un échocardiogramme avec mesure de la fraction d'éjection du ventricule gauche, en raison de l'utilisation de cardio-toxiques au cours de la chimiothérapie d'induction,
- une exploration fonctionnelle respiratoire si nécessaire.

Cette étude complète et soigneuse permet d'apprécier différents éléments utiles à la mise en route du traitement (46) .

Certains d'entre eux ont pour but d'évaluer la croissance tumorale et le potentiel invasif

du lymphome, ce sont :

- le taux des LDH,
- le stade selon Ann ARBOR,
- le volume tumoral,
- le nombre de ganglions et sites extra-ganglionnaires envahis,
- l'existence d'un envahissement médullaire, d'un envahissement des leptoméniges.

D'autres sont le reflet de la tolérance du patient à la tumeur :

- performans status,
- symptômes B.

Enfin, certains de ces facteurs tentent d'explorer la capacité du patient à tolérer une chimiothérapie intensive :

- âge,
- performans status,
- envahissement médullaire (46).

Ce n'est qu'après avoir fait le point sur les caractéristiques du lymphome et réuni toutes ces informations que sera décidé un traitement, et éventuellement l'inclusion du patient dans un protocole thérapeutique multicentrique de chimiothérapie.

#### **4. TRAITEMENTS, EVOLUTION ET FACTEURS PRONOSTIQUES :**

##### **4.1 - Traitements :**

La stratégie thérapeutique diffère selon le mode de présentation (ganglionnaire, extra-ganglionnaire), le grade et le type histologique, l'âge, la masse tumorale, le caractère localisé ou diffus du lymphome (extension), les facteurs pronostiques et le terrain (14).

Ces traitements reposent avant tout sur la chimiothérapie, et à un moindre degré, la radiothérapie. La chirurgie a un rôle thérapeutique relativement limité en dehors des LNH digestifs (intervention en urgence en cas de complications et/ou chirurgie d'exérèse parfois) (126).

a) *Moyens* :

• **Chimiothérapie :**

De multiples protocoles de chimiothérapie sont employés. Il sont de composition et d'intensité variables. Les médicaments actifs sont nombreux : anthracyclines, cyclophosphamide, poisons du fuseau, dérivés de l'épipodophyllotoxine, méthotrexate, cytosine-arabinoside et corticoïdes (126).

Ces traitements sont réalisés sous forme de cures de quelques jours, séparées par plusieurs semaines d'intervalle.

Voici quelques-uns des protocoles utilisés avec leur composition respective :

<b>CVP</b>	Cyclophosphamide Vincristine Prednisone
------------	---

<b>Protocoles de première génération</b>	
<b>CHOP</b>	Cyclophosphamide Adriamycine Vincristine Prednisone
<b>BACOP</b>	Bléomycine Adriamycine Cyclophosphamide Vincristine Prednisone

<b>Protocoles de seconde génération</b>	
<b>ProMACE- CytaBOM</b>	Etoposide Cyclophosphamide Adriamycine Prednisone Cytarabine Bléomicine Vincristine Méthotrexate

<b>Protocoles de troisième génération</b>	
<b>M-BACOD</b>	Méthotrexate Bléomycine Adriamycine Cyclophosphamide Vincristine Dexaméthasone
<b>MACOP-B</b>	Méthotrexate Adriamycine Cyclophosphamide Vincristine Prednisone Bléomycine
<b>ACVBP (LNH 84)</b>	Adriamycine Cyclophosphamide Vindésine Bléomycine Méthylprednisolone Méthotrexate intrathécal

- **Radiothérapie :**

La radiothérapie est le plus souvent utilisée en complément de la chimiothérapie. Il s'agit de radiothérapie haute énergie. Les doses utilisées en fractionnement conventionnel sont de 25 à 35 grays dans les LMNH de faible malignité et de 35 à 55 grays dans les LMNH de grande malignité. Le traitement s'étale sur quatre à cinq séances de 1,8 à 2,5 grays par semaine (126).

- **Greffes de moelle :**

Les greffes de moelle autologue ou actuellement, plus souvent, de cellules souches prélevées par cytophérèse sont de plus en plus proposées pour les patients porteurs de LMNH agressifs de mauvais pronostic (46).

- **Interféron :**

L'Interféron est quelquefois utilisé en entretien d'une réponse induite par la chimiothérapie (46).

Par ailleurs, il existe des thérapeutiques adjuvantes dont le but est de traiter les complications relatives aux chimiothérapies ou à la radiothérapie (syndrome de type tumoral, aplasie et autres ...).

b) Stratégies thérapeutiques :

Nous ne ferons qu'énoncer leurs principes sans les développer.

LMNH de faible malignité :

Dans les rares formes localisées (stades I et II), la radiothérapie associée à une courte chimiothérapie permet d'obtenir de longues rémissions, voire des guérisons (70).

Dans les formes étendues (stades III et IV), les patients sont en général laissés en abstention thérapeutique du fait de la faible évolutivité tumorale.

Le traitement est justifié dès l'apparition de symptômes ou s'il existe des facteurs de mauvais pronostic. Il comporte le plus souvent une monochimiothérapie (cyclophosphamide, chloraminophène) chez les gens âgés ou une polychimiothérapie peu agressive chez les patients plus jeunes (126).

Deux éléments peuvent cependant peser en faveur d'une attitude thérapeutique plus agressive :

- l'âge : chez des malades jeunes ou lors de rechutes, des essais d'éradication par des chimiothérapies plus lourdes associées à une irradiation corporelle totale et à des autogreffes, sont en cours d'évaluation,

- une transformation en lymphome diffus à grandes cellules, où seuls des traitements agressifs peuvent être efficaces (126).

#### LMNH de grande malignité :

Dans les stades I et II, la radiothérapie a encore certainement un rôle à jouer, surtout après chimiothérapie première, en particulier dans les formes de bon pronostic : forme ganglionnaire de stade I, masse tumorale faible et LDH normales.

Dans les formes de mauvais pronostic, la chimiothérapie agressive est l'arme thérapeutique majeure. La place de la radiothérapie est plus difficile à apprécier.

Dans les stades III et IV, la chimiothérapie est indiquée. Les protocoles employés sont de plus en plus agressifs mais s'étalent sur une durée de plus en plus courte. Des essais d'intensification thérapeutique suivis de greffe de moelle sont en cours d'évaluation. La nécessité d'une prophylaxie neuro-méningée est justifiée (10 à 30 % de risque de localisation spécifique). Les espoirs sont de guérir 60 à 70 % des malades (70).

#### 4.2 - Evolution et facteurs pronostiques :

Les lymphomes de faible degré de malignité correspondent à 30-35 % de l'ensemble des LMNH.

L'évolution est en général très lente s'étalant couramment sur 7 à 15 ans, avec parfois des régressions spontanées. La courbe de survie est régulièrement décroissante et à très long terme, il ne semble pas exister de plateau de survie. Il existe une tendance à la rechute malgré les traitements (93).

Les facteurs de mauvais pronostic sont le volume de la masse tumorale ou son augmentation rapide et l'existence de signes généraux (10).

Une transformation en lymphome plus agressif (LNH diffus à grandes cellules) est possible. Son pronostic est sévère (46).

Les LMNH de malignité intermédiaire (environ 35 à 40 % des LNH) et les LMNH de forte malignité (15 à 20 %) seront envisagés ensembles.

Le taux de réponse complète aux protocoles actuels de chimiothérapie pour les lymphomes diffus B à grandes cellules serait de 60 % (46).

L'évolution sans traitement est en général rapide. L'obtention d'une rémission complète est nécessaire pour espérer une survie prolongée. La majorité des rechutes a lieu dans les deux ans suivant la rémission complète.

On peut actuellement espérer un plateau de survie sans rechute aux alentours de 70 à 85 % dans les formes localisées et de 50 à 60 % dans les formes étendues.

L'existence d'un plateau dans la courbe de survie indique qu'ils sont potentiellement curables. Il existe cependant dans certains cas des rechutes tardives suggérant que ces tumeurs ont des propriétés biologiques mal cernées (70).

Les facteurs de mauvais pronostic sont : l'âge, le performans status (autonomie du malade), le stade de la tumeur. L'absence de réponse suffisante au traitement a également une connotation péjorative (46).

Le LMNH lymphoblastique et le lymphome de Burkitt ont en commun une vitesse d'évolution très rapide et surviennent plus fréquemment chez l'enfant et l'adulte jeune (70).

#### **4.3 - Données actuelles :**

De nombreuses études tendent à préciser les facteurs pronostiques et les caractéristiques biologiques des lymphomes agressifs. Dans un article récent, T.M. GROGAN résume, pour la « Society for Hemopathology Program » (46), les directions de recherche actuelles et communique les résultats des travaux récents ou en cours d'évaluation.

La classification d'Ann ARBOR, toujours utilisée, semble peu adaptée à délimiter des sous-groupes pronostiques de patients dont le lymphome est agressif (RANDI et Coll. ; cités par T.M. GROGAN) (42, 46).

L'Index Pronostique International (International Pronostic Index : IPI) et l'index ajusté à l'âge, récemment définis, permettront probablement d'identifier des patients dont les risques sont comparables et par la suite d'évaluer de façon plus rigoureuse les résultats des nouvelles stratégies thérapeutiques.

L'Index Pronostique International des LMNH d'histologie agressive a été établi à partir de l'étude de 2031 patients (provenant de 16 institutions ou groupes coopératifs différents, originaires des USA, de l'Europe et du Canada), traités entre 1982 et 1987, de façon homogène par des protocoles de chimiothérapie. Il a permis de différencier quatre groupes de pronostic différent en terme de rémission complète et de survie à 5 ans. Cette étude prenait en compte les facteurs suivants : âge, stade d'extension selon Ann ARBOR, performans status, nombre de localisations extra-ganglionnaires et taux de LDH (SHIP M.A. et Coll. ; cités par T.M. GROGAN) (46).

Sur le plan des investigations biologiques, une étude sur 105 lymphomes à grandes cellules aurait montré un mauvais pronostic, avec une survie réduite quand :

- la population cellulaire lymphomateuse n'exprime plus l'antigène (Ag) humain leucocytaire (Ag HLA-DR),
- l'index de prolifération est important (Ki67 > 60 %),
- il existe une perte d'expression de l'Ag Pan B CD22,
- les cellules T infiltrantes sont déficientes (CD8).

Pour d'autres, un Ki67 > à 80 % aurait une valeur prédictive très péjorative et indiquerait une maladie rapidement évolutive. Cette valeur définie par le "Southwest Oncology Group" (SWOG) serait corrélée avec une faible réponse à la chimiothérapie.

Un protocole de chimiothérapie intensive avec greffe de moelle autologue est en cours d'évaluation pour ces patients.

Le GELA, lors d'une étude multicentrique portant sur 361 lymphomes, a pour sa part mis en évidence quatre facteurs corrélés à un mauvais pronostic. Il s'agit du phénotype T, du taux de LDH, de l'albumine sérique et du nombre de sites extra-ganglionnaires (BRAZIEL R.M. et Coll. ; cités par T.M. GROGAN) (46).

**Voies de recherche sur les molécules d'adhésion :** une altération du phénotype, par la perte ou une modification de la molécule LFA1 (molécule d'adhésion), provoquerait des modifications de l'adhésion cellulaire et un échappement à l'immunosurveillance de la tumeur par l'organisme.

La diminution de l'expression de LFA1 serait un phénomène plus répandu dans les lymphomes de haut grade. Il convient cependant de rester prudent car les variations

d'expression des CAM (molécules d'adhésion cellulaire) n'affecteraient pas la tumorigénicité de tous les lymphomes.

Il a récemment été démontré que la molécule d'adhésion cellulaire neuronale, NCAM (Neuronal Cell Adhesion Molecule) : CD56, molécule d'adhésion oncofoetale hautement analogue à l'Antigène Carcino-Embryonnaire (ACE), est exprimée dans 25 % des cellules T des lymphomes T ou des lymphomes Natural Killer (NK) like. La SWOG a montré que les lymphomes NCAM + (CD56 +) avaient une prédilection pour des sites inhabituels tels que le nasopharynx, le SNC, le muscle squelettique et le tractus gastro-intestinal. Bizarrement, ces mêmes sites expriment de hauts niveaux de NCAM. L'attraction homophilique connue de cette molécule (NCAM-NCAM) expliquerait le « homing » des lymphomes NCAM + pour ces sites. De plus une glycosylation des récepteurs de surface pourrait être un facteur d'implantation dans le Système Nerveux Central (SNC) (GROGAN T.M. et Coll.) (46).

## **B - COMPRESSIONS MEDULLAIRES :**

Une compression médullaire (CM) est une urgence thérapeutique. Son diagnostic doit être précoce car elle engage le devenir fonctionnel du patient.

Quelque soit l'étiologie, le plus important est de lever la compression avant l'installation d'altérations neurologiques irréversibles.

### **1. ETIOLOGIE**

Rappelons qu'il existe des étiologies tumorales, infectieuses, inflammatoires, mécaniques, post-traumatiques, constitutionnelles ou encore malformatives.

Les étiologies tumorales diffèrent selon l'âge : chez l'adulte, ce sont les localisations métastatiques néoplasiques qui sont les plus fréquentes (50 % dues à des localisations secondaires de cancer du sein, de la prostate ou du poumon) alors que les sarcomes et le neuroblastome représentent 80 % environ des causes de CM tumorales pédiatriques (3, 19, 121).

On peut également classer les lésions responsables de syndrome de CM par leur localisation et leur rapport à la dure-mère :

- **Lésions intra-durales :**

- extra-médullaires : les plus fréquentes sont le neurinome et le méningiome suivis par les tératomes, les sarcomes, les angiomes et les arachnoïdites spinales,

- intra-médullaires : épendymomes, gliomes, lipomes, ganglioneurones, métastases, angiomes, abcès, tuberculomes, gomme syphilitique, parasitoses.

- **Lésions extra-durales :**

- **rachidiennes :**

- . dominées par l'étiologie tumorale secondaire (métastases vertébrales de cancers ostéophiles, hémopathies) mais aussi parfois tumorales primitives (chondromes, ostéomes, angiomes osseux, dystrophies osseuses),

- . post-traumatiques,

- . infectieuses (maladie de Pott, infections à pyogènes, ...),

- . par rétrécissement du canal vertébral,

- **épidurales :**

- . épidurites infectieuses ou tumorales secondaires (les plus fréquentes),

- . tumeurs localisées à l'espace épidural (lipome, ...),

- **malformatives.**

Le diagnostic différentiel comprend la sclérose en plaque (SEP), la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et les myélites (15, 81, 123).

## **2. PHYSIOPATHOLOGIE**

Les facteurs induisant des dommages tissulaires irréversibles (destruction de la myéline démontrée en microscopie électronique) sont divers. Ils comprennent :

- des phénomènes compressifs,
- des modifications neurochimiques endogènes dues notamment aux effets locaux des cytokines médiatrices de la réponse inflammatoire (prostaglandines : PGE2 ; interleukines : IL1),
- l'ischémie.

La microglie qui appartient au système phagocytaire mononucléé du SNC, participerait à la destruction tissulaire, directement ou indirectement, par libération de substances cytotoxiques (radicaux libres et cytokines) (121).

La compréhension de ces phénomènes permettrait de mettre en place des stratégies visant à réduire l'agression mécanique compressive, limiter le processus secondaire autodestructeur qui conduit à la mort cellulaire neuronale et consécutivement à la perte permanente des fonctions motrices.

### **Données actuelles sur les mécanismes d'atteinte tissulaire de la moelle épinière** (121)

- **Phagocytose, altération tissulaire et oedème vasogénique :**

La compression mécanique des plexus veineux spinaux et épiduraux déclenche un oedème vasogénique qui atteint tout d'abord la substance blanche, puis ultérieurement la substance grise. C'est à ce moment que la production de PGE2 augmente et déclenche la libération d'IL1 et d'IL6 (réponse inflammatoire : vasodilatation, exsudation plasmatique et oedème).

Normalement, le SNC contient un grand nombre de cytokines importantes pour le fonctionnement neuronal. Elles sont produites par la microglie et les astrocytes. Une augmentation de leur sécrétion peut convertir leur action normale en action cytotoxique.

Les macrophages activés relâchent l'interleukine IL1 et le facteur de nécrose tumorale (TNF : Tumor Necrosis Factor), qui lorsqu'ils sont libérés simultanément en présence d'autres cytokines, agissent sur le processus de démyélinisation.

- Oedème vasogénique et mécanismes sérotoninergiques :

Le neurotransmetteur monoaminergique de la sérotonine (5HT) joue un rôle important dans la médiation de l'inflammation et pourrait être impliqué dans la dissémination des dommages cellulaires. Son implication n'est pas encore bien comprise. Son augmentation entraînerait une augmentation de la perméabilité vasculaire pendant la compression et favoriserait les altérations neuronales.

- Ischémie, hypoxie neuronale et oedème cytoxique :

Pendant l'ischémie, le glutamate extra-cellulaire augmente et il peut impliquer des lésions irréversibles des neurones du SNC.

Lors des CM néoplasiques, il y aurait une production d'excito-toxines "glutamate like" produisant le même type de lésions.

### **Implications :**

La compression mécanique, par le déclenchement d'une réponse inflammatoire cytotoxique et ultérieurement de phénomènes d'ischémie et d'hypoxie neuronale, ferait intervenir la participation active de neurotransmetteurs tels que le glutamate et la sérotonine. Cette cascade d'évènements conduit à un déficit neurologique irréversible. Il serait possible de mettre en oeuvre des stratégies thérapeutiques intervenant sur chacune de ces étapes. Mais les mécanismes en question sont complexes et nécessitent des modèles animaux expérimentaux.

La chloroquine et la colchicine, inhibiteurs de la phagocytose et de l'activité lysosomiale, seraient des candidats potentiels pour ce type d'études. Ils ont l'avantage de préserver la structure des neurofilaments et de diminuer la synthèse des cytokines.

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (corticoïdes) et non stéroïdiens (indométacine) sont actifs sur l'oedème vasogénique, via l'inhibition de PGE2 (121).

### 3. MODE DE PRESENTATION CLINIQUE

L'expression clinique d'une CM est liée au siège en hauteur ou en largeur de la compression par rapport à la moelle, à la nature même du processus expansif et à son mode évolutif.

Nous avons pris comme modèle de description le syndrome de compression médullaire lente de siège dorsal moyen. Tous les signes peuvent ne pas être présents au moment du diagnostic, mais ils doivent absolument être recherchés. L'interrogatoire précis doit s'accompagner d'un examen neurologique et rhumatologique complet ainsi que d'une évaluation de l'état fonctionnel du patient (80).

L'étude clinique comprend 3 éléments :

- *un syndrome rachidien* ; les douleurs rachidiennes spontanées ou provoquées par les mouvements, de topographie fixe, inflammatoires et à recrudescence nocturne, d'intensité progressivement croissante et rebelles aux traitements antalgiques classiques, sont un symptôme précoce et fréquent. L'examen permet de retrouver dans certains cas, soit une douleur provoquée, soit une raideur par contracture des muscles paravertébraux,

- *un syndrome radiculaire* comprenant des signes subjectifs : douleurs en hémi-ceinture ou en ceinture, intenses, paroxystiques, augmentées par la toux, les efforts, nocturnes et peu sensibles aux traitements. Ces signes sont parfois associés à une bande d'hypoesthésie à tous les modes qui permet de localiser le niveau de la lésion ou à une abolition des réflexes qui correspond au niveau radiculaire et à un déficit moteur radiculaire, souvent difficile à mettre en évidence au niveau dorsal,

- *un syndrome médullaire sous lésionnel* ; les patients peuvent se plaindre de difficultés à la marche, d'une fatigabilité (jambes cotonneuses) et parfois d'une véritable claudication intermittente neurogène. Il s'y associe éventuellement des troubles de la sensibilité spino-thalamique, de la sensibilité cordonale postérieure et de la fonction génito-sphinctérienne.

Il faut rechercher une diminution de la force motrice, étudier le tonus musculaire, la vivacité des réflexes ostéo-tendineux, les réflexes cutanés plantaires, des modifications de la sensibilité et rechercher des troubles génito-sphinctériens.

Les formes cliniques sont également différentes selon le niveau horizontal (latéral : syndrome de Brown-Sequard ; antérieur : syndrome spinothalamique ; postérieur : syndrome cordonal postérieur ; centro-médullaire : syndrome syringomyélique) et la hauteur de la compression de la moelle (jonction bulbo-médullaire ; cervical ; dorsal ; dorso-lombaire et lombaire).

Lorsque la CM est d'étiologie tumorale maligne, la douleur rachidienne et/ou radiculaire est le symptôme le plus fréquent et le plus précoce (8, 22, 37, 40, 80, 119).

Au moment du diagnostic, le syndrome douloureux peut être présent depuis quelques jours, quelques semaines, voire des mois (moyenne : 7 semaines). Les patients se plaignent le plus souvent d'une faiblesse des membres inférieurs (76 % des cas), retrouvée à l'examen clinique par une diminution de la force motrice (paraparésie dans 86 % des cas) (80).

#### 4. EXAMENS COMPLEMENTAIRES

Ils sont essentiellement représentés par l'imagerie neuroradiologique.

Les examens biologiques, essentiellement la VS, un bilan de coagulation et autres, sont fonction de l'étiologie.

Les radiographies de la colonne vertébrale sont indispensables. La moitié des CM sont dues en effet, à une affection rachidienne et un tiers des tumeurs intra-rachidiennes comportent des anomalies radiologiques (22, 40, 80).

Deux attitudes se conçoivent ensuite :

- une classique avec étude du LCR (anomalies manométriques, dissociation albuminocytologique) et myélographie (mais il existe des risques de décompensation médullaire),

- une moderne avec exploration tomodensitométrique (TDM) et surtout imagerie par résonance magnétique (IRM).

*La myélographie* : le produit de contraste peut être injecté en lombaire par ponction lombaire (PL), en sous-occipital ou en latéro-cervical en C2. Le produit de contraste intra-dural est un produit hydrosoluble non ionique. La myélographie montre des images d'aspect variable selon la localisation extra-durale, intra-durale ou intra-médullaire.

Une fois le niveau de compression localisé, elle doit être de principe suivie d'un scanner qui bénéficie de l'opacification préalable du liquide céphalo-rachidien (LCR) et permet donc une analyse précise de la moelle et du contenu canalaire (myélo-scanner) (109).

*Le scanner rachidien* avec ou sans produit de contraste intra-thécal, centré sur la zone suspecte, avec étude des densités, reconstructions frontales et sagittales, permet de mettre en évidence le processus expansif et ses rapports avec les différents éléments anatomiques. Il donne un aperçu parfois partiel de la lésion en hauteur et n'élimine pas d'autres localisations. S'il ne fait pas suite à la myélographie, le scanner est centré sur le segment rachidien suspect au vu de l'examen clinique ou des clichés standards. Il doit être effectué avec injection intraveineuse de produit de contraste iodé. Il analyse bien l'os, l'extension tumorale extrarachidienne et extra-durale éventuelle. Il est moins performant dans ce cas que le myélo-scanner ou l'IRM.

*L'imagerie par résonance magnétique (IRM)*: les développements technologiques en cours (coupes fines, antennes de surface) améliorent sans cesse la définition des structures anatomiques (moelle, racines) et rendent cet examen de plus en plus sensible et fiable. Il est atraumatique, relativement rapide, permet de visualiser le rachis et le système nerveux dans son ensemble (en plusieurs séquences successives) et de préciser s'il existe des lésions à distance du foyer de compression. Il doit être centré sur la région cervicale, dorsale ou lombaire en fonction de la symptomatologie clinique.

Idéalement, l'analyse de tout le rachis est souhaitable mais en fonction de l'urgence et de la tolérance du patient. Parfois seul le segment siège de la compression peut être analysé. Les séquences doivent comporter une pondération T2 pour son aspect pseudo myélographique, une pondération en T1 pour analyse de l'os et une pondération T1 après contraste para-magnétique pour analyse de la composante épidurale. Les coupes sagittales sont indispensables, complétées de principe par un autre plan, transverse et / ou coronal.

Une fois ce bilan réalisé s'envisagent les solutions thérapeutiques.

## **5. TRAITEMENT ET PRONOSTIC**

Rappelons qu'une CM est une urgence diagnostique et thérapeutique. Le devenir fonctionnel du patient est en jeu et le résultat du traitement dépend en grande partie de la rapidité avec laquelle il a été entrepris.

Le traitement est presque dans tous les cas chirurgical et repose sur trois principes :

- la décompression médullaire,
- l'exérèse de la tumeur,
- le maintien d'une bonne statique et de la solidité rachidienne.

Plusieurs voies d'abord existent. Elles dépendent du type de lésion et des renseignements fournis par les explorations neuroradiologiques (80, 111, 120, 133).

Ce sont :

- la voie postérieure (laminectomie parfois hémilaminectomie),
- la voie postéro-latérale,
- et la voie antérieure.

Elles peuvent être associées ou non à des interventions stabilisatrices.

Selon l'étiologie seront associées des thérapeutiques complémentaires. Celles-ci sont en général utilisées lors de localisations métastatiques. Il s'agit de la radiothérapie, de la chimiothérapie et de l'hormonothérapie (120, 136). Les corticoïdes sont fréquemment employés avant et après l'intervention.

Dans certains cas, lorsqu'une étiologie tumorale maligne est suspectée et que la lésion primitive est non seulement connue mais aussi radiosensible, une irradiation peut être tentée. Si elle échoue, le traitement sera chirurgical (22, 40, 41, 136).

Le pourcentage des patients paraplégiques qui récupèrent une fonction motrice n'excède pas 25 %, alors que 60 à 70 % des patients capables de marcher resteront stables (80).

Parmi les étiologies tumorales malignes, ce sont par ordre décroissant : les myélomes, les lymphomes, les métastases d'adénocarcinome prostatique et du rein, qui ont le pronostic général le moins défavorable (32).

Moyenne de survie en jours :

- myélomes : 520
- lymphomes : 370
- néoplasie d'origine prostatique : 388
- néoplasie d'origine rénale : 349.

Les résultats et le pronostic dépendent de la nature de la lésion responsable (malignité, histologie...), du degré du déficit neurologique préopératoire, de la localisation de la compression et de la technique chirurgicale employée (110, 120, 136).

### **III. MATERIEL ET METHODES**

#### **A - LES PATIENTS :**

Cette étude rétrospective a été réalisée grâce à l'informatisation des données de l'« *ADICAP* » (Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et en Anatomie Pathologiques) mise en place dans le service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques de Monsieur le Professeur CATANZANO au CHRU Dupuytren de LIMOGES, depuis l'année 1988.

Nous n'avons retenu que les cas pour lesquels les signes de compression médullaire (CM) étaient révélateurs d'un LMNH jusque là non diagnostiqué.

Nous avons pu réunir une série de neuf patients, entre mai 1988 et août 1996.

Tous ont été hospitalisés dans le service de Neurochirurgie de Monsieur le Professeur RAVON ou dans le service de Neurotraumatologie de Monsieur le Professeur MOREAU, sur une période de neuf ans.

Ils ont le plus souvent été pris en charge dans le service d'Hématologie Clinique de Madame le Professeur BORDESSOULE.

Cependant certains d'entre eux ont été suivis en dehors du CHRU de LIMOGES, dans différents centres hospitaliers : CHG de BRIVE, CHG d'ANGOULEME, Centre Georges François Leclerc de DIJON.

Pour chacun des dossiers étudiés nous nous sommes intéressés aux caractéristiques

suivantes :

- âge, sexe, année d'hospitalisation,
- antécédents, histoire de la maladie,
- signes fonctionnels cliniques préopératoires chroniques et aigus,
- examen neurologique préopératoire,
- explorations neuroradiologiques,
- type d'intervention réalisée,
- étude histologique,
- bilan d'extension,
- traitements entrepris,
- évolution, survie.

## **B - EXPLORATIONS NEURORADIOLOGIQUES :**

Les explorations neuroradiologiques sont documentées de façon variable selon l'ancienneté des dossiers. La plupart d'entre elles ont été réalisées dans le service de Radiologie B de Monsieur le Professeur DUPUY du CHRU de LIMOGES.

Selon la date d'hospitalisation, nous disposions de :

- clichés radiographiques standards simples du rachis : 9 patients ; nous avons recherché des lésions lytiques osseuses évocatrices d'un processus tumoral,
- myélographie (+/- couplée à un scanner) : 5 patients ; nous avons recherché :
  - . l'existence ou l'absence d'arrêt complet de la colonne opaque (arrêt complet ou incomplet),
  - . le type de l'obstacle : un arrêt peigné caractérisant un obstacle de type épidual,
  - . la localisation de la lésion : cervicale, dorsale ou lombaire avec le ou les niveaux vertébraux atteints,
  - . enfin, lorsque c'était possible, nous avons précisé si l'obstacle nous apparaissait postérieur ou antérieur.

- **Scanner rachidien :**

Quatre patients ont bénéficié de cet examen en préopératoire, en complément d'une myélographie pour deux d'entre eux et d'une IRM pour les deux autres.

Nous avons recherché :

- la localisation de la lésion : épidurale, paravertébrale, osseuse,
- sa densité,
- un éventuel rehaussement après injection intra-veineuse de produit de contraste.

- **IRM (Imagerie par Résonance Magnétique) :**

Pour cinq de nos patients, cet examen a été réalisé en préopératoire. Deux autres ont bénéficié de cet examen au cours de leur suivi évolutif.

Tous ces examens ont été réalisés sur un appareil Gyroscan S15/ACS 1,5 Tesla (PHILIPS), avec une antenne de surface spécifique rachidienne permettant d'explorer un segment maximal de 40 cm de long.

Pour chacun de ces examens, plusieurs types de séquences avaient été pratiquées :

- séquence pondérée en T1,
- séquence pondérée en T2,
- séquence pondérée en T1 avec injection de produit de contraste para-magnétique (Gadolinium).

Nous avons recherché :

- la localisation de la lésion : épidurale, osseuse, para-vertébrale,
- la situation de la masse tumorale par rapport aux vertèbres adjacentes,
- la valeur du signal de la tumeur / à la moelle épinière / à l'os ,
- une modification du signal après injection de produit para-magnétique.

## **C - METHODES D'INVESTIGATION**

### **ANATOMOPATHOLOGIQUE :**

#### **1. PRELEVEMENTS**

Il s'agissait de fragments de tumeur épidurale associés, dans certains cas, à un produit de curetage de l'os adjacent.

Dans cette étude rétrospective, différents fixateurs ont été utilisés : formol tamponné à 10 %, formol zinc, liquide de Bouin.

Dans 4 cas, une partie de ces prélèvements a été congelée dans de l'azote liquide puis conservée à - 80 °C.

#### **2. METHODES**

##### **2.1 - Histopathologie standard :**

###### ***a) Technique de préparation des lames :***

Les prélèvements ont été déshydratés et inclus en paraffine puis plusieurs colorations ont été réalisées :

- coloration standard par l'HEMATEINE-EOSINE-SAFRAN (H.E.S.),
- coloration de GIEMSA,
- coloration de GORDON-SWEET,
- réaction à l'acide périodique-Schiff (P.A.S.).

###### ***b) Etude morphologique :***

Pour chaque cas, tous les niveaux de coupe ont été examinés par deux anatomopathologistes.

Ceux comportant les lésions les plus significatives ont été sélectionnés. Pour chaque observation, les critères suivants ont été analysés :

- qualité du prélèvement : notification d'éventuels artéfacts (écrasement, décalcification, rétraction cellulaire),

- architecture tumorale,

- présence de fibrose,

- monotonie ou polymorphisme de la prolifération,

- taille et type des cellules tumorales,

- éventuel envahissement osseux (quand il existait un produit de curetage associé).

Nous avons classé ces lymphomes selon la classification de Kiel actualisée (1988, complétée en 1990), la Working Formulation et la REAL classification.

Plusieurs cas ont été relus par le Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA ; LNH 87 ou LNH 93), afin d'être inclus dans des protocoles d'études nationaux.

## **2.2 - Etude immunohistochimique :**

### ***a) Sur coupes en paraffine :***

Les coupes ont été déposées sur des lames traitées par le 3-aminopropyltriéthoxysilane (TESPA ref SIGMA) qui augmente l'adhérence.

La technique immunohistochimique indirecte « Peroxydase - Anti-Peroxydase » (PAP) (128) a été réalisée à l'aide de l'automate Gen II de VENTANA.

### ***◆ Principes de la méthode PAP :***

*1. déparaffinage au xylol (15 à 20 minutes),*

*2. déshydratation dans des bains d'alcool éthylique à 100°, puis à 90°, puis à 70°  
(3 minutes chacun),*

*3. extinction des peroxydases « endogènes » par immersion pendant 20 à 30 minutes dans un bain de Méthanol-H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>,*

*4. rinçage dans du tampon 0,05 MTRIS à pH 7,6 pendant 10 minutes,*

5. *démasquage des antigènes par immersion dans une solution de trypsine à 0,1 p 100 à 37° C pendant 15 à 20 minutes,*
6. *rinçage dans le tampon TRIS pendant 10 minutes,*
7. *recouvrement des coupes pendant environ 10 minutes par un sérum normal puis évacuation du sérum,*
8. *première incubation avec un anticorps monoclonal de souris (dirigé contre l'antigène recherché), dilué dans du tampon TRIS (TBS) 0,05 M à pH 7,6, additionné de sérum albumine bovine SAB pendant 30 minutes,*
9. *rinçage 3 fois dans le tampons TRIS, 10 minutes chaque fois,*
10. *incubation avec un anticorps anti-souris (par exemple de lapin), dilué dans le TRIS (TBS) 0,05 M à pH 7,6 avec du sérum humain normal dilué, pendant 30 minutes,*
11. *rinçage 3 fois dans le tampon TRIS, 10 minutes chaque fois,*
12. *incubation avec un anticorps anti-lapin (par exemple de porc) conjugué à la PAP, dilué dans le TRIS (TBS) 0,05 M à pH 7,6 avec du sérum humain normal dilué, pendant 30 minutes,*
13. *rinçage 3 fois dans le tampon TRIS, 10 minutes chaque fois,*
14. *révélation de la peroxydase par la 3-3'-diamino-benzidine (DAB) en présence de tampon TBS 0,05 M à pH 7,6 et d'eau oxygénée,*
15. *rinçage rapide à l'eau courante,*
16. *contre coloration légère à l'hématoxyline,*
17. *montage des lames.*

**Résultats** : les antigènes sont révélés par des dépôts brunâtres.

Les différents anticorps utilisés sont répertoriés dans le tableau 7.

**Tableau 7 : les différents anticorps utilisés en paraffine dans notre étude.**

	Anticorps	CD	Spécialité
Associés aux Lymphocytes B	L 26 DBB42	CD20 like	L B, cellules réticulaires dendritiques
Associés aux lymphocytes T	UCHL1 CD3	CD45Ro CD3	L T, cellules myéloïdes L T, complexe CD3, L T matures
Marqueurs des chaînes lourdes d'Ig	IgG@ IgM@ IgA@		Marquage intra cytoplasmique des chaînes lourdes d'Ig
Marqueurs des chaînes légères d'Ig	kappa lambda		Chaînes légères d'Ig/ Monotypie
Marqueurs de Prolifération	MIB1		Equivalent du Ki67
Marqueurs d'activité	Leu M1 BerH2	CD15 CD30	cellules myéloïdes, cellules de Reed-Sternberg lymphome Ki-one, L T et L B activés, histiocytes lymphome de Hodgkin

*laboratoires : Immunotech : @ ; Dako: tous les autres  
L : lymphocyte - CD : cluster de différenciation - Ig : Immunoglobuline*

A chaque fois sont réalisées des lames témoins (positif et négatif).

Les dilutions d'anticorps sont fixées au préalable :

- L26 : 1/200 (micro-ondes),
- DBB42 : 1/25,
- CD3 : 1/200,
- UCHL1 : 1/50,
- IgG : 1/300,
- IgM : 1/400,
- IgA : 1/250,
- Kappa : 1/1500,
- Lambda : 1/1500,
- MIB1 : 1/50 (micro-ondes),
- LeuM1 : 1/25,
- Ber H2 : 1/15 (micro-ondes).

Anticorps monoclonaux : L26, UCHL1, MIB1, LeuM1, BerH2.

Anticorps polyclonaux : DBB42, CD3, IgA, IgM, IgG, Kappa, Lambda.

L'interprétation des résultats a été effectuée par deux lecteurs. Nous avons spécifié l'existence de bruit de fond ou de tout autre gêne à l'interprétation (marquage douteux).

*b) Sur coupes en congélation :*

Méthode de préparation des coupes :

- elles sont réalisées au cryostat (Reichter Jung 2800 Frigocut) et sont d'une épaisseur de 5 microns,

- elles sont séchées à température ambiante pendant 12 à 24 heures puis fixées 10 minutes dans l'acétone à la température du laboratoire,

- après séchage de 2 à 3 minutes, elles sont utilisées directement pour la technique.

La méthode utilisée est la méthode APAAP (23).

Le principe de cette méthode est analogue à celui de la méthode PAP (les étapes sont les mêmes). Dans le « complexe APAAP », la phosphatase alcaline remplace la peroxydase.

Elle est habituellement révélée avec son substrat (« fast red ») dissous dans une solution de naphthol AS-TR phosphate contenant du lévamisole (qui bloque l'activité phosphatase alcaline endogène).

Le produit de réaction est rouge (126).

Les différents anticorps utilisés sont répertoriés dans le tableau 8.

**Tableau 8 : les différents anticorps utilisés en congélation dans notre étude.**

	Anticorps	CD	Spécialité
Associés aux L B	CD19	CD19	Cellules B
	CD20	CD20	Cellules B, cellules réticulaires dendritiques
	CD22	CD22	Toutes les cellules de Type B
	CD23	CD23	Cellules "folliculaires du manteau"
Associés aux LT	CD3	CD3	Toutes les cellules T
	CD4	CD4	L T auxiliaires
	CD8@	CD8	LT cytotoxiques/suppresseurs
	CD7	CD7	85 % des lymphocytes T périphériques, cortex thymique
Marqueurs d'activité	CD15	CD15	cellules myéloïdes, cellules de type hodgkin
	CD30	CD30	cellules de type hodgkin, lymphomes Ki one
Chaînes lourdes d'Ig	IgG@ IgA@ IgM@		Expression d'Ig de Surface
Chaînes légères d'Ig	kappa lambda		Monotypie, restriction de chaîne légère

*laboratoires : Immunotech: @ ; Dako : tous les autres*

*Ig : immunoglobuline - L : lymphocyte - CD : cluster de différenciation*

A chaque fois sont réalisées des lames témoins (positif et négatif).

Les anticorps de cette étude ont été utilisés aux concentrations suivantes :

- CD2 : 1/50,
- CD3 : 1/200,
- CD4 : 1/50,
- CD5 : 1/50,
- CD7 : 1/10,
- CD8 : 1/100,
- CD10 : 1/100,
- Kappa : 1/400,
- Lambda : 1/100.
- CD15 : 1/25,
- CD19 : 1/100,
- CD20 : 1/150,
- CD22 : 1/200,
- CD23 : 1/50,
- IgA : 1/50,
- IgG : 1/25,
- IgM : 1/200.

Tous ces anticorps sont monoclonaux.

Il convient de signaler que dans certains cas, les anticorps CD5 (anticorps commun aux lymphocytes T et à des sous-populations de lymphocytes B) et CD10 (Calla, utilisé comme marqueur des Leucémies Aiguës Lymphoïdes) ont été étudiés.

### **2.3 - Hybridation in situ :**

Cette technique a été réalisée sur coupes incluses en paraffine après fixation au formol.

Nous avons utilisé les sondes froides EBER (Y017), kappa et lambda (Y078) marquées à la fluorescéine (Dako).

#### **◆ Technique de l'hybridation in situ (HIS) :**

*L'hybridation in situ nécessite plusieurs étapes que nous allons maintenant décrire :*

##### **1. déparaffinage et réhydratation des lames :**

- par bains de toluène successifs (3 bains de 10 minutes),
- puis bains d'alcool à 100 °C et 95 °C,
- la réhydratation s'effectue à l'eau courante,

##### **2. hydrolyse :** *lorsque les prélèvements ont été fixés et inclus en paraffine, l'HIS nécessite une phase de perméation afin de permettre à la sonde d'atteindre sa cible,*

- les lames sont placées en chambre humide et on ajoute 100 à 200 micro-litres de Protéinase K (réf P4914, Sigma) diluée au 1/1000 dans du tampon TBS 0,005 mole, à pH 7,6 (Sigma) ; l'incubation dure 20 à 30 minutes à température ambiante (TA),
- la réaction est arrêtée par immersion dans une solution de glycine (réf G7126, Sigma) à 0,2 % dans du PBS (à pH 7,2) à TA,

##### **3. déshydratation :**

- passage dans des bains d'alcool à 90° C, puis à 100° C pendant 5 minutes,
- séchage à l'air,

##### **4. hybridation :**

- déposer 20 microlitres de sonde sur la coupe sèche,
- recouvrir d'une lamelle de 22 mm de côté et placer les lames en chambre humide à l'étuve à 37 °C, toute la nuit.

*- le lendemain, retirer les lamelles puis réaliser des lavages dans des bains de tampon : 2 SSC, 2 fois 5 minutes et 1 fois 5 minutes dans le 1 SSC,*

**5. mise en évidence :**

- placer les lames en chambre humide et déposer 100 à 200 micro-litres d'Anti-FITC (réf M878, Dako) dilué au 1/100, pendant 30 minutes,*
- faire deux bains de 3 minutes dans du TBS et ajouter 100 à 200 microlitres d'Ac Lapin anti Ig de Souris (réf Z259, Dako) dilué au 1/20 pendant 30 minutes,*
- il faut ensuite appliquer 100 à 200 microlitres de Complexe APAAP de Souris (réf D651, Dako) et replacer les lames dans du TBS (3 minutes, 2 fois).*

**6. révélation :**

- plonger les lames dans du tampon alcalin à pH 9,6 (deux bains de 5 minutes).*
- appliquer 100 à 200 microlitres de Solution de Substrat (BCIP/NBT) et du lévamisole à l'obscurité, à température ambiante, pendant 1 heure,*
- réaliser un lavage à l'eau courante,*

**7. contre coloration :**

- par du Vert Lumière à 2 % pendant 2 minutes,*
- montage en milieu aqueux.*

La lecture s'effectue ensuite au microscope. La positivité correspond à un marquage des cellules tumorales par des grains bleu noirs.

En parallèle une étude par HIS a été réalisée grâce à l'automate le Gen II de VENTANA (technique mise au point depuis juillet 1996).

Les étapes sont sensiblement les mêmes :

- pré-traitement (protéase),*
- dénaturation,*
- hybridation (application manuelle de la sonde),*
- lavages (SSC),*
- détection (anti-FITC, système avidine-biotine),*
- révélation (substrat : DAB/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> + cuivre),*
- contre-coloration (Hématoxyline).*

Pour ces deux techniques, à chaque fois sont réalisées des lames témoins (témoin positif et témoin négatif).

## **IV. NOS OBSERVATIONS**

--

Nous décrirons dans un premier temps, les neuf observations qui ont servi de support à ce travail.

Dans le chapitre suivant, nous résumerons les différents caractères étudiés dans chacune d'entre elles à l'aide de tableaux.

## ♦ OBSERVATION N° 1

Le 11.05.1988, Monsieur L. Marcel, âgé de 63 ans, est hospitalisé en urgence dans le service de Neurochirurgie pour syndrome de compression médullaire lente avec paraparésies et syndrome cordonal postérieur.

### Antécédents :

Sur le plan médical, sont relatés de nombreux épisodes de sciatique et de douleurs rachidiennes d'évolution favorable sous traitement médical, par repos et antalgiques ; la date du dernier épisode douloureux n'est pas précisée.

### Histoire de la maladie :

Les symptômes douloureux aigus apparaissent 3 jours avant l'hospitalisation. Suite à une journée de travaux physiques intenses, Monsieur L. ressent une violente douleur interscapulaire pour laquelle il consulte son médecin traitant.

Devant l'apparition de paresthésies des membres inférieurs et d'une sensation de marche cotonneuse, celui-ci l'hospitalise en urgence au CHG d'Angoulême. Il est transféré le lendemain au CHU de Limoges.

### Examens d'entrée :

- signes fonctionnels (SF) : on note des paresthésies des membres inférieurs remontant jusqu'aux cuisses,

- signes physiques (SP) : l'examen retrouve une douleur provoquée à la palpation de D8 irradiant en ceinture ainsi que des troubles de la sensibilité profonde (perception erronée des orteils) évoquant une atteinte cordonale. Il s'y associent un syndrome d'irritation pyramidale ( hyperréflexie tendineuse, Babinski bilatéral), une paraparésie légère (discret déficit moteur des 2 membres inférieurs à la manoeuvre de Barré). Aucun trouble sphinctérien n'est décelé.

Le grade fonctionnel préopératoire est rétrospectivement évalué à 2.

### Explorations neuroradiologiques :

- clichés standards : il n'est pas observé de lyse osseuse,
- myélographie : il est objectivé un arrêt complet de la colonne opaque en D8 ; l'image observée fait évoquer un obstacle de type épidual,
- LCR (liquide céphalo-rachidien) : protéinorachie = 4,4g/l.

### Traitement chirurgical :

Il est réalisé en mai 1988. La voie d'abord postérieure (laminectomie D7-D8) est hémorragique et montre un envahissement pathologique des lames D7 et D8. L'os a un aspect de « sucre mouillé ». Le tissu tumoral est développé en arrière du fourreau dural (D7 et D8). La laminectomie est agrandie aux dépens des lames voisines ; l'exérèse complète ne peut être réalisée en raison d'un développement antérieur très hémorragique de la tumeur.

Les suites opératoires sont simples avec récupération du déficit neurologique et persistance de quelques troubles sensitifs (paresthésies en chaussette.).

### Examen anatomopathologique :

Ce cas a donné lieu à discussion entre les Professeurs DIEBOLD, DELSOL et GAULARD. Le diagnostic final retenu est celui de LMNH B de faible degré de malignité, de type LLC polymphocytaire avec peut-être un syndrome de Richter associé (classification de Kiel).

Dans la WF, ce lymphome est de type A : lymphome malin à petits lymphocytes compatible avec une LLC.

Dans la REAL: lymphome B à petites cellules, type LLC polymphocytaire.

### Bilan hématologique :

Ce lymphome est classé stade IV (classification d'Ann ARBOR) avec envahissement épidual, osseux et para-vertébral.

Le scanner thoracique, abdominal et rachidien révèle une extension para-vertébrale de niveau D6 et confirme l'atteinte osseuse des corps vertébraux D7 et D8.

La VS et les LDH sont normaux.

Aucune localisation viscérale et ganglionnaire n'est retrouvée.

La BOM est négative et le performans status est évalué à 1.

Traitement :

Le traitement initial comporte 4 cures avec alternance de VIM3 ( Vehem + Isofosfamide + Méthotrexate + Methylag + Novantrone + Corticothérapie), de MTX (méthotrexate) en intra-thécal et d'ACVB ( Adriamycine + Endoxan + Eldesine + Bléomycine + Solumedrol).

Cette chimiothérapie est débutée en mai 1988.

Evolution :

Après le premier bilan post-cure, Monsieur L. est considéré en rémission incomplète. Il est donc décidé de continuer un traitement avec cette fois, alternance de VIM et ACVM.

Il est considéré en rémission complète en février 1989.

Après 3 mois d'abstention thérapeutique, en juin 1989, survient une rechute clinique avec apparition d'adénopathies périphériques : sus-claviculaire gauche, jugulo-carotidiennes et sous-diaphragmatiques (rétro-péritonéales, rétro-crurales et latéro-vertébro-dorsales).

Un nouveau traitement de type DHAP (Dexaméthasone + Cysplatyl + Vidarabine) et mis en route. Malgré 6 cures, le syndrome tumoral persiste.

Ce patient décède en janvier 1990.

La survie a été de 20 mois.

## ◆ OBSERVATION N° 2

Le 17.01.1991, Monsieur P. André, âgé de 57 ans, est transféré du CHG de Brive, dans le service de Neurochirurgie pour excision d'un processus expansif dorsal, extra-dural postérieur, mis en évidence lors d'un bilan neuroradiologique réalisé pour récurrence et recrudescence de douleurs lombo-sacrées inflammatoires.

### Antécédents :

L'interrogatoire retrouve la notion d'une chute avec traumatisme lombo-sacré en 1989 avec, cette même année, un épisode lombalgique avec cruralgie droite régressive après infiltration locale de corticoïdes.

Un bilan rhumatologique et radiologique complet a été réalisé. Il n'a mis en évidence que des discopathies étagées sans hernie discale.

### Histoire de la maladie :

Un mois avant son hospitalisation Monsieur P. souffrait à nouveau de violentes douleurs lombo-sacrées aiguës, inflammatoires (nocturnes empêchant le sommeil), très invalidantes et ne cédant pas sous antalgiques codéinés.

Il consulte alors un rhumatologue qui réalise une nouvelle infiltration loco-régionale de corticoïdes.

Devant la persistance des douleurs, son médecin l'hospitalise à Brive pour réalisation d'un bilan complémentaire.

### Examens d'entrée :

- SF : une douleur lombo-sacrée, vive, insomnante, impulsive à la toux avec irradiation crurale antérieure droite sans paresthésies associées est relatée.

- SP : aucun déficit moteur n'est pas mis en évidence. La force musculaire est normale et il n'existe pas de troubles sphinctériens.

L'examen neurologique objective une ébauche de signe de Babinski à gauche.

Les réflexes rotuliens sont vifs.

Le grade préopératoire fonctionnel est estimé à 1.

### Explorations neuroradiologiques :

- Radiographies standards : elles ne montrent aucune lésion ostéolytique.
- Myélographie : elle objective un arrêt complet de la colonne opaque en D10-D11, par un obstacle de type épidual postérieur. Cet examen complété par un scanner confirme l'existence d'une lésion extra-durale, postérieure et épidurale.
- Scanner couplé à l'examen précédent : cette masse de densité tissulaire, épidurale postérieure, se prolonge discrètement dans le foramen D10-D11. Elle n'est pas rehaussée par le produit de contraste. Il n'existe pas d'ostéolyse ni d'érosion des structures osseuses adjacentes.

### Traitement chirurgical :

Une laminectomie décompressive est réalisée le 30.08.1991. Elle intéresse les niveaux D10, D11 et D12.

Le chirurgien retrouve un tissu granuleux, dur, extra-dural développé à la partie postérieure du canal vertébral, débordant en latéral à gauche. Ce processus expansif paraît situé en arrière de D10 et D11 sans attaches osseuses associées ni d'envahissement des corps vertébraux adjacents. La coulée épidurale postérieure est enlevée en totalité.

Les suites opératoires sont simples.

### Examen anatomopathologique :

LMNH de haut degré de malignité, de type B, centroblastique diffus dans la classification de Kiel, de type lymphome malin diffus à grandes cellules (G) dans la Working Formulation et lymphome B diffus à grandes cellules dans la REAL.

### Bilan hématologique :

Il s'agit d'un lymphome de stade IE. Les différentes explorations ne mettent en évidence aucune autre localisation lymphomateuse.

Les LDH et la VS sont normales.

Le performans status est de 1.

La masse tumorale est modérée et il n'existe aucun critère de mauvais pronostic.

Le dossier de Monsieur P. est inclus dans le protocole d'étude thérapeutique LNH 87 (groupe 1, bras B.).

Traitement :

Celui-ci comporte 8 cures de type M-BACOD ( Adriamycine + Endoxan + Oncovin + Bléomycine + Célestène) avec renforcement par injection de Méthotrexate intra-thécal.

Evolution :

En mai 1992, Monsieur P. est considéré en rémission complète. Une irradiation de principe est décidée sur le site de la lésion épidurale.

Depuis, Monsieur P. est régulièrement suivi dans le service d'Hématologie. Une IRM réalisée en février 1994 ne montre aucun signe de récurrence.

Ce patient suivi depuis 58 mois est en rémission complète depuis avril 1992.

### ◆ OBSERVATION N° 3

Le 30.08.1993, Monsieur B. René, âgé de 59 ans, est hospitalisé pour syndrome de compression médullaire lente associant une paraparésie (difficultés à la marche) et des signes d'irritation pyramidale (hyper-réflexie tendineuse).

#### Antécédents :

La notion d'une allergie à l'aspirine et un zona sont relatés.

#### Histoire de la maladie :

En juin 1993, Monsieur B. consulte son médecin traitant pour une douleur thoracique gauche, de topographie D8, dont les caractères font évoquer un zona. Au mois d'août suivant, devant la persistance de douleurs vives et insomniantes, il est hospitalisé en clinique pour bilan complémentaire. Il souffre alors depuis 3 mois.

La réalisation d'une ponction lombaire entraîne le soir même une faiblesse des membres inférieurs et l'analyse du LCR révèle une protéinorachie de 2,10 g.

La symptomatologie douloureuse s'améliore après un traitement par le Solumédrol, mais la paraparésie persiste. Il est hospitalisé en urgence pour suspicion de processus tumoral expansif.

L'IRM est réalisée le jour même, l'intervention, le lendemain.

#### Examens d'entrée :

- SF : on note une sensation de jambes cotonneuses.
- SP : l'examen objective une paraparésie, des difficultés à la marche ainsi qu'une hypoesthésie latéro-thoracique gauche et un syndrome d'irritation pyramidale.

Le grade fonctionnel préopératoire est de 2.

#### Explorations neuroradiologiques :

- Radiographies standards : ces clichés ne montrent pas de lyse osseuse ou de signe évocateur de malignité.
- IRM : celle-ci objective un processus expansif en arrière des corps vertébraux D6-D7, sans atteinte osseuse associée. Cette masse épidurale et postérieure, latérale gauche, se prolonge par le foramen de conjugaison. Il existe une extension paravertébrale, sans adénopathie rétro-aortique et médiastinale postérieure associée.

### Traitement chirurgical :

Il a été réalisé une laminectomie étendue sur les niveaux D5-D6 et D7. Celle-ci retrouve une épидurite postérieure et latérale gauche. Le processus expansif est situé en arrière des corps vertébraux D6 et D7 (principalement D7).

Les deux racines dorsales englobées dans le processus tumoral sont dégagées. Aucune anomalie osseuse n'est découverte.

### Examen anatomopathologique :

Il s'agit d'un cas difficile, pour lequel plusieurs relectures et études immunohistochimiques en congélation ont été nécessaires. Le groupe de relecture du GELA 1993 a conclu à un lymphome B de haut degré de malignité non classable dans la classification de Kiel, la WF (O).

Les hypothèses diagnostiques de lymphome centroblasto-centrocytique diffus ou de lymphome du manteau n'ont pu être retenues en raison de la négativité de CD10 pour le premier cité et de la négativité de CD5, associé à l'absence de réarrangement au locus MCL (étude de ccl-1 par PCR) pour le second (il s'agissait peut être d'un lymphome centroblastique un peu « rétracté »).

### Bilan hématologique :

Il s'agit d'un lymphome de stade IE, révélé par syndrome de compression médullaire, de localisation primitivement épидurale et paravertébrale. Le bilan d'extension complet n'a pu mettre en évidence une autre localisation lymphomateuse. Bien qu'il n'existe pas d'atteinte osseuse, de par ses caractéristiques histologiques, ce lymphome est considéré comme de mauvais pronostic. Les constantes biologiques sont normales.

### Traitement :

Il est composé d'une chimiothérapie de type ACVBP (Adriamycine + Endoxan + Bléomycine + Vendésine + Corticoïdes) + MTX (méthotrexate), avec 4 cures d'induction pour commencer, suivies de cures de consolidation par Holoxan et VP16.

Evolution :

Sur le plan fonctionnel, Monsieur B. ne récupère pas une autonomie complète. Le grade postopératoire est similaire à celui constaté avant l'intervention (grade 2). Il ne peut se déplacer sans l'aide d'une canne.

En décembre 1993, il fait une grave chute qui entraîne une fracture trochantérienne gauche comminutive.

Monsieur B. est alors hospitalisé en rééducation fonctionnelle.

De nombreuses complications vont alors émailler l'évolution de la maladie : embolie pulmonaire (45 % d'amputation totale), épisodes infectieux sévères lors des passages en apnée, insuffisance rénale, aggravation de son impotence fonctionnelle et déficit majoré du membre inférieur gauche.

Le bilan complémentaire et notamment la réalisation d'une IRM ne montrent aucune autre localisation ou récurrence locale de sa maladie.

En janvier 1994, alors qu'il est considéré en rémission complète, il fait à nouveau une grave complication infectieuse intercurrente avec dyspnée majeure, acrocyanose, pancytopénie, hypoxie ( PO<sub>2</sub> : 55 mm de Hg sous 6l d'O<sub>2</sub>), syndrome alvéolo-interstitiel diffus et images réticulo-nodulaires à la radiographie pulmonaire.

Il est rapidement transféré dans le service de réanimation. Il décède le 19.02.1994 dans un tableau de défaillance polyviscérale. Ce décès survient 6 mois après sa 1ère hospitalisation

## ◆ OBSERVATION N° 4

Le 22.09.1994, Madame T. Elodie, âgée de 74 ans, est hospitalisée dans le service de Neurochirurgie pour cure de canal lombaire étroit avec symptomatologie de claudication intermittente neurogène.

### Antécédents :

- médicaux : ils se résument en une tuberculose rénale, une bartholinite et une HTA.
- chirurgicaux : ont été réalisées une néphrectomie en 1964 et une hystérectomie en 1970.

### Histoire de la maladie :

Elle a débuté par une claudication neurogène intermittente faisant suspecter un canal lombaire étroit. Cette impotence fonctionnelle est apparue 5 mois environ avant sa première consultation dans le service de Neurotraumatologie. Le jour de cette consultation, cette gêne a disparu, remplacée depuis 2 semaines environ, par des douleurs à type de sciatalgies S1 bilatérales.

L'examen pratiqué ce jour là est normal et le bilan radiographique confirme l'existence d'un canal lombaire rétréci par de l'arthrose. En accord avec la patiente, une date d'intervention est décidée.

### Examens d'entrée :

Il est quasiment normal et ne révèle qu'une abolition des réflexes achilléens, sans déficit moteur associé.

Le reste de l'examen est sans particularité.

Le grade préopératoire fonctionnel est de 1.

### Explorations neuroradiologiques :

- la sacroradiculographie révèle un canal rétréci de L1-L2 jusqu'à L3-L4. Il est associé à des opacités antérieures étagées sur le fourreau dural sans lésion osseuse suspecte.

Traitement chirurgical :

Réalisé le 23.09.1994, il consiste en une laminectomie bilatérale de L1-L2 à L4-L5 qui décèle une brèche épidurale suspecte et épaisse qui est adressée au service d'Anatomie Pathologie pour analyse.

Les suites opératoires sont excellentes.

Examen anatomopathologique :

Ce lymphome B est classé en lymphome lymphoplasmocytaire B dans la classification de Kiel, lymphome à petites cellules compatible avec une LLC plasmocytoïde dans la Working Formulation (type A) et lymphome B lymphoplasmocytoïde dans la REAL.

Il s'agit d'un lymphome de faible degré de malignité.

Bilan hématologique :

Lymphome de stade IE, de localisation épidurale.

Aucune autre localisation n'est mise en évidence par le bilan d'extension.

Evolution :

En novembre, un bilan réalisé à Angoulême, met en évidence une masse du quadrant inférieur du sein droit dont l'ablation chirurgicale permet de diagnostiquer un carcinome canalaire infiltrant à prédominance intra-canalaire traité par une mastectomie avec curage ganglionnaire.

Sur le plan hématologique, un nouveau bilan scanographique réalisé en décembre, révèle des ganglions rétro-péritonéaux, para-aortiques gauches de 20 mm ainsi qu'une prise de contraste hétérogène au niveau de la cicatrice de la laminectomie.

L'examen clinique retrouve une adénopathie sus-claviculaire gauche de 25 mm.

L'examen ORL découvre une lésion de la vallécule gauche.

Ces deux lésions sont biopsiées et l'examen histologique confirme les localisations lymphomateuses.

La BOM est négative.

Traitement :

Une chimiothérapie de type CVP ( Oncovin + Endoxan + Solupred ) est débutée le 13.01.1996.

Evolution :

Alors que Madame T en est à sa 10ème cure de chimiothérapie, une sensation d'engourdissement des jambes fait réaliser un scanner rachidien. Celui-ci montre une volumineuse masse de la partie postérieure du rachis en regard de la zone de laminectomie. Cette lésion épidurale, radiculaire, prend intensément le produit de contraste. Elle est couplée à une coulée ganglionnaire rétro-péritonéale (latéro-aortique gauche) modérée. Cette rechute de la localisation lymphomateuse épidurale avec extension fait débiter une radiothérapie.

Cette irradiation porte sur les aires ganglionnaires et la zone opératoire lombaire jusqu'en S2. Elle est délivrée à raison de 40 grays, fractionnée sur 28 jours.

A ce jour, Madame T. n'est toujours pas en rémission complète et poursuit sa chimiothérapie par CVP.

Elle a refusé l'examen par IRM qui lui a été proposé.

Elle est suivie depuis 22 mois.

## ◆ OBSERVATION N° 5

Le 17.10.1994, Monsieur F. Marcel, âgé de 72 ans, est hospitalisé dans le service de Neurochirurgie, transféré du CHG de Brive pour une paraplégie incomplète D6.

### Antécédents :

Ils se résument en une hypertension artérielle, une hypercholestérolémie et un tabagisme important (60 années paquet).

### Histoire de la maladie :

Depuis un mois environ, Monsieur F. Marcel, souffre de troubles statiques et se déplace avec difficultés. Dix jours environ avant son hospitalisation à Limoges, au décours d'une poussée hypertensive, apparaît un déficit modéré du membre inférieur gauche. Il est alors hospitalisé en urgence au CHG de Brive.

Le bilan réalisé fait suspecter un processus expansif. Il est alors rapidement transféré au CHU de Limoges pour réalisation d'une IRM en urgence.

### Examens d'entrée :

SP : une paraparésie d'apparition subaiguë, prédominant à gauche (paraplégie incomplète) de niveau D6 est décrite.

L'examen retrouve un niveau sensitif D5-D6 en bande avec une hypoesthésie. Par ailleurs, il objective un déficit moteur du membre inférieur gauche avec légère rigidité spastique (mobilisation des orteils) associé à une hyperréflexie tendineuse avec signe de Babinski bilatéral.

Le grade préopératoire est évalué à 3.

La protéïnorachie est de 3,16 g/l.

### Explorations neuroradiologiques :

- clichés standards : aucune lyse osseuse n'est signalée sur les compte rendus,
- IRM : elle objective une lyse du corps vertébral de D6 avec une extension intracanaulaire et médiastinale, associée à une épидурite compressive de niveau D5-D6 et D7. Cette lésion épидurale est associée à une extension paravertébrale.

### Traitement chirurgical :

Il consiste en une laminectomie D6 élargie vers D5 et D7.

L'examen peropératoire permet de retrouver un tissu fibreux grisâtre avec une lyse osseuse du corps de D6.

Les suites opératoires se compliquent d'une paraplégie progressive, évolutive, presque complète avec extension du déficit au membre inférieur droit.

### Examen anatomopathologique :

Il s'agit d'un lymphome de type B, de haut degré de malignité, inclassable dans la classification de Kiel et la WF et la REAL.

### Bilan hématologique :

Le scanner thoraco-abdomino-pelvien montre un important épaissement des parties molles paravertébrales de D3 jusqu'à D6, englobant l'oesophage ainsi qu'un épanchement pleural réactionnel.

Aucune adénopathie médiastinale, coelio-mésentérique, latéro-aorto-cave ou pelvienne n'est retrouvée.

### Traitement :

Une irradiation palliative est décidée et débutée en octobre 1994. Le patient reçoit 37,4 grays. Le traitement doit être stoppé en raison d'une infection à pyocyanique de la plaie dorsale.

Le bilan complémentaire ne peut malheureusement pas être complété (la BOM ne peut être réalisée ; il n'y aura pas de consultation ORL).

Sur un plan clinique, l'examen n'objective pas d'adénopathie périphérique mais il existe une asthénie importante avec une altération de l'état général qui conduit à retransférer le patient à domicile avec un traitement antibiotique et des soins locaux.

Monsieur F. décède chez lui 3 mois après sa première hospitalisation.

## ◆ OBSERVATION N° 6

Le 24.02.1995, Monsieur P. Jean, âgé de 64 ans, est hospitalisé dans le service de Neurologie pour bilan de douleurs lombaires et dorsales invalidantes avec apparition récente de difficultés à la marche.

### Antécédents :

- sur le plan chirurgical, un accident de la voie publique avec pneumothorax en 1970 est relaté,
- sur le plan médical, sont retrouvés des antécédents de colique néphrétique, d'hypertension artérielle et un tabagisme important.

### Histoire de la maladie :

Elle débute en janvier 1995 par l'apparition de douleurs dorsales et lombaires basses nécessitant la mise en route d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens et antalgiques.

Devant la persistance des douleurs, l'apparition de troubles de la marche associés à des troubles de la sensibilité profonde et une faiblesse des membres inférieurs avec exagération des réflexes ostéo-tendineux, Monsieur P. est hospitalisé au CHU de Limoges.

### Examens d'entrée :

- SF : des douleurs dorsales et lombaires basses, lancinantes à type de décharges électriques sont apparues,
- SP : l'examen retrouve une paraparésie avec troubles de la marche, troubles de la sensibilité profonde et syndrome d'irritation pyramidale, sans signe de Babinski.

Le grade préopératoire est de 2.

### Explorations neuroradiologiques :

- Radiographies standards : celles-ci ne montrent pas de lyse osseuse.
- IRM : elle objective un processus expansif sur le cordon médullaire dorsal en regard de D10 et D11. Cette lésion est rehaussée par le produit de contraste para-magnétique.
- Scanner du rachis dorsal inférieur : il retrouve une épidurite de D9 à D11 avec extension de la tumeur par les foramens inter-vertébraux jusqu'à la plèvre.

### Traitement chirurgical :

Il consiste en une laminectomie D9-D10-D11 avec ablation de la coulée épidurale jusqu'aux racines. L'exérèse est incomplète et laisse en place la partie de la tumeur située des trous de conjugaison jusqu'à la plèvre.

### Examen anatomopathologique :

Ce lymphome est un lymphome B de haut degré de malignité, de type centroblastique diffus dans la classification de Kiel ; dans la Working Formulation, ce lymphome est considéré comme un lymphome de malignité intermédiaire : lymphome à grandes cellules (G) et dans la REAL comme un lymphome diffus B à grandes cellules.

### Bilan hématologique :

Il est réalisé à Dijon. Il s'agit d'un lymphome, de stade IB, épidural et paravertébral.

Le scanner thoraco-abdominal révèle un épanchement pleural réactionnel, un aspect d'emphysème diffus sans argument en faveur d'une localisation lymphomateuse.

La BOM ne montre pas d'infiltration tumorale.

Le taux des LDH est augmenté (653 UI).

L'examen clinique retrouve des symptômes de type B (asthénie, sueurs, amaigrissement).

Les troubles sensitifs ainsi qu'une ataxie ont persisté.

Le bilan tomodensitométrique n'a révélé aucune autre localisation viscérale ou ganglionnaire que la lésion paravertébrale résiduelle.

L'IRM de contrôle a permis d'objectiver précisément cette lésion qui se situe en regard de D10 et D11.

### Traitement :

Un traitement est mis en route selon le protocole LNH 93 avec 4 cures d'ACVP en induction (Adriamycine + Cyclophosphamide + Bléomycine + Prednisone), d'alterner ensuite ces cures avec du Méthotrexate haute dose et soit de l'Isofosfamide-VP16 ou de l'Aracytine. Le traitement débute le 16.03.1995. Surviennent alors des complications cardiaques.

Après une amélioration passagère, le 29.03.1995, Monsieur P. décède dans un tableau de syndrome de détresse respiratoire aiguë de l'adulte. Celui-ci est probablement en relation avec un syndrome d'inhalation bronchique passé inaperçu.

La survie est de 1 mois et demi.

## ◆ OBSERVATION N° 7

Le 05.07.1995, Monsieur L. Jean-Jacques, âgé de 36 ans, est hospitalisé dans le service de Neurochirurgie car un bilan réalisé à Périgueux, a révélé une épидurite avec lyse de D6.

### Antécédents :

Il existe une séropositivité pour le VIH (Virus d'Immunodéficience Humaine), connue depuis 6 ans, sans déclaration de la maladie.

### Histoire de la maladie :

Un mois avant son hospitalisation, Monsieur L. souffre de douleurs rachidiennes dorsales associées depuis une semaine à des paresthésies intermittentes des deux membres inférieurs et une sensation de dérobement des jambes à la marche.

Le 07.07.1995, survient un déficit moteur permanent des deux membres inférieurs. Monsieur L. est alors hospitalisé en urgence à Périgueux, où l'examen tomodensitométrique révèle une masse épидurale postéro-latérale, avec lyse de D6 et extension paravertébrale par les trous de conjugaison. Il est transféré en urgence au CHU de Limoges.

### Examens d'entrée :

Une paraplégie incomplète de niveau D7 avec station debout difficile, instabilité et latéralisation à droite est retrouvée. Il s'y associent une hypoesthésie bilatérale, une motricité proximale abolie avec un signe de Babinski à droite.

### Explorations neuroradiologiques :

Myélographie et scanner : les clichés standards montrent une opacité paravertébrale droite développée au niveau D4-D5. L'injection par voie lombaire met en évidence une contamination des espaces épидuraux avec une image de blocage à l'étage dorsal moyen.

L'analyse des coupes de TDM confirme l'existence d'une masse de l'angle costo-vertébral droit. Cette lésion, polylobée, envahit le rachis par les trous de conjugaison D3-D4 et D4-D5. Les espaces épидuraux sont complètement envahis et la moelle n'est plus identifiable. Les structures osseuses adjacentes ont un aspect mité.

### Traitement chirurgical :

Le 08.07.1995, il consiste en une laminectomie D6-D7-D8-D9. Au niveau de D7, existe une tumeur molle épidurale, à priori indépendante du processus pathologique osseux. Il existe une lyse osseuse de D6, une épidurite.

### Examen anatomopathologique :

Ce lymphome est classé en lymphome B de haut degré de malignité de type Burkitt dans la classification de Kiel, de type J dans la WF (lymphome à petites cellules non clivées de haut grade) et lymphome B de type Burkitt dans la REAL.

### Bilan hématologique :

Le scanner thoraco-abdominal a mis en évidence deux zones hypodenses situées dans les segments IV et VI sans localisation ganglionnaire coelio-mésentérique, lombo-aortique ou médiastinale associée.

Ce lymphome est de stade IV avec une réaction lymphocytaire méningée associée.

### Traitement :

Le 12.07.1995, un centrage est réalisé en urgence, suivi d'une irradiation du rachis dorsal de D1 à D10 et de la région paravertébrale droite, à raison de 30 grays, sur 10 séances, en 23 jours.

Une chimiothérapie est débutée le 17.07.1995 et prévoit 4 cures de type CHOP avec MTX en intrathécal.

### Evolution :

Le 30 septembre, devant l'apparition de douleurs abdominales et d'une stase stercorale, est réalisé un lavement évacuateur qui soulage le patient. Il existait depuis un fond douloureux abdominal.

Le 3 octobre, brutalement, survient une douleur abdominale diffuse avec défense. Après réalisation d'un ASP et avis chirurgical, le patient est immédiatement transféré au bloc opératoire. La coelioscopie montre une perforation du grêle. Une résection intestinale est réalisée. L'évolution est cependant défavorable et Monsieur L. décède 3 mois après sa première hospitalisation.

L'examen anatomopathologique, réalisé sur la pièce de résection chirurgicale, révèle un envahissement des ganglions mésentériques, sans infiltration lymphomateuse de l'intestin grêle.

## ◆ OBSERVATION N° 8

Le 05.07.1995, Monsieur F., âgé de 44 ans, est hospitalisé en Neurochirurgie pour syndrome de compression médullaire lente de niveau sensitif D7.

### Antécédents :

Une hernie hiatale et un traumatisme crânien avec perte de connaissance sont relatés.

### Histoire de la maladie :

Depuis 3 semaines Monsieur F. souffre de douleurs dorsales d'intensité progressivement croissante. Le 01.07.1995, l'intensification des douleurs dorsales associée à des troubles sensitifs des membres inférieurs et de l'abdomen font suspecter un syndrome de compression médullaire. Il est hospitalisé en urgence pour la réalisation d'une IRM.

### Examens d'entrée :

- SF : une importante douleur dorsale associée à des paresthésies de la face antérieure des cuisses (L3-L4) et de légères paresthésies en bandes au niveau D7 sont décrites.

- SP : les réflexes ostéo-tendineux sont vifs, symétriques mais il n'existe ni déficit moteur, ni trouble sphinctérien, ni difficulté à la marche.

### Explorations neuroradiologiques :

Les radiographies standards ne décèlent aucune lyse osseuse.

L'IRM confirme l'existence d'un processus expansif, intra-canalair, extra-médullaire, épidual postérieur situé en arrière de D4 et D5. Il existe une petite atteinte osseuse, érosive, du corps vertébral de D5 à gauche, sans destruction morphologique du corps vertébral.

### Traitement chirurgical :

Il a été réalisé une laminectomie D4-D5-D6 avec ablation d'un processus tumoral de la hauteur de deux corps vertébraux (D4 et D5). Cette masse, bien clivable de la dure-mère, semble siéger dans la graisse épidual. Elle mesure 1,5 cm de diamètre et 3 cm de long.

L'exérèse est quasiment complète, seulement quelques filets tumoraux siégeant dans la graisse péri-radicalaire, ne peuvent être complètement clivés et sont coagulés.

### Examen anatomopathologique :

Il s'agit d'un lymphome de type B, lympho-plasmocytaire dans la classification de Kiel, A dans la WF (lymphome à petites cellules compatible avec une LLC/plasmocytoïde) et lymphome B lymphoplasmocytoïde dans la REAL.

Des fragments de lame osseuse sont adressés pour analyse : ils ne sont pas envahis.

### Bilan hématologique :

Il s'agit d'un lymphome B de stade IIE.

Le performans status est de 1. Les LDH sont normales. La BOM est négative.

Le bilan tomodensitométrique n'a révélé aucune localisation ganglionnaire ou viscérale lymphomateuse.

### Traitement :

Une chimiothérapie par 4 cures de type CHOP (Adriamycine + Endoxan + Oncovin + Prednisone) est débutée le 18.07.1995.

Une radiothérapie en sandwich sur la zone tumorale avec irradiation par photons haute énergie 25 mv est réalisée sur le rachis dorsal, de D1 à D7. La dose délivrée est de 40 grays en 20 séances sur 33 jours.

### Evolution :

Le bilan réalisé ultérieurement permet d'affirmer la guérison. En octobre 1995, Monsieur F. est en rémission complète. Depuis, il est en abstention thérapeutique et n'a pas rechuté.

Un bilan réalisé en mars 1996, comprenant une IRM du rachis ainsi qu'un scanner et un contrôle des constantes biologiques montrait une disparition de la coulée épidurale. Il existe cependant une augmentation des LDH à 742 UI.

Il est depuis un an régulièrement suivi par les médecins du service d'Hématologie.

Son lymphome n'a pas rechuté.

## ◆ OBSERVATION N° 9

Monsieur P. âgé de 76 ans a été admis dans le service de neurochirurgie le 07.08.1996 pour réalisation d'une IRM avant intervention chirurgicale devant l'existence d'un syndrome de compression médullaire en rapport avec une lésion épidurale comprimant la racine L5.

### Antécédents :

Sur le plan chirurgical, on note des cures de hernie inguinale, une PTH droite et gauche.

### Histoire de la maladie :

Depuis janvier 1996, Monsieur P. souffre d'une lombosciatique L5 gauche pour laquelle ont été réalisées trois infiltrations épidurales en 5 mois. Devant la persistance de douleurs, il est hospitalisé en clinique le 01.08.1996. Une nouvelle infiltration est réalisée ainsi qu'un traitement anti-inflammatoire par voie intraveineuse. Un bilan radiologique incluant radiographies, scanner rachidien et sacroradiculographie est effectué. Les clichés standards sont sensiblement normaux mais le scanner et la sacroradiculographie révèlent une compression extrinsèque du fourreau dural avec refoulement des racines L5, L4 et S1. Cette masse tumorale, extra-durale, envahit en partie les parties molles paravertébrales.

Le 07.08.1996, Monsieur P. est transféré au CHU de Limoges.

### Examens d'entrée :

Une lombosciatalgie L5 gauche avec des paresthésies sans déficit moteur associé est retrouvée.

Le grade fonctionnel préopératoire est de 1.

### Explorations neuroradiologiques :

L'IRM confirme l'existence d'une masse tumorale développée au niveau du corps vertébral de L5, s'étendant en avant vers la région rétro-péritonéale et en arrière vers le canal rachidien qu'elle comble dans presque sa totalité.

### Traitement chirurgical :

Il consiste en une laminectomie L5 avec dissection du fourreau dural. Celle-ci permet de retrouver un tissu épidural pathologique, de consistance molle, d'aspect grisâtre et peu vascularisé. Une décompression radiculaire bilatérale est réalisée.

Examen anatomopathologique :

Il s'agit d'un lymphome B de faible degré de malignité, à petites cellules, de type lymphocytaire dans la classification de Kiel, de type A dans la WF et lymphome B lymphoplasmocytoïde dans la REAL.

Bilan hématologique :

Il est cours. Nous ne connaissons que le résultat du scanner thoraco-abdominal qui n'a pas montré d'autre localisation lymphomateuse que celle déjà connue en regard de L5.

Cette lésion s'étend dans la région pré-latéro-sacrée en regard de S1.

Traitement :

Il associera très probablement une chimiothérapie et une irradiation du site tumoral.

## **V. ANALYSE DE NOS OBSERVATIONS**

### **A - CARACTERES GENERAUX ET ANTECEDENTS :**

#### **1. CARACTERES GENERAUX :**

- neuf patients :

- . 8 hommes,
- . 1 femme,
- . âgés de 36 à 76 ans,
- . moyenne d'âge : 60,5 ans,

- fréquence annuelle, de 1988 à 1996 : 0,9 cas / an.

#### **2. ANTECEDENTS :**

• Un patient (observation n° 7) avait une sérologie positive pour le virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Il n'avait jusque là, pas déclaré la maladie. Cette séropositivité était connue depuis 6 ans.

• Une patiente (observation n° 4) a subi une mammectomie totale pour carcinome canalaire infiltrant, un mois après son hospitalisation au CHU de Limoges.

## **B - DELAI AVANT LE DIAGNOSTIC ET**

### **PRESENTATION CLINIQUE :**

Nous avons pu constater qu'il existait une phase prodromale précédant l'installation de signes de compression médullaire.

**Tableau n° 9 : mode de présentation clinique**

Patients	Age	Sexe	Symptômes préopératoires		Durée des symptômes	
			chroniques	aigus	chroniques (mois)	aigus (jours)
1	63	M	sciatalgies intermittentes douleurs lombaires	paraparésie légère paresthésies	?	3
2	57	M	lombalgies cruralgie intermittente	cruralgie douleur recrudescente	3	21
3	59	M	dorsalgies	paraparésie légère après une ponction lombaire	3	4
4	74	F	douleurs dorso-lombaires	sciatalgie S1 bilatérale	5	15
5	72	M	paraparésies intermittentes	paraparésie sévère paraplégie incomplète	3	7
6	64	M	douleurs dorso-lombaires	paraparésie légère	2	7
7	36	M	paraparésies intermittentes douleurs rachidiennes diffuses	paraplégie incomplète paresthésies paraparésie sévère	1	7
8	44	M	douleurs thoraciques et dorsales	paraparésie minimale paresthésies	1	7
9	76	M	lombosciatique L5 gauche	lombosciatalgie L5 gauche paresthésies	7	9

Le délai pré-diagnostique est défini comme la durée écoulée entre le début des manifestations cliniques et le diagnostic de LMNH (pour simplifier, il est daté du jour de l'intervention). Il est de 3 mois en moyenne (extrêmes : 1 à 7 mois).

Le délai séparant les premiers symptômes de compression médullaire de l'intervention, est d'une durée moyenne de 9 jours environ (extrêmes : 3 à 21).

La douleur dorsale et/ou lombaire est le symptôme dominant le plus précoce. Elle était présente dans 8 de nos observations, accompagnée de radiculalgies dans 3 de nos cas.

Le symptôme préopératoire le plus communément relaté est une paraparésie (6/9). Elle pouvait être légère, se manifestant le plus souvent par un déficit moteur minime associé à des difficultés à la marche, ou sévère, alors caractérisée par une paraplégie incomplète. Dans un cas, le syndrome déficitaire est apparu après la réalisation d'une ponction lombaire. Un niveau sensitif associé à la paraparésie était retrouvé dans 5 cas. Nous avons comptabilisé une hyperréflexie tendineuse chez 7 patients, associée à un signe de Babinski pour 3 d'entre eux ou à un syndrome cordonnal postérieur chez 2 d'entre eux et des paresthésies des membres inférieurs dans 4 cas. Il n'était jamais fait mention de troubles sphinctériens.

Trois de nos patients (n° 2, 4 et 9) ne présentaient aucun signe déficitaire lors de leur hospitalisation, mais souffraient de douleurs invalidantes, insomniantes, associées à une cruralgie pour le premier, à une sciatgie S1 bilatérale pour le second et une lombo-sciatique L5 gauche pour le troisième. Lors de la phase aiguë une radiculalgie était présente dans 5 cas.

En absence de déficit moteur et de signe patent de compression médullaire à l'examen clinique, ce sont les explorations neuroradiologiques (n° 2 et 9) et les constatations peropératoires (n° 4) qui ont permis le diagnostic de lésions épidurales.

## **C - ETAT FONCTIONNEL PREOPERATOIRE ET POSTOPERATOIRE**

Afin de pouvoir comparer l'état fonctionnel de nos patients, avant et après intervention décompressive, nous avons utilisé un grade simple :

- **grade 1 : examen neurologique normal ou légers troubles sensitifs**
- **grade 2 : difficultés à la marche, aide nécessaire pour se déplacer**
- **grade 3 : impossibilité de tenir debout sans aide**
- **grade 4 : paraplégie (99, 119).**

**Tableau n° 10 : état fonctionnel préopératoire et postopératoire**

<b>Patients</b>	<b>Grade préopératoire</b>	<b>Grade postopératoire</b>
1	2	2
2	1	1
3	2	2
4	1	1
5	3	4
6	2	2
7	3	3
8	2	1
9	1	1

**En préopératoire, nous avons:**

- grade 1 : 3 patients
- grade 2 : 4 patients
- grade 3 : 2 patients
- grade 4 : 0 patients

**En postopératoire, nous avons:**

- grade 1 : 4 patients
- grade 2 : 3 patients
- grade 3 : 1 patient
- grade 4 : 1 patient

Dans 7 cas, le grade est resté identique avant et après intervention.

Dans 1 cas, il s'est aggravé d'un point en postopératoire : passage du grade 3 au grade 4.

Dans 1 cas, il a été amélioré par la chirurgie : passage du grade 2 au grade 1.

**D - EXPLORATIONS NEURORADIOLOGIQUES :**

Clichés radiographiques simples du rachis :

- 9 patients,
- absence de lésion osseuse lytique ou ostéocondensante,
- le plus souvent, lésions d'arthrose et discopathies étagées.

Nous avons consigné les résultats des autres explorations neuroradiologiques dans les tableaux 12, 13 et 14. Il s'agit selon les cas, soit d'une myélographie éventuellement couplée à un scanner, soit d'une IRM. La répartition des différentes explorations réalisées selon les patients est donnée par le tableau 11.

**Tableau 11 : explorations neuroradiologiques préopératoires**

Patients	Myélographie	Protéïnorachie g/l	TDM	IRM
1	+	4,4	-	-
2	+	?	+	-
3	-	2,10	-	+
4	+	0,38	-	-
5	-	3,16	-	+
6	-	-	+	+
7	+	?	+	-
8	-	-	-	+
9	+	0,79	+	+

*Légende : TDM = tomodensitométrie.*

IRM préopératoires : 5 patients (observations n° 3, 5, 6, 8, 9).

Myélographie et scanner : 3 patients (observations n° 2, 7, 9).

Myélographie seule : 2 patients (observations n° 1 et 4).

**Tableau n° 12 : explorations neuroradiologiques des observations n° 1, 2, 4, 7 et 9,  
myélographies +/- scanner**

<b>Patients</b>	<b>Localisation</b>	<b>Myélographie</b>	<b>TDM</b>
<b>1</b>	épidural : D7-D8 PV : D6 Os : D7-D8	blocage en D8 épidural	
<b>2</b>	épidural : D10-D11 surtout PV : D10-D11	blocage en D10-D11 épidural	densité tissulaire non rehaussée/PDC surtout épidurale postérieure
<b>4</b>	épidural : L1-L2 L3/L4	opacités antérieures étagées	
<b>7</b>	épidural : D7 PV : D4-D5 Os : D6	blocage en D7	densité tissulaire polylobée, hétérogène non rehaussée/PDC lyse apophyse D6 CV : D6 légère
<b>9</b>	épidural : L5-L4 PV : L5-S1 os : L5	L5-S1-L4 refoulées empreinte post. lat. G en L5-S1	densité tissulaire rehaussée un peu /PDC épidurale post. lat. G PV surtout CV de L5

**Légende :**

*PV = paravertébral - post = postérieur - lat. = latéral  
G = gauche - PDC = produit de contraste - CV = corps vertébral*

**Remarques :**

*Dans le cas des observations n° 1 et 4, pour lesquelles il n'a pas été réalisé d'examen scanographique en préopératoire, nous avons complété les données de ce tableau grâce aux constatations peropératoires ainsi qu'aux renseignements iconographiques donnés par le bilan complémentaire de stadification du lymphome (premiers scanners réalisés en postopératoire).*

Nous avons répertorié les résultats des explorations neuroradiologiques de nos patients dans différents tableaux :

**Tableau n° 13 : explorations neuroradiologiques des observations n° 3, 5, 6, 8 et 9 : IRM localisation des lésions / séquences pondérées en T1-T2 et T1 avec injection de produit paramagnétique.**

Patients	Localisation	Signal	T2	1	Renforcement	Homogénéité
3	D6-D7 épidural paravertébral	/mo	iso	iso	oui	+
5	D5-D6-D7 épidural paravertébral os	/mo	iso	iso	oui	-
		/os	hyper	hypo	oui	-
6	D9-D10-D11 épidural paravertébral	/mo	iso	iso	oui	+
8	D4-D5 épidural os	/mo	iso	iso	oui	+
		/os	iso	hypo	oui	+
9	L5 épidural paravertébral os	/mo	hyper	iso	oui	-
		/os	hypo et hyper	hypo	oui	-

*Légende : mo = moelle épinière - iso = iso-intense - hyper = hyper-intense*

*Remarques : le « renforcement » correspond à l'augmentation d'intensité du signal après injection de gadolinium. Le signal analysé est celui de la lésion épidurale.*

**Tableau 14 : localisations des lésions à l'IRM pour les observations n° 5, 6, 8 et 9**

Patients	Localisations			Impressions
	Epidural	os	PV	
3	post lat G D6-D7 vers foramens	-	importante D6-D7	primitivement PV ? PV > épidural
5	circonférentielle D5-D6-D7	CV D6	D3-D4-D5-D6 par foramen	primitivement os puis épidural et PV ?
6	post lat G D9-D10-D11	-	minime D10-D11 par foramen	primitivement os ? primitivement épidural ?
8	post surtout D5-D6-D7	CV D5 limitée		primitivement os ? primitivement épidural ? anapath os : -
9	post lat G L5 vers L4	CV L5	importante L5-S1	primitivement PV ?

*Légende : post lat G = postéro-latéral gauche - PV = paravertébral - CV = corps vertébral -  
os = osseux*

**Résultats des éléments résumés dans les tableaux :**

- Siège des lésions épidurales compressives :
  - rachis dorsal : 7 patients,
  - rachis lombaire : 2 patients,
  - rachis cervical : aucun patient.
  
- Caractéristiques des lésions (myélographie +/- scanner ; IRM) :
  - lésion épidurale isolée : 1 patient (n° 4),
  - lésion épidurale et paravertébrale : 3 patients (n° 2, 3 et 6),
  - lésion épidurale et osseuse : 1 patient (n° 8),
  - lésion épidurale, osseuse et paravertébrale : 4 patients ( n° 1, 5, 7 et 9).

- Myélographie +/- scanner (5) :
  - blocage complet de la colonne opaque : 3 (n° 1, 2 et 7),
  - arrêt incomplet de la colonne opaque : 2 (n° 4 et 9).
  
- Scanners rachidiens (3) :
  - masses de densité tissulaire : dans tous les cas,
  - rehaussement par le produit de contraste : 1/3 (n°9),
  - atteinte osseuse limitée : 2/3 (n°7 et 9).
  
- IRM (5) :
  - \* Valeur du signal de la lésion épidurale à l'IRM :
    - en T2 :
      - . le plus souvent, iso-intense par rapport à la moelle épinière,
      - . d'intensité variable par rapport à l'os adjacent,
        - soit hyper-intense,
        - soit hypo-intense,
        - soit iso-intense.
    - en T1 :
      - . signal le plus souvent iso-intense par rapport à la moelle épinière,
      - . signal le plus souvent hypo-intense par rapport à l'os.
    - en T1 + injection de produit para-magnétique :
      - . signal renforcé dans tous les cas.
  - \* Homogénéité du renforcement :
    - variable (homogène dans 3 cas sur 5).

PLANCHE 1 : EXPLORATIONS NEURORADIOLOGIQUES

*Photo n° 1 : myélographie  
Arrêt complet de la colonne opaque en D8*



*Photo n° 2 : IRM, séquence pondérée T1 avec gadolinium  
lésion épidurale postérieure D6-D7 (rehaussée)*



PLANCHE 2 : EXPLORATIONS NEURORADIOLOGIQUES

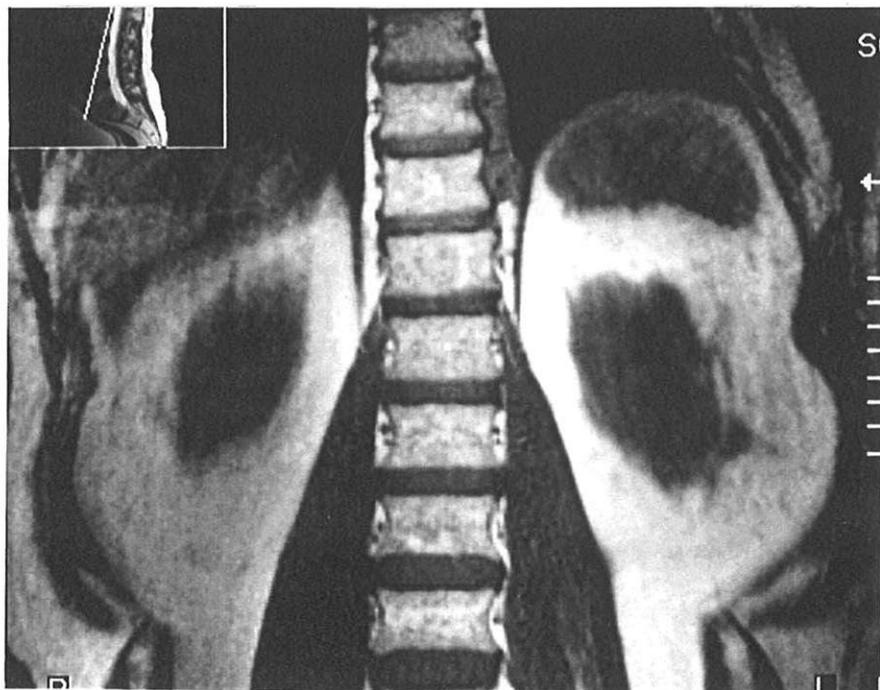
*Photo n° 3 : IRM : séquence T2  
lésion épidurale postérieure D5-D6-D7  
atteinte osseuse D6*



*Photo n° 4 : IRM : séquence T2  
lésion épidurale postérieure D4-D5*



*Photo n° 5 : IRM : séquence T1 avec gadolinium  
lésion paravertébrale D10-D11  
coupe coronale*



## **E - RESULTATS DE L'ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE :**

### **1. ASPECT MACROSCOPIQUE**

La remarque qui revient le plus souvent dans les compte rendus chirurgicaux et anatomopathologiques est celle d'un tissu gris-blanchâtre de consistance molle ou fibreuse, parfois hémorragique.

### **2. CLASSIFICATION DES LYMPHOMES DE NOTRE ETUDE**

**Tableau 15 : classification et grade des lymphomes de notre étude selon la classification de Kiel révisée et la Working Formulation.**

<b>Patients</b>	<b>Grade</b>	<b>Type</b>	<b>Kiel</b>	<b>WF</b>
1	faible	B	LM de type LLC prolymphocytaire sd de Richter possible	A : LM à petits lymphocytes compatible avec LLC
2	haut	B	LM centroblastique diffus	G : LM diffus à grandes cellules non clivées
3	haut	B	inclassable	O : inclassable
4	faible	B	LM lympho plasmocytaire (lympho-plasmocytoïde)	A : LM à petits lymphocytes compatible avec LLC/plasmocytoïde
5	haut	B	inclassable	O : inclassable
6	haut	B	LM centroblastique diffus	G : LM diffus à grandes cellules (non clivées)
7	haut	B	LM de type Burkitt	J : LM à petites cellules non clivées non Burkitt
8	faible	B	LM lympho-plasmocytaire	A : LM à petits lymphocytes compatible avec LLC/plasmocytoïde
9	faible	B	LM lymphocytaire	A : LM diffus à petits lymphocytes

*Remarques : le grade de malignité correspond à celui observé dans la classification de Kiel.*

Tous les LMNH de cette série sont des lymphomes B.

**En utilisant la classification de Kiel, ils se répartissent ainsi :**

- **Lymphomes de haut grade** : 5 dont :
  - centroblastiques diffus : 2 → observations n° 2 et 6,
  - de type Burkitt : 1 → observation n° 7,
  - inclassables : 2 → observations n° 3 et 5.
  
- **lymphomes de bas grade** : 4 dont :
  - lympho-plasmocytaires : 2 → observations n° 4 et 8,
  - LM de type LLC prolymphocytaire : 1 → observation n° 1,
  - LM lymphocytaire : 1 → observation n° 9.

**En utilisant la Working Formulation :**

- **lymphomes de haut grade** : 3 dont :
  - LM à petites cellules non clivées, non Burkitt : type J : 1 → observation n° 7,
  - LM inclassable : type O : 2 → observations n° 3 et 5.
  
- **lymphomes de grade intermédiaire** : 2
  - LM à grandes cellules, non clivées : type G : 2 → observations n° 2 et 6.
  
- **lymphomes de bas grade** - type A : 4
  - LM à petits lymphocytes : 1 → observation n° 9,
  - LM à petits lymphocytes, compatible avec une LLC prolymphocytaire :
    - 1 → observation n° 1,
  - LM à petits lymphocytes/ lymphoplasmocytoïdes : 2 → observations n° 4 et 8.

### **En utilisant la « REAL classification » :**

- LM B de haut grade, Burkitt like : 1 (n° 7),
- LM B diffus à grandes cellules : 2 (n° 2 et 6),
- LM B à petits lymphocytes : 1 (n° 9),
- LM B à petits lymphocytes, LLC prolymphocytaire : 1 (n° 1),
- LM B lymphoplasmocytoïde : 2 (n° 4 et 8),
- LM B de haut degré de malignité : 2 (n° 3 et 5).

### **3. EXAMEN HISTOPATHOLOGIQUE**

Nous avons pu typer sept de ces lymphomes.

Une fibrose était toujours présente bien que dans des proportions variables (légère à importante).

Dans deux cas, nous avons été gêné par l'existence d'artéfacts ne permettant de typer les cellules lymphomateuses.

Il s'agissait d'artéfacts d'écrasement ou de rétraction cellulaire.

Ces anomalies sont imputables soit à un mauvais conditionnement avec écrasement partiel des prélèvements avant la transmission au laboratoire, soit à un retard de fixation avec déshydratation et altération de l'échantillon.

Par ailleurs, le plus souvent, ces prélèvements avaient été fixés par le formol ou le formol zinc et non par le liquide de Bouin qui conserve mieux la structure des cellules.

### **4. RESULTATS DE L'ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE**

Le tableau 16 correspond aux résultats obtenus sur les prélèvements inclus en paraffine tandis que les tableau 17 résume l'étude réalisée sur prélèvements congelés.

**Tableau 16 : étude immunohistochimique en paraffine**

Patients	1	2	3	4	5	6	7	8	9
<b>Anticorps</b>									
LCA	+	+	+	+	+	+	+	+	+
L26	+	+	+	+	+	+	+	+	+
DBB42	+	+	+	+	+	+	+	+	+
CD3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
UCHL1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
CD15	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BerH2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MIB1	+/-	+	+/-	-	-	+	-	-	-
IgA	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IgM	-	-	d	-	-	-	-	-	-
IgG	+	+	-	+	-	+	-	+	-
Kappa	d/f	-	-	d/f	-	-	-	-	-
Lambda	d	-	-	-	-	-	-	-	-

*Remarque : + = positivité nette - d = douteux - f = bruit de fond - +/- = positivité faible.  
La positivité est exprimée par rapport aux cellules normales.*

**Tableau 17 : étude immunohistochimique en congélation**

Patients	2	3 *	8	9
<b>Anticorps</b>				
CD19	+	-	+	+
CD20	+	+	+	+
CD21	+	+	+	+
CD22	+	+	+	+
CD23	NR	NR	+	+
CD2	-	-	-	-
CD3	-	-	-	-
CD4	-	-	-	-
CD8	-	-	-	-
CD7	-	-	-	-
IgA	-	-	-	-
IgM	-	+/-	+	-
IgG	+	-	d	d
Kappa	d	-	d	-
Lambda	d	+	+	+
CD5	-	-	+	+
CD10	NR	-	d	d

*Remarque : NR = non réalisé - \* = étude IHC réalisée par GELA LNH 93 - d = douteux -  
+/- = positivité sur quelques cellules*

## PHENOTYPE DES LYMPHOMES DE NOTRE ETUDE

(le type histologique est donné dans la classification de Kiel révisée)

**Observation n° 1** : LM de type LLC polymphocytaire, phénotype : B (L26 +), cIgG +, monotypie kappa ?

**Observation n° 2** : revu par le GELA, LM B centroblastique diffus. Phénotype : CD20 +, CD19 +, CD22+, cIgG +, sIgG +, KAPPA +, CD5 -, MIB1 +.

**Observation n° 3** : revu par le GELA 93 (peut être centroblastique rétracté). LM B inclassable. Phénotype : CD19 -, CD20 +, CD22 +, MU +/-, DELTA +, LAMBDA +, KAPPA -, CD10 -, CD5 -, CD3 -, CD2 -. Etude de bcl-1 par PCR : absence de réarrangement au locus MCL.

**Observation n° 4** : LM lympho-plasmocytaire, phénotype : B (L26+), cIgG +, monotypie kappa ?

**Observation n° 5** : LM inclassable, à cellules de taille intermédiaire, agressif, de phénotype B (L26 +), absence de monotypie.

**Observation n° 6** : LM B centroblastique diffus, de phénotype : L26 +, cIgG +, MIB1 +.

**Observation n° 7** : (séropositivité pour le VIH), LM de type Burkitt de haut degré de malignité, de phénotype : B (L26 +), absence de monotypie, négativité de l'EBV à l'HIS.

**Observation n° 8** : LM B lymphoplasmocytaire, phénotype : CD20 +, CD19 +, CD21 +, CD22 +, CD23 +, CD5 +, CD10 douteux, sIgM +, sIgG douteux, Lambda +.

**Observation n° 9** : LM lymphocytaire de phénotype B : CD20 +, CD19 +, CD21 +, CD22 +, CD23 +, CD10 douteux, sIgG douteux, Lambda +.

**Tous les lymphomes de cette étude sont de phénotype B.**

Les anticorps LeuM1 et BerH2 ont toujours été négatifs.

Sur neuf cas étudiés, nous avons trouvé :

- une immunotypie dans 6 cas :
  - . IgG = 4 cas ( observations n° 1, 2, 4 et 6),
  - . IgM = 1 cas (observation n° 8),
  - . IgD = 1 cas (observation n° 3),
- une monotypie dans 4 cas :
  - . Lambda = 3 cas ( observations n° 3, 8 et 9),
  - . kappa = 1 cas (observation n° 2) \*.

*\* sur les résultats combinés de l'étude immunohistochimique et de l'hybridation in situ, nous avons mis en évidence une monotypie kappa (observation n° 2).*

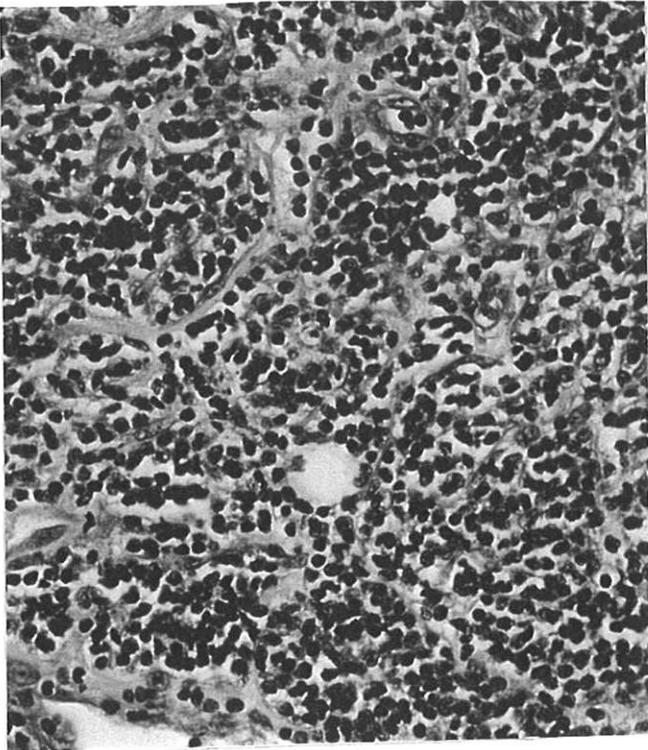
## **5. RESULTATS DE L'ETUDE PAR HYBRIDATION IN SITU (HIS)**

Les résultats étaient similaires avec les deux techniques (manuelle et automate Gen II). Les recherches concernant la sonde EBER (EBV) se sont toutes avérées négatives.

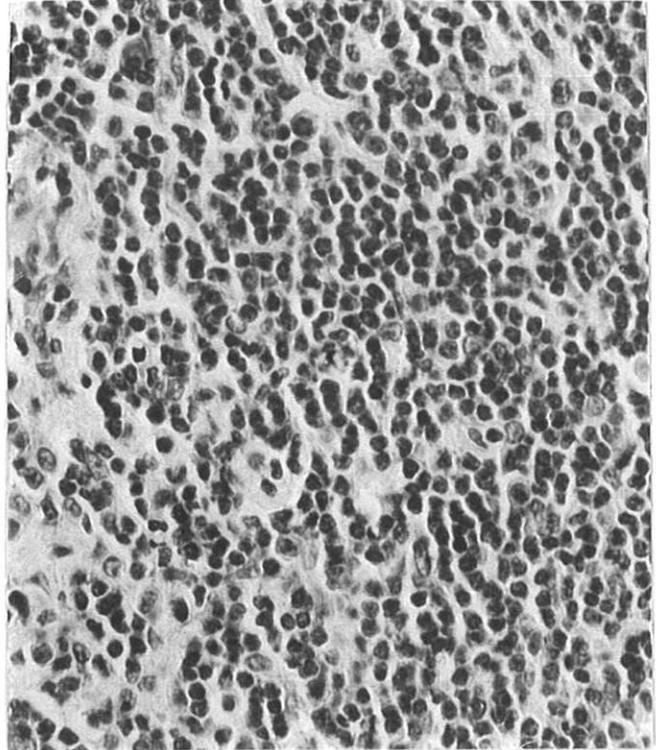
Nous n'avons retrouvé que dans un cas, une positivité importante permettant de conclure à une monotypie Kappa (observation n° 2).

**PLANCHE 3 : ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE**

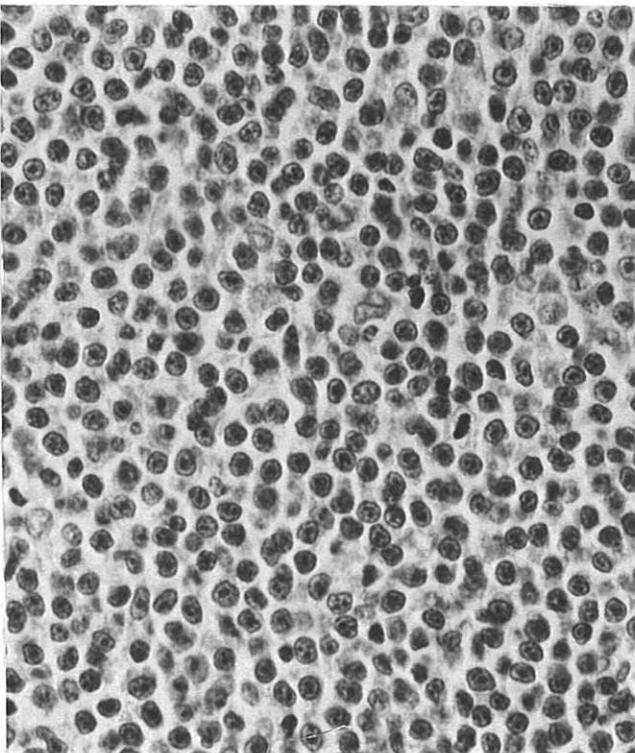
**Photo n° 6 : lymphome lymphocytaire**



**Photo n° 7 : lymphome lymphoplasmocytaire**



**Photo n° 8 : lymphome à petites cellules,  
type LLC polymorphocytaire**



**Photo n° 9 : lymphome centroblastique**

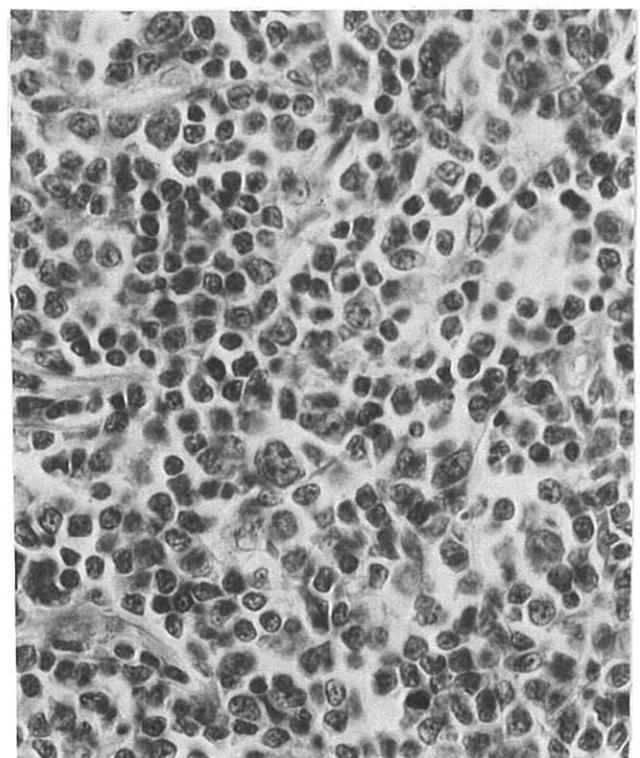


PLANCHE 4 : ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE

Photo n° 10 : lymphome de type Burkitt

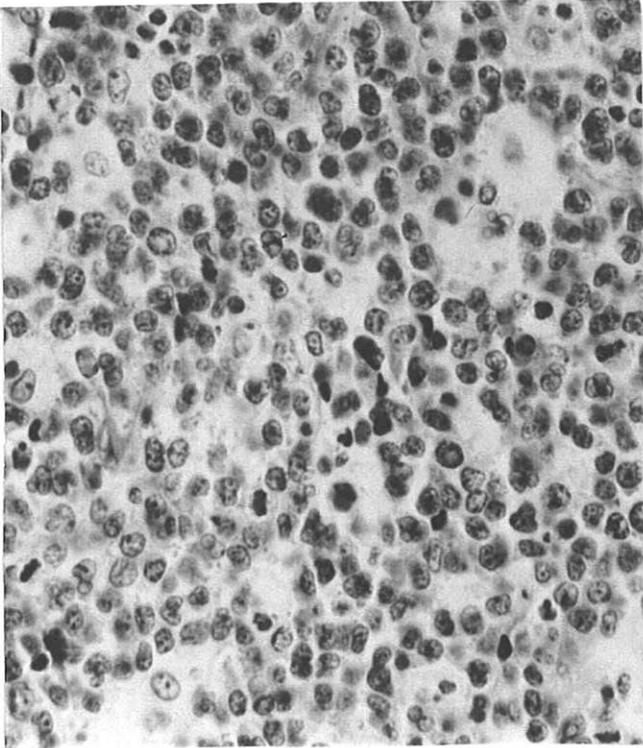


Photo n° 11 : technique APAAP congélation monotypie Lambda

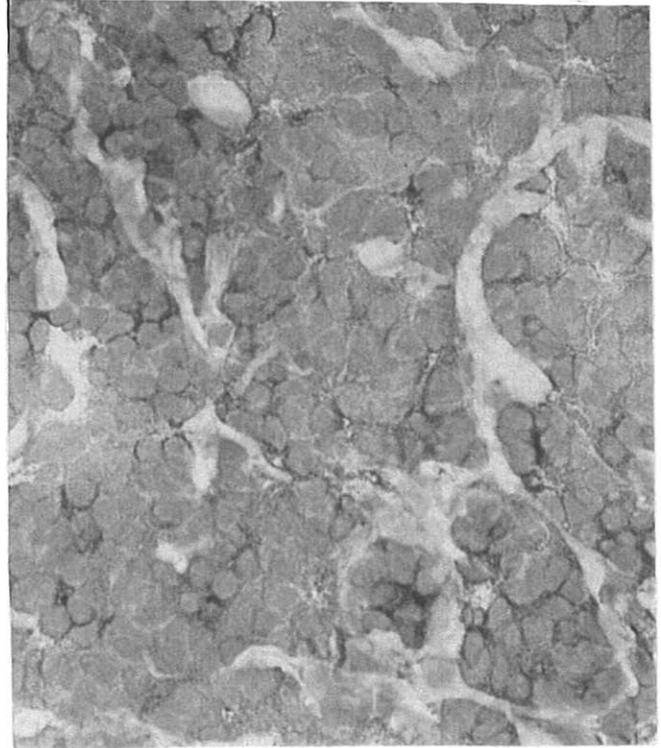


Photo n° 12 : technique APAAP congélation AcIgM

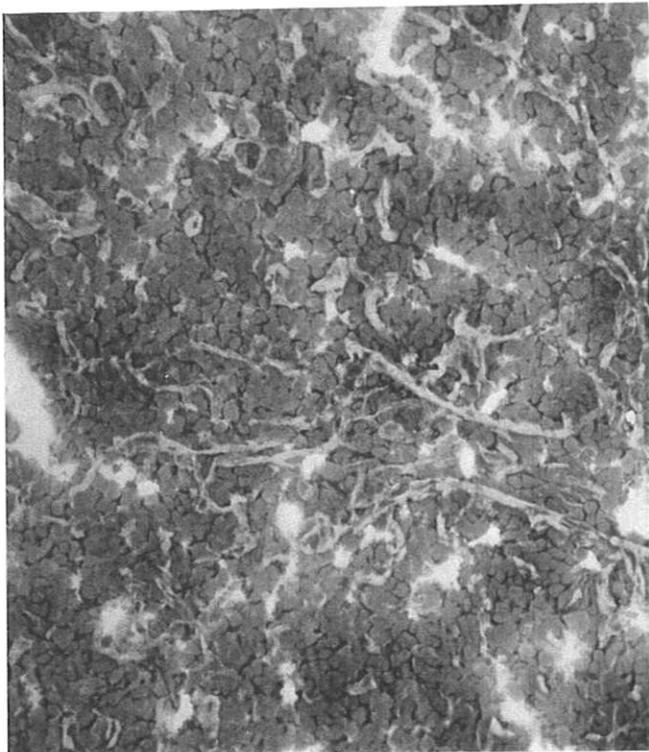
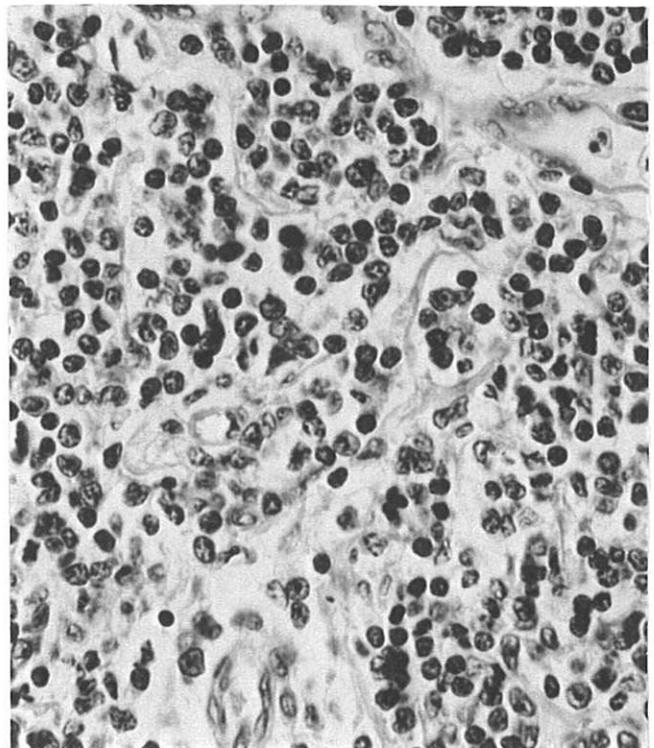
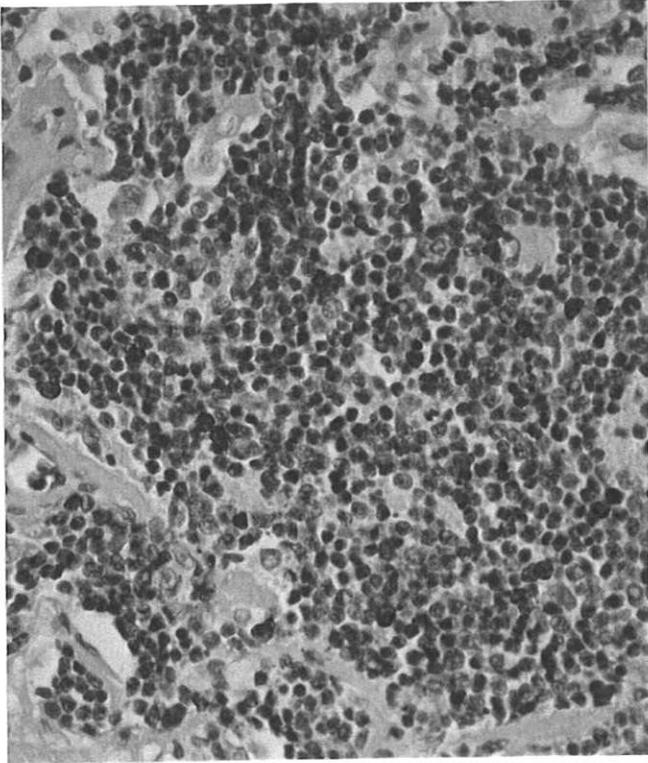


Photo n° 13 : lymphome lymphoplasmocytaire

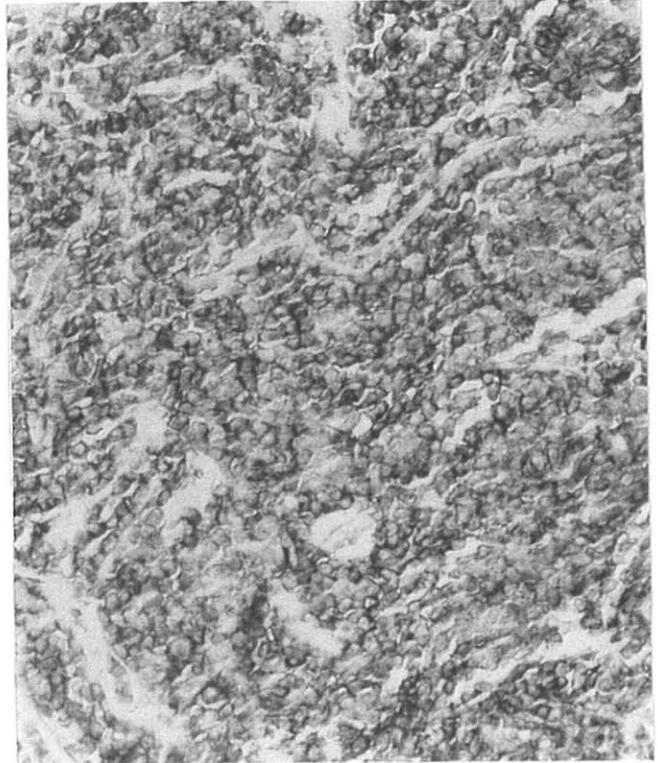


**PLANCHE 5 : ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE**

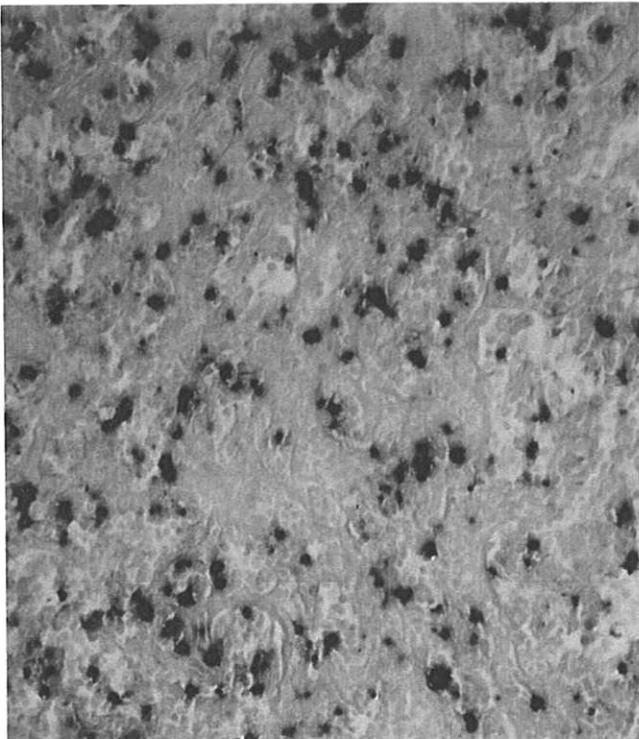
**Photo n° 14 : hybridation in situ, automate  
monotypie Kappa**



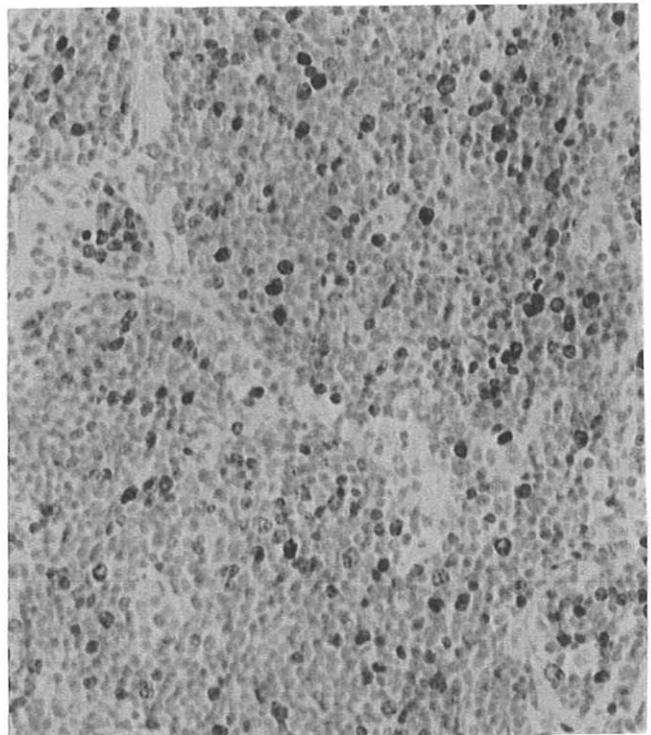
**Photo n° 15 : IHC : technique PAP, paraffine  
Ac L26 (CD20)**



**Photo n° 16 : hybridation in situ  
technique manuelle  
monotypie Kappa**



**Photo n° 17 : IHC : technique PAP,  
paraffine  
Ac MIB1**



**F - BILAN D'EXTENSION - EVOLUTION -**  
**TRAITEMENTS ENTREPRIS - SURVIE :**

**1. BILAN D'EXTENSION ET EVOLUTION**

**Tableau 18 : résumé des bilans d'extension**

<b>Patients</b>	<b>Bilan n° 1</b>	<b>Stade</b>	<b>Conclusion 1er bilan</b>	<b>Bilans ultérieurs</b>
<b>1</b>	05/88 négatif	IV	épidural paravertébral os	06/89 localisations ganglionnaires
<b>2</b>	01/91 négatif	IE	épidural légèrement paravertébral	négatifs (RC)
<b>3</b>	08/93 négatif	IE	épidural paravertébral	négatifs
<b>4</b>	09/94 négatif	IE	épidural	01/95 localisation ganglionnaire et viscérale (ORL) récidive épidurale
<b>5 *</b>	10/94 TDM : médiastin contiguïté	IV	épidural paravertébral osseux	décès rapide
<b>6</b>	02/95 négatif	IB	épidural paravertébral	décès rapide lésion résiduelle paravertébrale sinon négatif
<b>7</b>	07/95 localisation viscérale (hépatique)	IV	épidural paravertébral osseux hépatique	décès infiltration ganglionnaire mésentérique
<b>8</b>	07/95 négatif	IIE	épidural osseux	négatifs (RC)
<b>9</b>	08/95 en cours	IIE ?	épidural paravertébral osseux	TDM : négatif

*Légende : \* = bilan incomplet, RC= rémission complète*

Dans le cadre de notre étude, il était important de définir si les localisations révélatrices étaient isolées ou contemporaines d'une localisation systémique à distance.

C'est pourquoi dans la présentation de nos résultats, nous avons séparé le bilan princeps des bilans ultérieurs. Ces derniers ont parfois mis en évidence des localisations lymphomateuses secondaires, systémiques ou ganglionnaires, absentes lors du premier bilan.

Pour un de nos patients, Monsieur F. (observation n° 5), en raison d'une évolution rapidement fatale, le bilan d'extension n'a pu être mené à son terme.

Le bilan de Monsieur P. (observation n° 9) est en cours au moment de l'écriture de ce chapitre. Il nous manque certains éléments pour statuer sur ce dossier. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien n'a pas révélé de localisation systémique ou ganglionnaire lymphomateuse en dehors des sites révélateurs de la maladie. Nous avons donc suggéré la classification IIE mais celle-ci pourrait être modifiée ultérieurement.

Pour les autres patients, les bilans étaient complets.

- **Bilan d'extension :**

Stades hématologiques : selon la classification d'Ann ARBOR, nous avons :

IE : 3 observations

IB : 1 observation

IIE : 1 observation

IV : 3 observations

→ donc une légère prédominance de lésions loco-régionales (stade I et II : 5 patients).

Au moment de la découverte de leur maladie, seulement deux patients présentaient des lymphomes primitivement étendus : un avec localisation hépatique (observation n° 7), l'autre avec extension médiastinale de contiguïté (observation n° 5).

Les sept autres patients ne présentaient pas de localisation viscérale ou ganglionnaire.

• **Evolution :**

Secondairement et après un premier bilan d'extension négatif, une localisation systémique ou ganglionnaire fut découverte dans 2 cas (observations n° 1 et 4).

Dans le cas de l'observation n° 1, des adénomégalies sous-diaphragmatiques sont apparues environ un an après la première hospitalisation.

Dans le cas de l'observation n° 4, le bilan princeps était négatif mais les bilans ultérieurs trois mois environ après la première hospitalisation, font état d'autres localisations lymphomateuses (adénopathie périphérique, vallécule gauche).

Pour 4 patients (observations n° 2, 3, 6 et 8), les différents bilans d'extension n'ont pas permis de révéler d'autres sites de lymphome.

**En résumé,** la moitié des lymphomes de cette étude (n° 2, 3, 6 et 8) sont restés localisés dans le site où ils avaient été découverts (en excluant l'observation n° 9 dont le lymphome est de révélation trop récente).

## 2. TRAITEMENTS COMPLEMENTAIRES ENTREPRIS ET SURVIE

**Tableau 19 : traitements complémentaires, grade histologique (Kiel révisée)  
stade hématologique (Ann ARBOR), suivi clinique et survie (mois)**

Patients	Grade Histo.	Stade Hémato.	RT (grays)	CT	Survie (mois)
1 63 ans	bas	IV		VIM 3/ ACVB MTX VIM/ACVM DHAP	20 décédé
2 57 ans	haut	IE	40	M-BACOD	58 (RC)
3 59 ans	haut	IE		ACVB MTX Holoxan/VP16	6 décédé
4 74 ans	bas	IE		CVP	22 (RI)
5 72 ans	haut	IV	37,4		3 décédé
6 64 ans	haut	IB		ACVB	1,5 décédé
7 36 ans	haut	IV	30	CHOP MTX	3 décédé
8 44 ans	bas	IIE	40	CHOP	12 (RC)

*Légende : RC = rémission complète - RI = rémission incomplète.*

Nous avons exclu de la discussion, l'observation n° 9, puisque le patient est à ce jour hospitalisé pour la réalisation d'un bilan d'extension et la mise en oeuvre d'un traitement.

• **Traitements complémentaires :**

4 patients ont reçu un traitement associant une radiothérapie et une chimiothérapie (observations n° 2, 4, 7 et 8).

1 patient a été traité par radiothérapie seule.

3 patients ont bénéficié de cures de chimiothérapie sans radiothérapie associée.

• **Survie :**

La survie moyenne est de 15,7 mois (extrêmes 1,5 à 58).

Le recul clinique le plus long est celui du patient n° 2, toujours en rémission complète depuis plus de trois ans.

Le plus bref est celui du patient n° 6, décédé suite à un Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu de l'Adulte (SDRA).

**3. COMPARAISON DE CERTAINS PARAMETRES CHEZ LES PATIENTS DECEDES ET LES PATIENTS TOUJOURS SUIVIS**

Afin de tenter de définir les critères pronostiques de cette série, nous avons établi deux tableaux qui résument pour les patients toujours en vie (tableau 20) et les patients décédés (tableau 21) :

- l'âge,
- le grade fonctionnel préopératoire,
- le grade histologique (selon la classification de Kiel modifiée),
- le stade hématologique (selon la classification d'Ann ARBOR),
- la localisation révélatrice (investigations neuroradiologiques),
- les localisations secondaires (suivi évolutif),
- les traitements complémentaires entrepris (radiothérapie et /ou chimiothérapie),
- et la survie.

Ils ont pour but de trouver de dégager des caractéristiques communes à ces observations.

**Tableau 20 : âge, grade préopératoire, grade histologique (Kiel révisée), stade hématologique (Ann Arbor), localisation révélatrice, localisations secondaires, survie : chez les patients vivants**

Patients : Age	2 : 57 ans	4 : 74 ans	8 : 44 ans	9 : 76 ans
Paramètres				
Grade préopératoire	1	1	2	1
Grade histologique	haut	bas	bas	bas
Grade hématologique	IE	IE	IIE	IIE ?
Localisations révélatrices	dorsal bas épidural PV limité	lombaire épidural	dorsal moyen épidural os limité	lombaire épidural os
Localisations secondaires	aucune	ganglionnaire ORL récidive locale	aucune	bilan en cours
Traitements complémentaires	M-BACOD radiothérapie	CVP radiothérapie	CHOP radiothérapie	
Survie	58 mois RC	22 mois RI	12 mois RC	diagnostic récent

**Tableau 21 : âge, grade préopératoire, grade histologique (Kiel révisée), stade hématologique (Ann Arbor), localisation révélatrice, localisations secondaires, survie : chez les patients décédés**

Patients : Age	1 : 63 ans	3 : 59 ans	5 : 72 ans	6 : 64 ans	7 : 36 ans
Paramètres					
Grade préopératoire	2	2	3	2	3
Grade histologique	bas	haut inclassable	haut inclassable	haut	haut
Stade hématologique	IV	IV	IV	IB	IV
Localisation tumorale révélatrice	dorsal moyen épidural PV os	dorsal moyen épidural PV	dorsal moyen épidural PV (médiastin) os	dorsal bas épidural PV	dorsal moyen épidural PV os hépatique
Localisations secondaires	ganglionnaire	aucune	contiguïté médiastin	aucune	ganglionnaire profonde
Traitement	VIM 3/ACVB	ACVP	radiothérapie	ACVB	CHOP radiothérapie
Survie	20 mois	6 mois	3 mois	1,5 mois	3 mois

## VI. DISCUSSION

### A - FREQUENCE :

- Fréquence des compressions médullaires d'étiologie tumorale maligne :

Selon les études, 5 à 10 % des patients porteurs d'une tumeur maligne feront une compression médullaire liée à leur néoplasie (22, 80, 110, 121).

Aux USA, l'incidence annuelle de CM en relation avec une affection néoplasique dépasse celle de CM traumatiques (121).

D'après Mc. CALLISTER ET RODRIGUEZ, dans 8 à 35 % des cas, cette métastase épидurale sera le premier signe de présentation maligne de la tumeur.

Le cancer primitif reste inconnu dans environ 9 % de ces compressions médullaires (80, 110).

Par ordre de fréquence, les pathologies incriminées sont chez l'homme : le cancer du poumon, le cancer de la prostate, les néoplasies d'origine primitive indéterminée, les sarcomes, les lymphomes; et chez la femme : le cancer du sein (largement en tête), les néoplasies d'origine indéterminée et les lymphomes (22, 80, 110).

- Fréquence des localisations épидurales secondaires des LMNH systémiques :

J.P. CONSTANS et Coll. (22), dans une étude portant sur 600 compressions médullaires en relation avec une localisation épидurale métastatique, retrouvent une origine lymphomateuse primitive dans 6,34 % de leurs cas (hommes : 7,34 % ; femmes : 5,23 %).

Ce résultat place cette affection au cinquième rang des étiologies métastatiques malignes chez l'homme, et au troisième rang chez la femme.

Ce chiffre varie de 0,1 à 11 % selon les séries étudiées (16, 34, 35, 39, 41, 47, 55, 68, 69, 72, 74, 76, 77, 90, 91, 97, 99, 105, 114, 130, 132). Dans une série autopsique, VERDA et Coll. (130) signalent que 10 à 15 % des patients atteints de LMNH présentaient une localisation épidurale.

FRIEDMAN et Coll. (39) soulignent qu'une CM survient le plus souvent lors de la phase évolutive tardive des lymphomes.

Certains auteurs (91, 132) la présentent même comme la complication neurologique la plus fréquente des LMNH. D'autres (7, 83, 104) lui attribuent la seconde place des complications neurologiques, derrière l'envahissement des leptoméniges (48).

Dans une étude portant sur les complications neurologiques de 1039 LMNH, HERMAN et Coll. (54) retrouvent que la complication neurologique la plus fréquente de ces lymphomes est l'envahissement leptoméningé (3,7 %), suivi par la dissémination secondaire à l'encéphale (1 %) puis les syndromes de compression médullaire (0,1 %).

- **Fréquence des LMNH révélés par une compression médullaire :**

Il est difficile de l'établir précisément (128, 130).

Les séries étudiées portent sur un nombre réduit de patients et émanent en règle générale de patients recrutés en milieu neurochirurgical. Le nombre de LMNH diagnostiqués sur biopsies ganglionnaires pendant cette période est rarement précisé (135).

Seulement deux auteurs ont estimé le pourcentage de LMNH révélés par CM dans leur série. Il s'agit de DIMARCO ET EPELBAUM (31, 35). Ils ont respectivement estimé le nombre de LMNH révélés par CM à 3 % et 2 %, pour un nombre total de 299 LMNH pour le premier et de 452 LMNH pour le second.

Dans les autres séries, comme pour la nôtre, il est possible de calculer la fréquence annuelle de ces lymphomes. Nous avons répertorié ces chiffres dans un tableau en précisant pour chaque série de la littérature, le nombre de lymphomes révélés par CM pendant la durée de l'étude. Pour chacune d'entre elles, nous avons calculé la fréquence annuelle relative de cette affection.

**Tableau 22 : fréquence annuelle des lymphomes révélés par compression médullaire dans la littérature**

Auteurs	Cas étudiés	Période (ans)	Fréquence / an
Love et Coll., 1954	31	18	1,72
Murphy et Coll., 1964	2	40	0,05
Rao et Coll., 1982	21	8	2,62
Touboul et Coll., 1983	11	10	1,1
Grant et Coll., 1986	15	4	3,75
Epelbaum et Coll., 1986	10	16	0,625
O'Brien et Coll., 1986	3	5	0,6
Maiuri et Coll., 1988	8	9	0,88
Dimarco et Coll., 1989	9	16	0,56
Correale et Coll., 1991	7	5	1,4
Eeles et Coll., 1991	20	18	1,1
Lyons et Coll., 1992	10	8	0,8
Perry et Coll., 1993	18	26	0,69
Mohamed et Coll., 1995	20	18	1,1

Dans notre étude, cette fréquence annuelle est de 0,9 cas/ans.

Ce résultat est assez bien corrélé à celui de la littérature, pour laquelle le calcul de la fréquence annuelle moyenne est de 1,27 cas/an (extrêmes : 0,05 et 3,75).

Ces lymphomes dont le mode de présentation est particulier, sans préjuger de leur caractère primitif ou secondaire, sont relativement rares.

#### **En résumé :**

Les LMNH représentent environ 6 % des CM d'origine métastatique maligne, loin derrière le cancer du sein chez la femme et du poumon chez l'homme. L'éventualité d'une compression médullaire dans la phase évolutive tardive des LMNH est une complication neurologique possible évaluée à 0,1 à 11 % selon les séries. La fréquence des LMNH révélés par une localisation épidurale est plus difficile à apprécier. Elle serait d'environ 2 à 3 %.

Dans notre étude nous avons trouvé une fréquence annuelle moyenne de 0,9 cas/an. Ce chiffre, comparable aux données de la littérature (1,27 cas/ans), indique qu'un neurochirurgien sera susceptible d'être confronté à ce type de lésion à peu près une fois par an.

## **B - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE :**

L'âge moyen des patients de notre série est d'environ 60 ans, ce chiffre est conforme aux données de la littérature (43, 90, 99). Certains auteurs retrouvent une moyenne d'âge un peu plus élevée, mais les variations sont légères.

Ce résultat correspond également à l'âge moyen des patients présentant des compressions médullaires métastatiques carcinomateuses (22). Il faut noter cependant que des lymphomes non hodgkiniens révélés par CM, sont également décrits chez les enfants (3, 19, 102).

Les séries ne sont pas uniformes pour la répartition de ces lymphomes entre les deux sexes. Plus nombreuses sont celles qui retrouvent une proportion masculine plus élevée et ce fût le cas dans notre étude (33, 35, 43, 77, 78, 90, 99). Mais Touboul et Coll. (130), retrouvaient pour leur part, une légère prédominance féminine.

Bien qu'aucun des signes de présentation clinique ne soient pathognomoniques de l'étiologie d'une compression médullaire, la douleur est le symptôme le plus communément retrouvé et le plus précoce dans nos observations et celles des différentes séries. Celle-ci peut précéder le syndrome déficitaire de plusieurs mois. Cette phase prodromale est d'une durée variable, de quelques jours, à quelques semaines, voire plusieurs mois. Dans notre étude, elle est de 3 mois, avec des extrêmes de 1 à 7 mois. Les données de la littérature sont en accord avec nos résultats.

L'existence d'une radiculalgie peut retarder le diagnostic de compression médullaire en mimant une symptomatologie de conflit disco-radiculaire (58, 94, 101, 124).

### **En résumé :**

Nous n'avons pas retrouvé de symptômes cliniques permettant de suspecter une localisation lymphomateuse épidurale. L'existence depuis plusieurs mois d'une douleur rachidienne rebelle aux traitements antalgiques peut faire évoquer, lorsqu'elle est corrélée aux résultats de l'examen neuroradiologique, la responsabilité d'une tumeur maligne. La présence d'adénopathies périphériques aurait sans doute permis d'orienter le diagnostic mais aucun de nos patients ne présentait de lymphadénopathies.

## **C - NEURORADIOLOGIE :**

### **◇ CLICHES RADIOGRAPHIQUES SIMPLES DU RACHIS**

Selon les séries, des anomalies osseuses sont présentes sur les radiographies simples du rachis dans 1/3 à 2/3 des cas des localisations lymphomateuses responsables d'une compression médullaire (47, 77, 91, 99, 113, 130). Il s'agit le plus souvent d'images lytiques et plus rarement ostéocondensantes (113).

Ces atteintes osseuses seraient moins fréquentes que dans les épидуритес carcinomateuses (47, 91). Selon Rubin et Coll (113), une atteinte osseuse serait présente dans environ 61 % des étiologies carcinomateuses de compression médullaire. Cependant, elle ne serait visible sur ces clichés que si plus de 50 % du corps vertébral est atteint (1).

Dans notre étude, sur les radiographies standards, nous n'avons observé aucun signe permettant de suspecter une étiologie tumorale maligne. La normalité de cet examen (exception faite de lésions d'arthrose), nous paraît un signe important lorsqu'il est corrélé aux autres investigations radiologiques (qui elles révèlent la lésion) car les métastases carcinomateuses sont beaucoup plus fréquemment associées à des délabrements osseux que les lymphomes.

### **◇ MYELOGRAPHIE SIMPLE**

On observe malheureusement souvent un blocage complet de la colonne opaque au moment du diagnostic. Celui-ci serait présent dans 46 à 75 % des cas, selon les séries. Parfois cependant, il s'agit d'un arrêt incomplet, évocateur d'un obstacle épидурал (32 à 45 %) (130). Dans notre étude, un arrêt complet était retrouvé dans 60 % des myélographies réalisées.

L'image la plus souvent observée est celle d'un aspect peigné évocateur d'un obstacle épидурал.

La myélographie est un bon examen, qui permet de déceler des lésions épидуралес avec une sensibilité d'environ 91 %, et d'objectiver le niveau de la compression médullaire (108).

Elle présente toutefois quelques inconvénients, tel qu'un risque de décompensation médullaire après réalisation de la ponction lombaire avec aggravation d'un déficit moteur préexistant. Elle est relativement inconfortable pour le patient et son temps de réalisation peut être long chez les patients non valides, difficiles à mobiliser sur table.

Elle doit être couplée à un examen tomodensitométrique (myélo-scanner) permettant d'apprécier les rapports de la lésion épidurale avec les structures anatomiques avoisinantes (65).

#### ◇ SCANNER RACHIDIEN

Il permet de mieux préciser l'extension de la tumeur au niveau osseux et prévertébral (56, 82). Dans ce contexte, il est en général réalisé après une myélographie première qu'il complète par la réalisation de coupes transverses sur le niveau supposé de la compression. Il apporte des informations complémentaires importantes, tels que l'existence d'une atteinte osseuse associée et d'un envahissement paravertébral par les foramens inter-vertébraux en général non révélés par la myélographie.

Bien qu'il n'existe aucun signe neuroradiologique pathognomonique d'une étiologie lymphomateuse, BERES et Coll. (7), affirment que l'association de plusieurs signes peut permettre de suspecter cette pathologie dès l'examen neuroradiologique. Ce sont :

- l'existence d'une lésion épidurale irrégulière s'étendant sur plusieurs niveaux vertébraux,
- associée à une lésion osseuse (le plus souvent modérée),
- et une masse paravertébrale.

Ces signes correspondent effectivement à ceux que nous avons pu observer dans notre série.

Pour certains auteurs, cet examen (avec injection de produit de contraste et réalisation de fenêtres osseuses), serait de meilleure résolution spatiale en coupes transverses que l'IRM (7, 82). Il visualise bien la graisse présente au niveau des foramens inter-vertébraux et une oblitération asymétrique de l'un de ces plans serait le signe d'une extension de la tumeur par les foramens. Ce signe, nous l'avons vu, est souvent associé à une étiologie lymphomateuse.

Il n'existe cependant aucun caractère formel permettant de diagnostiquer un lymphome par la tomodensitométrie associée ou non à la myélographie. Une lésion épidurale limitée peut aussi bien faire discuter une hernie discale, une localisation carcinomateuse métastatique, un hématome, un neurinome ou un abcès.

L'un des facteurs limitant de cet examen par rapport à l'IRM, est de ne permettre qu'une analyse partielle du rachis (56).

#### ◇ I.R.M.

Elle est à notre avis, et selon de nombreux auteurs (1, 9, 51, 73, 84, 99, 112, 125, 131, 133), l'examen est le plus complet et le plus indiqué pour la confirmation et l'étude neuroradiologique d'une compression médullaire. Elle permet de mieux préciser l'étendue de la tumeur dans le sens de la hauteur mais aussi en péri-rachidien et est assez sensible pour détecter un envahissement osseux et prévertébral (56, 82). Le rachis peut être visualisé en plusieurs séquences et dans différents plans de coupe adaptés aux anomalies rencontrées.

Les appareils utilisés sont de plus en plus performants et permettent une analyse des structures anatomiques de plus en plus fine.

L'examen doit comporter systématiquement une injection de produit de contraste paramagnétique en cas d'anomalie.

Bien que l'IRM ne soit pas l'examen de choix pour l'analyse de la corticale osseuse, sa sensibilité à l'évaluation de l'extension tumorale dans la médullaire est telle qu'elle nous a toujours permis d'authentifier la présence d'un envahissement osseux en préopératoire. Elle permet également de définir une extension tumorale par les foramens intervertébraux. Ces éléments sont importants pour le choix d'une attitude thérapeutique par le chirurgien (120).

Selon ANN et Coll. (1), l'IRM aurait une sensibilité de 88,5 % et une spécificité de 89,5 % pour différencier des lésions bénignes de lésions malignes lors d'un tassement vertébral (1).

Pour SMOKER et Coll. (125), l'analyse des images en T1 est plus utile pour caractériser des lésions osseuses et celle en T2 pour la définition du canal rachidien. C'est également l'avis d'autres auteurs (56, 86).

Dans le cas des lymphomes épiduraux, les anomalies sont sensiblement les mêmes que celles retrouvées au scanner par BERES et Coll.(7), lésion épidurale associée à une masse paravertébrale et une atteinte osseuse relativement limitée.

Il s'agit le plus souvent de lésions d'homogénéité variable dont le signal est hypointense ou isointense en T1. Elles sont en général rehaussées par le chélate de gadolinium.

Dans notre étude, le signal de la lésion était le plus souvent isointense par rapport à la moelle en T1 comme en T2, et de signal variable par rapport aux structures osseuses adjacentes. Nous avons également retrouvé un rehaussement du signal plus ou moins homogène après injection de produit de contraste paramagnétique.

Là encore, il n'existe pas de signes pathognomoniques d'une étiologie lymphomateuse et les diagnostics différentiels sont les mêmes que ceux cités dans le sous-chapitre précédent (56). L'IRM a cependant certains avantages sur le scanner. En premier lieu c'est un examen non invasif (après élimination de ses contre-indications) dont la durée de réalisation moyenne est d'environ 90 minutes ; il peut être utilisé pour le suivi évolutif sans risque d'accumulation de radiations ionisantes pour le patient. Il apparaît de plus en plus comme l'examen de référence dans l'urgence médullaire (130).

#### ◇ TOPOGRAPHIE DES LÉSIONS

Nous avons retrouvé une majorité de localisations dorsales (77 %). Ce chiffre est conforme aux données de la littérature. TOUBOUL et Coll. (130), rapportent que ces lésions sont le plus souvent localisées au rachis dorsal (51,5 à 91 % des cas) puis au rachis lombaire (9 à 36,6 %). Ces lésions seraient rarement retrouvées au niveau cervical (0 à 24 %) (41, 72, 83, 88, 91, 92, 99, 113).

## **En résumé :**

Il nous apparaît, dans notre série :

- que la localisation épидurale des lésions est préférentiellement postérieure, se prolongeant le plus souvent latéralement vers les foramens inter-vertébraux,

- que l'envahissement osseux, lorsqu'il est présent, est le plus souvent limité au corps de la vertèbre adjacente sans délabrement ostéolytique important. Parfois il peut s'agir d'une simple érosion de la corticale ne faisant pas la preuve d'une localisation métastatique à l'examen anatomopathologique (observation n° 8).

- et que ces caractères lorsqu'ils sont corrélés à la clinique (patient âgé, sans antécédent de cancer) pourraient permettre de suspecter une étiologie lymphomateuse lors d'un syndrome de compression médullaire dont l'origine est inconnue.

## **D - DIAGNOSTIC ET HISTOLOGIE :**

Dans notre étude nous avons retrouvé une légère prépondérance de lymphomes de haut grade **selon la classification de Kiel** (5cas/9).

Dans la littérature, selon la classification de Kiel, nous avons répertorié :

- GRANT et Coll. (43) ; 1986 : 10 lymphomes de haut grade sur les 15 étudiés,

- TOUBOUL et Coll. (130) ; 1983 : 9 LMNH de haut grade sur les 11 étudiés,

- MOHAMED et Coll. (90) ; 1995 : 6 lymphomes de haut grade sur 18 étudiés.

- SCHWECHHEIMER et coll (116) ; 1996 : 15 lymphomes de haut grade sur 19 étudiés.

Trois auteurs (43, 116, 130) retrouvent une prépondérance assez nette de lymphomes de haut grade, mais ce ne fut pas le cas de Mohamed et coll (90).

**Selon la WF, nous avons retrouvé :**

- MARGULIES et Coll (79) ; 1987 : 1 lymphome de haut grade et 3 lymphomes de grade intermédiaire sur les 6 étudiés,

- EELES et Coll (33) ; 1991 : 5 lymphomes de haut grade et 15 lymphomes de grade intermédiaire sur les 20 étudiés,

- LYONS et Coll. (77) ; 1992 : 6 lymphomes malins de grade intermédiaire sur les 8 étudiés,

- PERRY et Coll. (99) ; 1993 : 3 lymphomes de haut grade et 10 lymphomes de grade intermédiaire sur les 18 étudiés.

Dans notre série , selon cette classification, nous avons : 3 lymphomes de haut grade et 2 lymphomes de grade intermédiaire.

**Selon la « REAL classification » :**

- SCHWECHHEIMER et coll (116) ; 1996 : 11 lymphomes B diffus à grandes cellules. (Dans cette étude récente, les lymphomes B de haut degré de malignité, non typés dans la classification de Kiel, ont été typés en lymphomes B diffus à grandes cellules dans la classification de la REAL).

Tous les LMNH de notre étude étaient de type B. Nous n'avons pas retrouvé de LMNH de type T. Ceux-ci sont cependant faiblement représentés dans d'autres séries :

- GRANT et Coll. (43) ; 1986 : 2 LM T sur 15 cas étudiés,

- LYONS et Coll. (77) ; 1992 : 1 LM T sur 8 cas,

- PERRY et Coll. (99) ; 1993 : 2 LM T sur 18 cas.

- SCHWECHHEIMER et coll (116) ; 1996 : 3 LM T sur 19 cas.

Les lymphomes de type T sont moins fréquents mais c'est le cas dans d'autres localisations. Ils seraient plus fréquents chez des patients atteints de maladie dysimmunitaire ou auto-immune. Par ailleurs, un envahissement osseux et une atteinte méningée sont fréquents dans ce type de lymphome (70).

Le diagnostic de LMNH repose sur l'étude anatomopathologique dont le but est de caractériser le grade histologique et de typer le lymphome.

Dans notre étude, pour le typage de nos lymphomes, nous avons parfois été gêné par la présence d'artéfacts d'écrasement ou des phénomènes de rétraction cellulaire, le plus souvent secondaires à une fixation formolée.

L'étude immunohistochimique, sur prélèvement inclus en paraffine et/ou congelés, nous a permis de déterminer le phénotype B de nos lymphomes et de mettre en évidence une monotypie dans 3 de nos cas.

L'évocation du diagnostic de lymphome avant l'intervention permettrait un conditionnement plus rigoureux des échantillons transmis et de réaliser dans ces cas des appositions avec fixation partielle d'une partie des prélèvements au liquide de Bouin et congélation d'un fragment tumoral pour une étude histochimique ultérieure plus fiable que ne l'est celle en paraffine

L'hybridation in situ (HIS) peut aider à mettre en évidence une monoclonalité (restriction de chaînes légères) qui est un argument supplémentaire de malignité.

Elle est surtout utile en cas de résultats douteux par l'IHC ou en l'absence de prélèvement congelé. Dans ce cadre elle nous a permis de mettre en évidence une monotypie Kappa.

Elle a l'avantage d'être réalisable dans le cadre d'études rétrospectives sur prélèvements congelés ou inclus en paraffine et elle permet également de révéler des séquences nucléotidiques virales dont on soupçonne un rôle étiopathogénique dans certains lymphomes (13, 52).

Une étude réalisée par BROUSSET et Coll. (13) a notamment permis de démontrer une grande sensibilité de la sonde EBER (DAKO, Danemark) que nous avons employée pour notre étude. Celle-ci, selon les auteurs, serait sans doute plus sensible que l'étude du DNA par PCR. Il semblerait que l'EBV ait un rôle possible dans la pathogénie de certains LMNH (38). Dans une étude portant sur la recherche de l'EBV par extraction de DNA et PCR, HERBS et Coll. (52) ont retrouvé de l'ADN viral dans 26 % des lymphomes malins non hodgkiniens de haut grade qu'ils ont étudiés. Quoiqu'il en soit, ce ne fut pas le cas dans notre étude où nous n'avons jamais retrouvé de positivité de la sonde EBER.

### **En résumé :**

Il semblerait que les lymphomes d'histologie agressive, en particulier les LMNH à grandes cellules, soient plus souvent impliqués dans les LMNH révélés par compression médullaire (43, 70, 77, 79, 99, 130). Cependant, quelques études ont des résultats en faveur d'une prépondérance de LMNH de faible malignité (90). Ces lymphomes sont le plus souvent de phénotype B.

Nous insistons sur le fait qu'il est important de disposer de matériel suffisant et prélevé dans de bonnes conditions, pour typer au mieux ces lymphomes.

## **E - EVOLUTION - SURVIE - FACTEURS PRONOSTIQUES ET TRAITEMENTS :**

### **EVOLUTION :**

Les bilans d'extention initiaux n'ont retrouvé une atteinte systémique viscérale concomitante de la localisation épidurale que deux fois (observations n° 5 et 7), ce qui suggère dans notre série une prépondérance de lésions apparamment loco-régionales.

De plus, une localisation « secondaire » viscérale et/ou ganglionnaire n'a été retrouvée ultérieurement que chez deux patients (observations n° 1 et 4), un an après le diagnostic de lymphome pour le premier et trois mois après pour le second.

Le plus souvent ces lymphomes étaient classés en Stade IE ou IIE (selon Ann ARBOR). Une atteinte osseuse concomitante de la localisation épidurale révélatrice était présente dans 5 de nos cas, une fois seulement sans atteinte paravertébrale associée.

Nous discuterons du caractère primitif ou secondaire de ces lésions dans le chapitre suivant.

Le recul clinique le plus important de cette étude est celui de l'observation n° 2, toujours en rémission complète depuis plus de trois ans. Il s'agissait dans ce cas d'un lymphome de haut grade de type centroblastique, de masse tumorale réduite, sans facteurs pronostiques péjoratifs associés.

Le patient de l'observation n° 6, dont la survie est la plus faible de cette étude, est décédé suite à Syndrome de Détresse Respiratoire Aigu de l'adulte (SDRA).

### **SURVIE :**

Dans cette étude, la survie moyenne des patients est de 15,7 mois (extrêmes 1,5 à 58). Ces résultats, conformes à ceux de la littérature, confirment l'évolution quelquefois rapide de ces lymphomes.

Comparativement aux épидurites carcinomateuses et aux localisations leptoméningées des lymphomes, ce pronostic est moins défavorable (77, 78, 82, 83, 90, 99, 104). Il paraît meilleur que celui des localisations épидurales secondaires des LMNH systémiques (35, 43, 90, 99, 103).

Dans l'étude de LYONS et Coll. (77), la médiane de survie était de 22 mois et des survies très prolongées ont parfois été rapportées. Néanmoins, la possibilité d'un lymphome systémique doit rendre prudent l'évaluation d'un pronostic à long terme (35).

### **FACTEURS PRONOSTICS :**

Dans notre série (d'après l'analyse des tableaux 20 et 21) les facteurs de meilleur pronostic sont :

- un grade histologique de faible malignité,
- un stade IE ou IIE (selon Ann ARBOR),
- une masse tumorale réduite,
- une localisation presque strictement épидurale sans localisation osseuse associée,
- un traitement complémentaire associant radiothérapie et chimiothérapie,
- un examen neurologique préopératoire sensiblement normal.

Ces données sont sensiblement comparables à celles de la littérature (33, 35, 43, 77, 78, 90, 99, 103, 116, 130).

D'après TOUBOUL et Coll., les principaux facteurs de pronostic, hormis l'histologie et la diffusion systémique des lésions seraient une paraplégie flasque, un blocage complet à la myélographie, une lyse osseuse et un traitement tardif. Dans la littérature une localisation épidurale stricte serait de meilleur pronostic (77, 99).

### **TRAITEMENTS :**

Il n'existe pas de consensus sur les traitements complémentaires en raison de la rareté relative de cette affection, du nombre limité des séries, et de l'absence de protocoles d'étude randomisés (106).

La chirurgie est indispensable pour lever la compression et faire le diagnostic. Les voies d'abord utilisées dépendent des résultats de l'imagerie. Dans notre série, dans tous les cas, il s'agissait de laminectomies. L'absence de délabrements osseux importants ne rendait pas nécessaire la stabilisation du rachis par chirurgie reconstructrice.

Certains auteurs préconisent une décompression antérieure lorsque la neuroimagerie révèle des lésions prévertébrales étendues (120, 136).

Un traitement complémentaire par radiothérapie est souvent réalisé par fractionnement conventionnel à des doses de 35 à 45 grays, parfois complété par une chimiothérapie lorsque l'histologie est défavorable (25, 28, 62, 63, 103).

Les protocoles de chimiothérapie utilisés sont divers et leur choix dépend essentiellement du type histologique du lymphome, du stade hématologique et des facteurs de mauvais pronostic associés (75, 100). Le plus souvent il s'agit de traitements par CHOP ou BACOP (99).

Selon LONGO et Coll. (96), l'association de ces deux traitements améliorerait le taux de rémission complète et la survie chez les patient atteints de lymphomes agressifs localisés ce qui semble être le cas de certains de ces lymphomes.

Les patients de notre série dont la survie et le suivi sont les plus longs ont tous été traités par l'association chimiothérapie/radiothérapie (le patient de l'observation n° 7 a bénéficié du même traitement ; dans ce cas cependant, il existait une localisation viscérale associée et son lymphome de type Burkitt like était de mauvais pronostic).

Dans leur étude, PERRY et Coll (99) font la même constatation et la plupart des auteurs conseillent cette association.

Les études ne sont cependant pas homogènes. Dans les publications les plus anciennes, avant 1990, la chimiothérapie était rarement discutée.

L'absence d'études randomisées ne permet pas d'affirmer que l'association radiothérapie - chimiothérapie soit toujours justifiée.

Dans une étude récemment publiée, SCHWECHHEIMER et Coll. (116) proposent donc de réaliser une étude prospective randomisée, afin de définir la stratégie thérapeutique adaptée à ces lymphomes.

## **F - ETIOPATHOGENIE :**

Depuis de nombreuses années les auteurs s'interrogent sur l'origine de ces lymphomes dont le site de présentation est rare et inhabituel (16, 33, 35, 39, 43, 47, 49, 57, 59, 60, 77, 78, 90, 91, 99, 103, 130).

Les hypothèses émises sont multiples :

- tissu lymphoïde préexistant dans l'espace épidural,
- dissémination hématogène dans le tissu graisseux épidural par les plexus veineux paravertébraux de Batson,
- invasion directe par une localisation vertébrale (primitive ou secondaire),
- ou dissémination par les foramens de conjugaison d'une atteinte ganglionnaire paravertébrale.

Dans certaines études, le terme « primitif » est utilisé pour qualifier des localisations épidurales révélatrices de LMNH systémique. Nous préférons le réserver aux formes localisées à l'espace épidural sans localisation systémique associée. La définition de l'espace épidural est en effet assez stricte. Il s'agit de l'espace délimité par le périoste et la dure-mère, composé de tissu adipeux, de tissu mésenchymateux et des plexus veineux de Batson (110).

Dans la littérature, l'authenticité des LMNH épiduraux a été mise en doute, d'autant plus que l'existence de lymphatiques épiduraux était discutée.

Certains auteurs classent ces localisations révélatrices de lymphome dans les tumeurs épidurales par envahissement de contiguïté (43, 103) et proposent même de réaliser une laparotomie afin d'écartier l'hypothèse d'une localisation systémique (103).

D'autres émettent l'hypothèse que certains de ces lymphomes puissent avoir une origine primitive osseuse (116). Les LMNH osseux primitifs sont une entité reconnue (4, 5, 12, 21, 64). Ils sont rarement localisés au rachis et sont en général diagnostiqués chez des patients plus jeunes (âge moyen d'environ 40 ans) (4, 12). Le type histologique le plus fréquent dans ces lésions est le lymphome diffus B à grandes cellules (dans la REAL). C'est cette similitude de type histologique, plus fréquemment retrouvé tant dans les LMNH révélés par compression médullaire que pour les LMNH primitifs osseux, qui fait penser à SCHWECHHEIMER et Coll. (116) que certains des lymphomes révélés par une localisation épидurale pourraient avoir une origine primitive osseuse.

Pour d'autres, un réseau lymphatique ou tout du moins des îlots lymphoïdes résiduels sont présents dans l'espace épидural, et ils pensent qu'il existe de réelles tumeurs primitives lymphomateuses épидurales qui doivent être différenciées des envahissements épидuraux par contiguïté (35, 77, 108, 118). Enfin comme pour les localisations intracérébrales primitives, certains auteurs pensent qu'il s'agit de localisations secondaires de LMNH périphériques infracliniques (78).

Par ailleurs dans la littérature, sont signalés des cas de LMNH intramédullaires, révélés par un syndrome de compression médullaire (20, 26, 27, 44, 45, 49, 50, 53, 65, 71, 85, 87, 95, 98, 107, 115, 122, 129, 134), chez des patients le plus souvent malades du SIDA. Ils sont parfois associés à un LMNH intracérébral, mais des localisations primitives ont été décrites. Nous n'avons dans notre série aucune observation de ce type.

Sur les neuf observations que nous avons étudiées, un seul de ces lymphomes semblait limité à l'espace épидural (observation n° 4), mais 3 mois après la découverte de la lésion initiale le bilan hématologique révélait une localisation ganglionnaire.

Un deuxième patient (observation n° 2) présentait une lésion épидurale associée à une très discrète extension de la lésion par les foramens de conjugaison vers la région prévertébrale. Aucune autre localisation lymphomateuse n'a été découverte ultérieurement et il est depuis plus de trois ans en rémission complète.

Pour quatre de nos patients, les bilans d'extension n'ont pas révélés de localisations lymphomateuses autres que la lésion révélatrice.

Nous pensons donc qu'une partie de ces lymphomes pourrait avoir une origine locale : soit paravertébrale, soit osseuse, et dans de très rares cas peut-être épidurale.

D'autres sont plus vraisemblablement des lymphomes systémiques secondairement localisés à l'espace épidural (observation n°5).

## VII. CONCLUSION

Les lymphomes malins non hodgkiniens, révélés par une localisation épidurale, sont rares. En dépit de l'absence de spécificité des symptômes cliniques et du signal lésionnel à l'IRM, la morphologie et la topographie de la lésion peuvent faire évoquer l'hypothèse d'un lymphome, même si une métastase ne peut être formellement exclue.

Le diagnostic pourra être suspecté sur la corrélation d'arguments cliniques et neuroradiologiques. Les éléments permettant de penser à une étiologie lymphomateuse devant un syndrome de compression médullaire sont :

- cliniques : l'âge élevé, l'absence d'antécédents néoplasiques, l'évolution sur plusieurs mois de douleurs rachidiennes non résolutive aux traitements médicaux habituels,
- neuroradiologiques : l'absence de lyse osseuse sur les clichés radiologiques standards du rachis avec à l'IRM, une lésion essentiellement épidurale postérieure présentant un mode d'extension paravertébrale préférentiel par voie foraminale et une atteinte osseuse limitée.

Il existe une prépondérance de lymphomes de haut grade (classification de Kiel actualisée).

La physiopathogénie de ces lymphomes est discutée et les hypothèses émises sont multiples :

- tissu lymphoïde préexistant dans l'espace épidural,
- dissémination hématogène dans le tissu graisseux épidural par les plexus veineux paravertébraux,
- invasion directe par une localisation vertébrale (primitive ou secondaire),
- dissémination par les foramens de conjugaison d'une atteinte ganglionnaire prévertébrale.

Nous pensons qu'au moins dans certains cas, ces lésions restent localisées dans le site révélateur de la maladie.

Les facteurs pronostiques sont difficiles à évaluer. Ils semblent essentiellement liés au type histologique, au degré d'extension du lymphome (stade d'Ann Arbor et masse tumorale), à l'existence d'un envahissement osseux associé et au degré d'autonomie du patient.

Enfin, si le traitement complémentaire est discuté, la plupart des auteurs préconisent l'association radiothérapie/chimiothérapie.

Cependant, seule une étude prospective multicentrique et randomisée permettrait de mieux caractériser ces tumeurs et de définir une stratégie thérapeutique adaptée.

## **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1. **AN H., ANDRESHAK T.G., NGUYEN C., WILLIAMS A., DANIELS D.**  
Can we distinguish between benign versus malignant compression fractures of the spine by Magnetic Resonance Imaging ?  
Spine. 1995 ; 20 (16) : 1776-82.
- 2. **ANSARI A., LUNDQUIST V.P., AZAD M.**  
Bone Scintiscan and Malignant Lymphoma.  
An. Int. Med. 1976 ; 85 (5) : 684-85.
- 3. **AYSUN S., TOPCU M., GUNAY M., MD., TOPALOGLU H.**  
Neurologic features as initial presentations of childhood malignancies.  
Pediatr. Neurol. 1994 (02) ; 10 (1) : 40-3.
- 4. **BAAR J., BURKES R.L., BELL R., BLACKSTEIN M.E., FRENANDES B., LANGER F.**  
Primary Non-Hodgkin's Lymphoma of Bone.  
Cancer. 1994 (02) ; 73 (4) : 1194-99.
- 5. **BACCI G., JAFFE N., EMILIANI E., VAN HORN J., MANFRINI M., PICCI P., BERTONI F., GHERLINZONI F., CAMPANACCI M.**  
Therapy for primary Non-Hodgkin's Lymphoma of bone and a comparison of results with Ewing's sarcoma.  
Cancer. 1986 ; 57 : 1468-72.
- 6. **BANKS M.P.**  
Technical aspects of specimen preparation and introduction to special studies.  
In : Jaffe E.S., eds. Surgical pathology of the lymph nodes and related organs. Philadelphia : W.B. Saunders company, 1995.
- 7. **BERES J., PECH P., BERNS T.F., DANIELS D.L., WILLIAMS A.L., HAUGHTON V.M.**  
Spinal Epidural Lymphomas : CT features in seven patients.  
A. J. N. R. 1986 ; 7 : 327-8.
- 8. **BISAGNI-FAURE A., RAVAUD P., AMOR B., MENKES C.J.**  
Myélome et envahissement épidual, aspects cliniques et thérapeutiques.  
Rev. Rhum. 1991 ; 58 (7) : 501-6.
- 9. **BLUEMBECK DA., WANG H.**  
Primary spinal cord lymphoma: MR appearance.  
J. Comput. Assist. Tomogr. 1990 ; 14 (5) : 812-14.

**- 10. BODEL P., RALPH P., WENC K., LONG J.C.**

Endogenous pyrogen production by Hodgkin's disease and human histiocytic Lymphoma cell lines in vitro.

J. Clin. Invest. 1980 (02) ; 65 : 514-18.

**- 11. BODDIE A.W., EISENBERG B.L., MULLINS J.D.**

Extra nodal Lymphoma : surgical and other therapeutic alternatives.

Curr. Prob. Cancer. 1982 ; 6 : 4-64.

**- 12. BOSTON H.C., DAHLIN D.C., IVINS J.C., CUPPS R.E.**

Malignant Lymphoma (so-called Reticulum Cell Sarcoma) of Bone.

Cancer. 1974 ; 34 : 1131-37.

**- 13. BROUSSET P., MEGGETTO F., CHITTAL S., BIBEAU F., ARNAUD J., RUBIN B., DELSOL G.**

Methods in laboratory investigation : Assessment of the methods for the detection of EBV Nucleic Acids and related Gene Products in Hodgkin's Disease.

Laboratory. Investigation. 1993 ; 69 (4) : 483-90.

**- 14. BURK J.S.**

Extranodal lymphomas and lymphoid hyperplasia.

In : Jaffe E.S., eds. Surgical pathology of the lymph nodes and related organs. Philadelphia : W.B. Saunders company, 1995.

**- 15. CAHIL D.W., LOVE L.C., RECHTINE G.R.**

Pyogenic osteomyelitis of the spine in the elderly.

J. Neurosurg. 1991 ; 74 : 878-86.

**- 16. CAYLA J., RONDIER J., PRADA T P., HANAU J.**

Compression médullaire révélatrice d'un lymphome nodulaire épidual.

Ann. Med. Interne. 1979 ; 130 (10) : 467-74.

**- 17. CHAN J.K.C. and MEMBERS OF THE INTERNATIONAL LYMPHOMA STUDY GROUP.**

A proposal classification of lymphoid neoplasms (by the international lymphoma study group).

Histopathology. 1994 ; 25 : 517-536.

**- 18. CHAN J.K.C. and MEMBERS OF THE INTERNATIONAL LYMPHOMA STUDY GROUP.**

A Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms proposed by the International Lymphoma Study Group.

Am. J. Clin. Pathol. 1995 ; 103 (5) : 543-560.

- 19. CH'IEN L.T., KALWINSKY D.K., PETERSON G., PRATT C.B., MURPHY S.B., HAYSE A., GREEN A.A., HUSTU H.O.  
Metastatic Epidural Tumors in children.  
Med. Pediatr. Oncol. 1982 ; 10 : 445-62.
- 20. CHRETIEN F., FLAMENT-SAILLOUR M., PARAIRE F., POLIVKA M., de TRUCHIS P., MIKOL J., DURIGNON M., GRAY F.  
Localisation médullaire d'un Lymphome cérébral primitif au cours du S.I.D.A.  
Arch. Anat.Cytol. Pathol. 1994 ; 42 (6) : 297-303.
- 21. CLAYTON F., BUTLER J., AYALA A., RO J.Y., ZORNOZA J.  
Non-Hodgkin's Lymphoma in bone. Pathologic and radiologic features with clinical correlates.  
Cancer. 1987 ; 60 : 2494-501.
- 22. CONSTANS J.P., DE DIVITIS E., DONZELLI R., SPAZIANTE R., MEDER J.F., HAYE C.  
Spinal Metastases with neurological manifestations. Review of 600 cases.  
J. Neurosurg. 1983 ; 59 : 111-18.
- 23. CORDEL J.L., FALINI B., ERIBER W et al.  
Immunoenzymatic labelling of monoclonal antibodies using immune complexes of alkaline phosphates and monoclonal anti-alkaline phosphatase (A.P.A.A.P complexes)  
J. Histochem. cytochem. 1984 ; 32 : 216-229.
- 24. CORREALE J., MONTEVERDE D.A., BUERI J.A., REICH E.G.  
Peripheral nervous system and spinal cord involvement in lymphoma.  
Acta. Neurol. Scand. 1991 ; 83 : 45-51.
- 25. DE ANGELIS L.M., YAHALOM J., HEINEMANN., CIRRINCIONE C., THALER H.T., KROL G.  
Primary CNS lymphoma : combined treatment with chemotherapy and radiotherapy.  
Neurology. 1990 ; 40 (1) : 80-86.
- 26. DE ANGELIS L.M.  
Primary central nervous system lymphoma : a new clinical challenge.  
Neurology. 1991 ; 41 (5) : 619-621.
- 27. DE ANGELIS L.M.  
Primary central nervous sytem lymphoma as a secondary malignancy.  
Cancer. 1991 ; 67 : 1431-1435.
- 28. DE ANGELIS L.M.  
Combinated modality therapy for primary C.N.S. Lymphoma.  
J. Clin. Oncol. 1992 ; 10 : 635-42.

**- 29. DE ANGELIS L.M.**

E.B.V. in A.I.D.S and Non-A.I.D.S. Primary Central Nervous System Lymphoma.  
Cancer. 1992 ; 70 : 1607-11.

**- 30. DIEBOLD J., AUDOIN J.**

Classification des Lymphomes Non Hodgkiniens.  
Rev. Med. Int. 1991 ; 12 : 283-8.

**- 31. DI MARCO A., CAMPOSTRINI F., GARUSI G.F.**

Non-Hodgkin Lymphomas presenting with spinal epidural involvement.  
Acta. Oncol. 1989 ; 28 (4) : 485-88.

**- 32. DUNN R.C., KELLY W.A., WHONS R.N.W., HOWE J.F.**

Spinal epidural neoplasia.  
J. Neurosurg. 1980 ; 52 : 47-51.

**- 33. EELES R.A., O'BRIEN P., HORWICH A., BRADA M.**

Non-Hodgkin's lymphomas presenting with extra dural spinal cord compression : functional outcome and survival.  
Br. J. Cancer. 1991 ; 63 : 126-29.

**- 34. EGGLESTON J.C., HARTMANN W.H.**

Hodgkin's disease involving the spinal epidural space.  
Johns. Hopkins. Med. J. 1968 ; 123 : 265-70.

**- 35. EPELBAUM R., HAIM N., BEN-SHAHAR M., BEB-ARIE Y., FEINSOD M., COHEN Y.**

Non-Hodgkin's Lymphoma presenting with spinal epidural involvement.  
Cancer. 1986 ; 58 : 2120-24.

**- 36. FILIPE P.L., COUTINO V. S., CANHAO P., GOUVEIA R., CABECADA J., OSORIO A., ANTUNES J.L.**

Mycosis Fungoïde des with early central nervous system involvement.  
Acta. Derm. Venerol. 1994 ; 74 (1) : 63-4.

**- 37. FORNASIER V.L., HORNE J.G.**

Metastases to the vertebral column.  
Cancer. 1975 ; 36 : 590-94.

**- 38. FORSYTH P.A., YAHALOM J., DE ANGELIS L.**

Combinated-modality therapy in the treatment of primary central nervous system lymphoma in A.I.D.S.  
Neurology. 1994 ; 44 : 1473-79.

**- 39. FRIEDMAN M., KIM T.H., PANAHON A.M.**

Spinal cord compression in malignant lymphoma.  
Cancer. 1976 ; 37 : 1485-91.

**- 40. GILBERT R.W., KIM J-H., POSNER J.B.**

Epidural spinal cord compression from metastatic tumor : diagnosis and treatment.  
Ann. Neurol. 1978 ; 3 : 40-51.

**- 41. GILBERT H., APUZZO M., MARSHALL L., KAGAN R., CRUE B., WAGNER J., FUSCH K., RUSH J., RAO A., NUSSBAUM H., CHAN P.**

Neoplastic epidural spinal cord compression : a current perspective.  
Jama. 1978 ; 240 (25) : 2771-73.

**- 42. GODSPADOROWICZ M.K., SUTCLIFFE S.B., BROWN T.C., CHUA T., BUSH R.S.**

Pattern's of disease in extranodal lymphomas.  
J. Clin. Oncol. 1987 ; 5 : 875-80.

**- 43. GRANT J.W., KAESH D., JONES D.B.**

Spinal cord compression as the first presentation of lymphoma : a review of 15 cases.  
Histopathology. 1986 ; 10 : 1191-202.

**- 44. GRAY F., GHERARDI R., TROTOT P., FENELON G., POIRIER J.**

Spinal cord lesions in the Acquired Immune Deficiency Syndrome ( AIDS ).  
Neurosurg. Rev. 1990 ; 13 (3) : 189-94.

**- 45. GRAY F., GHERARDI R.**

Les lésions médullaires et radiculaires au cours de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine.  
Rev. Neurol. ( Paris). 1990 ; 146 (11) : 655-64.

**- 46. GROGAN T.M. and SOCIETY FOR HEMATOLOGIE PROGRAM.**

Pronostic factors in Aggressive Non-Hodgkin's Lymphoma.  
Am. J. Surg. Pathol. 1996 ; 20 (3) : 371-76.

**- 47. HADDAD P., THAEL J.F., KIELY J.M., HARRISON E.G., MILLER R.H.**

Lymphoma of the spinal extra dural space.  
Cancer. 1976 ; 38 : 1862-66.

**- 48. HAROUSSEAU J.L., VALLANTIN X., TRICOT G., GISSELBRECHT C., JACQUILLAT C.**

Les localisations neuro-méningées au cours des Lymphomes Non Hodgkiniens de l'adulte.  
Sem. Hop. Paris. 1983 ; 59 (4) : 221-25.

- 49. HAUZZER N.W., AIYESIMOJU A., ROBITAILLE Y.**  
 "Primary" Spinal Intramedullary Lymphomas : a review.  
 Ann. Neurol. 1983 ; 14 : 62-
- 50. HAVLIOGLU N., MANEPALLI A., GALINDO L., SOTELO-AVILA C., GROSSO L.**  
 Primary Ki-1 (Anaplastic Large Cell). Lymphoma of the Brain and the Spinal Cord.  
 Am. J. Clin. Pathol. 1995 ; 103 : 496-9.
- 51. HAWKINS C.P., Mc LAUGHLIN J.E., KENDALL B.E., Mc DONALD W.I.**  
 Pathological findings correlated with MRI in HIV infection.  
 Neuroradiology. 1993 ; 35 : 264-68.
- 52. HERBST H., NIEDOBITEK G., KNEBA M., HUMMEL M., FINN T., ANAGNOSTOPOULOS I., BERGHOLZ M., KRIEGER G., STEIN H.**  
 High incidence of EBV genomes in Hodgkin's disease.  
 Am. J. Pathol. 137 ; 1 : 13-18.
- 53. HERIDA M., KHUONG M.A., DE BROUCKER T., HENIN D., MECHALI D.**  
 Lymphome Primitif du système nerveux central à localisation médullaire révélatrice chez un patient infecté par le virus de l'immunodéficience humaine.  
 Recherche. Clinique et Sida. 1992 ; 64-66.
- 54. HERMAN T.S., HAMMOND N., JONES S.E., BUTLER J.J., BYRNE G.E., Mc KELVEY E.M.**  
 Involvement of the central nervous system by Non -Hodgkin's Lymphoma.  
 Cancer. 1979 ; 43 : 390-7.
- 55. HOERNI-SIMON G., SUCHAUD J.P., EGHBALI H., COINDRE J.M., HOERNI B.**  
 Secondary involvement of the central nervous system in Malignant Non Hodgkin's Lymphoma.  
 Oncology. 1987 ; 44 : 98-101.
- 56. HOLTAS S.L., KIDO D.K., SIMON J.K.**  
 MR imaging of spinal lymphoma.  
 J. Comput. Assist. Tomogr. 1986 ; 10 (1) : 111-15.
- 57. HOMMA S., ASANO K., FUKUI T., SHIMBO T., YAMADA T., SATO T.**  
 Spinal cord compression by Primary Epidural non-Hodgkin Lymphoma.  
 Jpn. J. Clin. Hematol. 1989 ; 30 (6) : 840-44. Abstract (article japonais).
- 58. HOPKINS T.J., RADUCAN V., SIOUTOS N., WHITE A.**  
 Lumbar lymphoma presenting as psoas abscess. Epidural mass with acute Cauda Equina Syndrome.  
 Spine. 1993 ; 18 (6) : 774-78.

**- 59. IIZUKA H., NAKAMURA T., KATO M.**

Malignant lymphoma of the spinal epidural space.

Neurol. Med. Chir. (Tokio). 1989 ; 29 : 307-11. Abstract (article japonais).

**- 60. IUCHI K., ICHIMIYA A., AKASHI A., MIZUTA T., LEE Y-E., TADA H., MORI T., SAWAMURA K., LEE Y-S., FURUSE K., YAMAMOTO S., AOZASA K.**

Non Hodgkin's Lymphoma of the pleural cavity developing from long-standing pyothorax.

Cancer. 1987 ; 60 : 1771-75.

**- 61. IOACHIM H.L.**

The Revised European-American Classification of Lymphoid Neoplasms: a belated commentary.

Cancer. 1996 ; 78 (1) : 4-9.

**- 62. JONES S.E., MILLER T.P., CONNORS J.M.**

Long-term follow-up and analysis for prognostic factors for patients with limited-stage. Diffuse Large-Cell Lymphoma treated with initial chemotherapy with or without adjuvant radiotherapy.

J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 1186-91.

**- 63. KIM R.I., SMITH J.W., SPENCER S.A., MEREDITH R.F., SALTER M.M.**

Malignant Epidural Spinal Cord Compression associated with a paravertebral mass : its radiotherapeutic outcome on radiosensitivity.

Int. J. Radiation. Oncology. Biol. Phys. 1993 ; 27 : 1079-83.

**- 64. KLUIN P.M., SLOOTWEG P.J., SCHURMAN H.J., GO D., RADEMAKERS L., Van Der PUTTE S., Van UNNIK J.**

Primary B cell Malignant Lymphoma of the maxilla with a sarcomatous pattern and multilobated nuclei.

Cancer. 1984 ; 54 : 1598-605.

**- 65. KNOPP E.A., CHYNN K.Y., HUGHES J.**

Primary Lymphoma of the Cauda Equina : myelographic, CT myelographic, and MR appearance.

A. J. N. R. 1994 ; 15 (6) : 1187-9.

**- 66. KOCH. T., LICHTENFELD K.M., WIERNIK P.H.**

Detection of the Central Nervous System Metastasis with Cerebrospinal Fluid Beta-2-Microglobulin.

Caner. 1983 ; 52 : 101-4.

**- 67. KRANZ B.R., THIERFELDER S., GERL A., WILMANN S W.**

Cerebrospinal fluid immunocytology in primary central nervous system lymphoma.

The Lancet. 1992 ; 340 : 727.

- 68. LAURIA F., FIACCHINI M., GHERLINZONI F., MAZZA P., TILES J.M., BARBIERI E., EMILIANI E., TURA S.  
Spinal Cord Compression in Hodgkin's Disease.  
Haematologica. 1984 ; 69 (4) : 442-8.
- 69. LAW P.N., DICK F.R., BLOM J., BERGEVIN P.R.  
Involvement of the central nervous system in Non-Hodgkin's Lymphoma.  
Cancer. 1975 ; 36 : 225-231.
- 70. LENNERT K., FELLER AC.  
Diagnostic actuel des lymphomes. Classification de Kiel. Lymphomes à cellules B.  
Dans : Lennert K., Feller A.C., eds. Histopathologie des Lymphomes Malins Non Hodgkiniens.  
Berlin : Springer-Verlag, 1990. 2nd ed. Edition française traduite par j. Diebold. Paris :  
Doin, 1991.
- 71. LEROY X., BOUKASSA L., RUCHOUX M.M., BA'ZEZE V., MOUKASSA D., GOSSELIN B.  
Une compression médullaire lente chez un adulte jeune.  
Ann. Pathol. 1995 ; 15 (4) : 289-90.
- 72. LEVITT L.J., DAWSON D.M., ROSENTHAL D.S., MOLONEY W.C.  
CNS involvement in the Non-Hodgkin's Lymphomas.  
Cancer. 1980 ; 45 : 545-52.
- 73. LI M.H., HOLTAS S.L., LARSON E-M.  
MR imaging of spinal lymphoma.  
Acta. Radiologica. 1992 ; 33 (4) : 338-42.
- 74. LIANG R.H.S., WOO E.K.W., YU Y-L. L., TODD D., CHAN T-K., HO F.C.S., TSO S-C., SHUM J.S.T.  
CNS involvement in Non-Hodgkin's Lymphomas.  
Eur. J. Cancer. Clin. Oncol. 1989 ; 25 (4) : 703-10.
- 75. LONGO D.L., GLASTEIN E., DUFFEY P.L., IHDE D.C., HUBBARD S.M., FISHER R.I., JAFFE E.S., GILLIOM M., YOUNG R.C., DE VITA V.T.  
Treatment of localised aggressive Lymphomas with combination chemotherapy followed by involved-field radiation therapy.  
J. Clin. Oncol. 1989 ; 7 : 1295-1302.
- 76. LOVE J.G., MILLER H.R., KERNOHAN J.W.  
Lymphomas of Spinal Epidural Space.  
Arch. Surg. 1954 ; 69 : 66-76.
- 77. LYONS M., O'NEILL B.P., MARSH W.R., KURTIN P.J.  
Primary Spinal Epidural Non-Hodgkin's Lymphoma : report of eight patients and review of the literature.  
Neurosurgery. 1992 ; 30 (5) : 675-80.

- **78. MAIURI F., GANGEMI M., GIAMUNDO A., IACONETTA G., DE CHIARA A.R.**  
Primary Spinal Epidural Lymphomas.  
Acta. Neurol. (Napoli). 1988 ; 10 : 213-219.
- **79. MARGULIES J.Y., KENAN S., MICHOWITZ S.D., OKON E., PERETZ T., MATZNER Y., FLOMAN Y.**  
Cord compression as the presenting symptom of extradural malignant lymphoma.  
Arch. Orthop. Trauma. Surg. 1987 ; 106 : 291-96.
- **80. Mc. CALLISTER P., KAUFMAN H.**  
Spinal epidural metastases : a common problem for the primary care physician.  
W. V. Med. J. 1994 ; 90 (3) : 101-5.
- **81. Mc. HENRY M.C., DUCHESNEAU P.M., KEYS T.F., REHM S.J., BOUMPHREY F.R.S.**  
Vertebral Osteomyelitis presenting as Spinal Compression Fracture. Six patients with underlying Osteoporosis.  
Arch. Intern. Med. 1988 ; 148 : 417-23.
- **82. Mc. VICAR D., WILLIAMS M.P.**  
CT scanning in epidural lymphoma.  
Clin. Radiol. 1991 ; 43 : 95-102.
- **83. MEAD G.M., KENNEDY P., SMITH J.L., THOMPSON J., MACBETH F.M.R., RYAL R.D.H., WILLIAMS C.J., WHITEHOUSE J.M.A.**  
Involvement of the Central Nervous System by Non Hodgkin's Lymphoma in adults. A review of 36 cases.  
Quart. J. Med. 1986 ; 231 : 699-714.
- **84. MIKHAEL A.M., PAIGE M.L.**  
Hodgkin's disease of spine : computed tomography and magnetic resonance imaging.  
CT. Journal of Computed Tomography. 1987 ; 11 : 174-77.
- **85. MILLER D.C., KNEE R., SCHOENFELD S., WASSERSTROM W.R., KARP G.**  
Non-Hodgkin's Lymphoma of the Central Nervous System after treatment of Hodgkin's disease.  
Am. J. Clin. Pathol. 1989 ; 91 : 481-85.
- **86. MILLER R.F., SWEENEY B., HARRISON M.J.G., LUCAS S.B.**  
Spinal Cord disease due to vacuolar myelopathy in AIDS.  
Genitourin Med. 1994 ; 70 : 222-7.
- **87. MINEURA K., SAWATAISHI J., SASAJIMA T., KOWADA M., SUGAWARA A., EBINA K.**  
Primary central nervous system involvement of the so called peripheral T-cell lymphoma. Report of a case and review of the literature.  
J. Neuro-Oncol. 1993 ; 16 (3) : 235-42.

**- 88. MISRA S.C., MANSHARAMANI G.G., KUMAR S., DEWAN R.**

Primary spinal epidural non-Hodgkin's lymphoma.  
Br. J. Clin. Pract. 1990 ; 44 (12) : 642.

**- 89. MITSUMOTO H., BREUER A.C., LEDERMAN A.J.**

Malignant lymphoma of the central nervous system.  
Cancer. 1980 ; 46 : 1258-62.

**- 90. MOHAMED W.A., DOSHI R.**

Spinal epidural malignant lymphoma presenting with spinal cord compression.  
Clinical. Neuropathology. 1995 ; 4 : 237-40.

**- 91. MULLINS G., FLYNN J., EL-MAHDI A., MC QUEEN D., OWENS A.H.**

Malignant lymphoma of the spinal epidural space.  
Annals. of Internal. Medecine. 1971 ; 74 : 416-23.

**- 92. MURPHY T. W., BILGE N.**

Compression of the spinal cord in patients with malignant lymphoma.  
Radiology. 1964 ; 82 : 495-501.

**- 93. NATIONAL CANCER INSTITUTE**

Summary and description of a Working Formulation for clinical usage.  
Cancer. 1982 ; 49 : 2212-2135.

**- 94. O'NEILL T., GROSH C., EUSTACE S., BRENIHAN B.**

Sciatica caused by isolated Non-Hodgkin's lymphoma of the spinal epidural space: a report of two cases.  
Br. J. Rheumatol. 1991 ; 30 : 385-386.

**- 95. O' NEILL B.P., ILLING J.J.**

Primary central nervous system lymphoma.  
Mayo. Clin. Proc. 1989 ; 64 : 1005-1020.

**- 96. OVIATT D.L., KIRSHNER H.W., STEIN R.S.**

Successful chemotherapeutic treatment of epidural compression in Non-Hodgkin's Lymphoma.  
Cancer. 1982 ; 49 : 2446-48.

**- 97. PARYANI S, HOPPE R.T., BURKE J.S., SNEED P., DAWLEY D., COX R.C., ROSENBERG S.A., KAPLAN H.S.T.**

Extra lymphatique involvement in diffuse Non-Hodgkin's Lymphoma.  
J. Clin. Oncol. 1983 ; 1 : 682-8.

**- 98. PEOC'H M.**

Etude anatomopathologique rétrospective de 22 lymphomes malins non-hodgkiniens primitifs du système nerveux central.  
Arch. Anat. Cytol. Pathol. 1994 ; 1 : 57-58.

- 99. PERRY J.R., DEDHARE S.J., BILBAO J.M., MURRAY D., MULLER P.**  
The significance of the spinal cord compression as the initial manifestation of lymphoma.  
Neurosurgery. 1993 ; 32 : 157-162.
- 100. POLLACK I.F., LUNSFORD D., FLICKINGER J.C., DAMESHEK H. L.**  
Pronostic factors in the diagnosis and treatment of primary central nervous system lymphoma.  
Cancer. 1986 ; 63 : 939-947.
- 101. PRESTAR F.J.**  
Malignant lymphoma with spinal manifestation as first feature as rare differential diagnosis in case of suspected lumbar disc.  
Neurochirurgica. 1993 ; 36 (1) : 6-10. Abstract.
- 102. PUI C.H., DAHL G., HUTSU H. O., MURPHY S.**  
Epidural spinal cord compression as the initial finding in childhood acute leucemia and non-Hodgkin lymphoma.  
J. Pediatr. 1985 ; 106 : 788-792.
- 103. RAO V.R., NARAYANASWAMY K.S., SHANKAR S.K., DESHPANDE D.H.**  
Primary spinal epidural lymphomas : Clinico-Pathological study.  
Acta. Neurochirurgica. 1982 ; 62 : 307-317.
- 104. RAZI I., SIEGAL T., SIEGAL T., POLLIACK A.**  
CNS involvement by Non-Hodgkin's Lymphoma.  
Arch. Neurol. 1984 ; 41 : 1167-71.
- 105. RECHT L.D.**  
Neurologic complications of systemic lymphoma.  
Neurologic. Clinics. 1991 ; 9 : 1001-15.
- 106. RECHT L.D., STRAUS D.J., CIRRINCIONE C., THALER H.T., POSNER J.B.**  
Central Nervous System metastases from Non-Hodgkin's Lymphoma : treatment and prophylaxis.  
Am. J. Med. 1988 ; 84 : 425-35.
- 107. RIZK T., REMOND J., LAHAM J., FISHER G.**  
Lymphome primitif intra-médullaire au cours du SIDA.  
Presses. Médicales. 1994 ; 23 (39) : 5.
- 108. RODICHOCK L.D., RUCKDESCHEL J.C., HARPER G.R., COOPER G., PREVOSTI L., LEONIDES F., BAXTER D.H.**  
Early detection and treatment of spinal epidural metastasis : the role of myelography.  
Ann. Neurol. 1986 ; 20 : 696-702.
- 109. RODICHOK L.D., HARPER G.R., RUCKDESHEL J.C., PRICE A., ROBERSON G., BARRON K.D., HORTON J.**  
Early diagnosis of spinal epidural metastases.  
Am. J. Med. 1981 ; 70 : 1181-87.

**- 110. RODRIGUEZ M., DINAPOLI R.P.**

Spinal cord compression : with special reference to metastatic epidural tumors.  
Mayo. Clin. Proc. 1980 ; 55 : 442-48.

**- 111. ROMPE J.D., HOPF C., HEINE J.**

Operative management of epidural tumors of the spine.  
Arch. Orthop. Trauma. Surg. 1994 ; 113 : 66-71.

**- 112. RON I.G., REIDER I., WIGLER N., CHAITCHIK S.**

Primary spinal epidural Non-Hodgkin's Lymphoma : the contribution of Nuclear Magnetic Resonance Imaging, therapeutic approach and review of the litterature.  
Tumori. 1992 ; 78 : 397-402.

**- 113. RUBIN P.**

Extradural spinal cord compression by tumor.  
Radiology. 1969 ; 93 : 1248-1260.

**- 114. RUDDERS R.A., ROSS M.E., DE LELLIS R.A.**

Primary extra nodal lymphoma.  
Cancer. 1978 ; 42 : 406-416.

**- 115. SCHILD S.E., WHAREN R.E., MENKE D.M., FOLGER W.N., COLON-OTERO G.**

Primary lymphoma of the spinal cord.  
Mayo. clin. Proc. 1995 ; 70 : 256-260.

**- 116. SCHWECHHEIMER K., HASHEMIAN A., OTT G., MULLER-HERMELINK H.K.**

Primary spinal epidural manifestation of malignant lymphoma.  
Histopathology. 1996 ; 29 : 265-269.

**- 117. SELCH M.T., SHIMIZU K.T., DE SALLE A.F., SUTTON C., PARKER.**

Primary central nervous system lymphoma.  
Am. J. Clin. Oncol. (CCT). 1994 ; 17 (4) : 286-293.

**- 118. SENSENING E.C.**

The early development of the meninges of the spinal cord in human embryos.  
Contrib. Embryol. 1951 ; 34 : 147- 157.

**- 119. SHAW M.D.M., ROSE J.E., PATERSON A.**

Metastatic extradural malignancy of the spine.  
Acta. Neurochir. 1980 ; 52 : 113-120.

**- 120. SIEGAL T., SIEGAL T., ROBIN G., LUBETZKI-KORN I., FUKS Z.**

Anterior decompression of the spine for metastatic epidural cord compression : a promising avenue of therapy ?  
Ann. Neurol. 1982 ; 11 : 28-34.

**- 121. SIEGAL T.**

Spinal cord compression: from laboratory to clinic : review.  
Eu. J. Cancer. 1995 ; 31 (A) ; 11: 1748-1753.

**- 122. SLOWICK F., MAYER A., AFRA D., DEAK G., HAVEL J.**

Primary intramedullary malignant lymphoma : a case report.  
Surg. Neurol. 1990 ; 33 (2) : 132-138.

**- 123. SMITH A., BLASER S.I.**

Infectious and inflammatory processes of the spine.  
Radiol. Clin. North. Am. 1991 ; 29 : 809-827.

**- 124. SMITH K., BRADLEY S.F., KAUFFMAN C.A.**

Fever of unknown origin in the elderly : lymphoma presenting as vertebral fractures.  
J. Am. Geriatric. Soc. 1994 ; 42 (10) : 88-92.

**- 125. SMOKER W.R.K., GODERSKY J.C., KNUTZON R.K., KEYSES W.D.,  
NORMAN D., BERGMAN W.**

The role of MR imaging in evaluating metastatic spinal disease.  
A. J. N. R. 1987 ; 8 ; 901-8.

**- 126. SOLAL-CELIGNY PH., BROUSSE N., REYES F., GISSELBRECHT C.,  
COIFFIER B.**

Méthodes histologiques et immuno-histochimique d'étude des LMNH. Lymphomes de  
phénotype B.  
Dans : Solal-Céligny PH., Brousse N., eds. Les lymphomes non hodgkiniens.  
Paris : Frison-Roche, 1991. 2nd ed.

**- 127. STETLER-STEVENSON M., MEIDERS L.J., JAFFE E.S.**

Immunophenotypic methods and findings in the diagnosis of lymphoproliferative diseases.  
In : Jaffe E.S., eds. Surgical pathology of the lymph nodes and related organs. Philadelphia :  
W.B. Saunders company, 1995, 2nd ed.

**- 128. TAYLOR C.R., CHIR B., PHIL D.**

Immunoperoxidase techniques.  
Practical and theoretical aspects.  
Arch Pathol Lab Med. 1978 ; 102 : 113-121.

**- 129. TONER G.C., HOLMES R., SINCLAIR R.A., TANG S.K., SCHWARZ M.A.**

Central nervous system lymphoma : primary lumbar nerve root infiltration.  
Acta. Haemat. 1989 ; 81 : 44-47.

**- 130. TOUBOUL E., MERLE BERAL H., GROB R., JUDET T.H., FAUCHON F.,  
ROY-CAMILLE R., GUERIN R.A.**

Epidurite révélatrices de Lymphomes Non Hodgkiniens : à propos de 11 cas.  
Sem. Hop. Paris. 1983 ; 59 (10) : 2751-2757.

**- 131. TOURETTE J.H., LE VOT J., SOLACROUP J.C., LEONETTI P., MUYARD B., GUEGUEN E., CLAVEL J.C., COLINEAU X., ABONY E.**

Place de l'IRM dans l'urgence rachidienne et médullaire.\*  
J. Radiol. 1995 ; 76 (8) : 501-509.

**- 132. VERITY G.L.**

Neurologic manifestations and complications of lymphoma.  
Radiol. Clin. North. Am. 1968 ; 6 (1) : 97-109.

**- 133. WILLIAMS M.P., CHERRYMAN G.R., HUSBAND J.E.**

Magnetic Resonance Imaging in suspected metastatic spinal cord compression.  
Clinical. Radiology. 1989 ; 40 : 286-290.

**- 134. WONG CHUNG M.E., VAN HEESEWIJK J.P.M., RAMOS L.M.P.**

Intramedullary non-Hodgkin's lymphoma of the spinal cord ; a case report.  
Eur. j. Radiol. 1991; 12 (3) : 226-227.

**- 135. YASUDA N., OHMORI S-I., USUI T.**

Spinal epidural involvement in pleural lymphomas developing from long-standing tuberculous pyothorax or pleuritis.  
Int. J. Hematol. 1993 ; 58 (30) : 177-182.

**- 136. YOUNG R.F., POST E.M., KING G.A.**

Treatment of spinal epidural metastases : randomised prospective comparison of laminectomy and radiotherapy.  
J. Neurosurg. 1980 ; 53 : 741-748.

# **TABLE DES MATIERES ET ANNEXES**

## **TABLE DES MATIERES**

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>15</b>
<b>II. RAPPELS .....</b>	<b>16</b>
<b>A - LES LYMPHOMES MALINS NON HODGKINIENS .....</b>	<b>16</b>
<b>1. Classifications anatomopathologiques .....</b>	<b>16</b>
1.1. la Formulation Internationale à Usage Clinique (Working Formulation) .....	17
1.2. la classification de Kiel actualisée .....	19
1.3. la classification de la REAL (Revised European American Classification of Lymphoid Neoplasm .....	20
1.4. tableaux comparatifs .....	22
<b>2. Principes généraux du diagnostic des LMNH.....</b>	<b>26</b>
2.1. Circonstances de découverte .....	26
2.2. Diagnostic .....	26
<b>3. Bilan .....</b>	<b>27</b>
<b>4. Traitements, évolution et facteurs pronostiques .....</b>	<b>31</b>
4.1. Traitements .....	31
a) moyens .....	32
b) stratégies thérapeutiques.....	34
4.2. Evolution et facteurs pronostiques .....	35
4.3. Données actuelles.....	36
<b>B - COMPRESSIONS MEDULLAIRES .....</b>	<b>38</b>
<b>1. Etiologie .....</b>	<b>38</b>
<b>2. Physiopathologie .....</b>	<b>40</b>
<b>3. Mode de présentation clinique .....</b>	<b>42</b>
<b>4. Examens complémentaires.....</b>	<b>43</b>
<b>5. Traitement et pronostic .....</b>	<b>45</b>

<b>III. MATERIEL ET METHODES .....</b>	<b>47</b>
<b>A - LES PATIENTS .....</b>	<b>47</b>
<b>B - EXPLORATIONS NEURORADIOLOGIQUES .....</b>	<b>48</b>
<b>C - METHODES D'INVESTIGATION ANATOMOPATHOLOGIQUES .....</b>	<b>50</b>
<b>1. Prélèvements .....</b>	<b>50</b>
<b>2. Méthodes .....</b>	<b>50</b>
<b>2.1. Histopathologie standard .....</b>	<b>50</b>
a) techniques de préparation des lames .....	50
b) étude morphologique .....	50
<b>2.2. Etude immunohistochimique .....</b>	<b>51</b>
a) sur coupes en paraffine .....	51
b) sur coupes en congélation .....	54
<b>2.3. Hybridation in situ .....</b>	<b>56</b>
<b>IV. NOS OBSERVATIONS .....</b>	<b>58</b>
<b>V. ANALYSE DE NOS OBSERVATIONS .....</b>	<b>81</b>
<b>A - CARACTERES GENERAUX ET ANTECEDENTS .....</b>	<b>81</b>
<b>B - DELAI AVANT LE DIAGNOSTIC ET PRESENTATION CLINIQUE ....</b>	<b>82</b>
<b>C - ETAT FONCTIONNEL PREOPERATOIRE ET POSTOPERATOIRE ..</b>	<b>83</b>
<b>D - EXPLORATIONS NEURORADIOLOGIQUES .....</b>	<b>84</b>
<b>E - RESULTATS DE L'ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE .....</b>	<b>92</b>
<b>1. Aspect macroscopique .....</b>	<b>92</b>
<b>2. Classification des lymphomes de notre étude .....</b>	<b>92</b>
<b>3. Examen histopathologique .....</b>	<b>94</b>
<b>4. Résultats de l'étude immunohistochimique .....</b>	<b>94</b>
<b>5. Résultats de l'étude par hybridation in situ .....</b>	<b>97</b>

<b>F - BILAN D'EXTENSION, EVOLUTION, TRAITEMENTS ENTREPRIS, SURVIE</b> .....	<b>101</b>
<b>1. Bilan d'extension et évolution</b> .....	<b>101</b>
<b>2. Traitements complémentaires entrepris et survie</b> .....	<b>104</b>
<b>3. Comparaison de certains paramètres chez les patients décédés et les patients toujours suivis</b> .....	<b>105</b>
<b>VI. DISCUSSION</b> .....	<b>107</b>
<b>A - FREQUENCE</b> .....	<b>107</b>
<b>B - SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE</b> .....	<b>110</b>
<b>C - NEURORADIOLOGIE</b> .....	<b>111</b>
<b>D - DIAGNOSTIC ET HISTOPATHOLOGIE</b> .....	<b>115</b>
<b>E - EVOLUTION, SURVIE, FACTEURS PRONOSTIQUES ET TRAITEMENTS</b> .....	<b>118</b>
<b>F - ETIOPATHOGENIE</b> .....	<b>121</b>
<b>VII. CONCLUSION</b> .....	<b>124</b>
<b>REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES</b> .....	<b>126</b>
<b>TABLE DES MATIERES ET ANNEXES</b> .....	<b>140</b>

### **TABLE DES ILLUSTRATIONS**

<i>Tableau n°1 :</i>	<i>Formulation Internationale à Usage Clinique (1981)</i> .....	<i>17</i>
<i>Tableau n°2 :</i>	<i>version actualisée de la classification de Kiel des lymphomes non hodgkiniens (1991)</i> .....	<i>19</i>
<i>Tableau n°3 :</i>	<i>liste des lymphomes reconnus par le groupe d'étude internationale des lymphomes (1994)</i> .....	<i>20</i>
<i>Tableau n°4 :</i>	<i>équivalence « Working Formulation » et classification de Kiel actualisée</i> .....	<i>23</i>
<i>Tableau n°5 :</i>	<i>comparaison des classifications de Kiel actualisée, de la « Working Formulation » et de la « REAL classification » (2 pages)</i> .....	<i>24</i>
<i>Tableau n°6 :</i>	<i>classification anatomo-clinique de Ann ARBOR (bilan d'extension)</i> ....	<i>30</i>
<i>Tableau n°7 :</i>	<i>les différents anticorps utilisés en paraffine dans notre étude</i> .....	<i>53</i>
<i>Tableau n°8 :</i>	<i>les différents anticorps utilisés en congélation dans notre étude</i> .....	<i>55</i>

Tableau n°9 :	<i>mode de présentation clinique.....</i>	82
Tableau n°10 :	<i>état fonctionnel préopératoire et postopératoire .....</i>	84
Tableau n°11 :	<i>explorations neuroradiologiques préopératoires .....</i>	85
Tableau n°12 :	<i>explorations neuroradiologiques des observations n°1, 2, 4, 7 et 9 : myélographies +/- scanner .....</i>	86
Tableau n°13 :	<i>explorations neuroradiologiques des observations n°3, 5, 6, 8 et 9 : IRM/localisation des lésions/séquences pondérées en T1-T2 et T1 avec injection de produit paramagnétique .....</i>	87
Tableau n°14 :	<i>localisations des lésions à l'IRM pour les observations n°5, 6, 8 et 9 ...</i>	88
Tableau n°15 :	<i>classification et grade des lymphomes de notre étude selon la classification de Kiel révisée et la « Working Formulation » .....</i>	92
Tableau n°16 :	<i>étude immunohistochimique en paraffine .....</i>	95
Tableau n°17 :	<i>étude immunohistochimique en congélation .....</i>	95
Tableau n°18 :	<i>résumé des bilans d'extension .....</i>	101
Tableau n°19 :	<i>traitements complémentaires, grade histologique (Kiel révisée) stade hématologique (Ann ARBOR), suivi clinique et survie (mois) .....</i>	104
Tableau n°20 :	<i>âge, grade préopératoire, grade histologique (Kiel révisée, stade hématologique (Ann ARBOR), localisation révélatrice, localisations secondaires, survie : chez les patients vivants .....</i>	106
Tableau n°21 :	<i>âge, grade préopératoire, grade histologique (Kiel révisée, stade hématologique (Ann ARBOR), localisation révélatrice, localisations secondaires, survie : chez les patients décédés .....</i>	106
Tableau n°22 :	<i>fréquence annuelle des lymphomes révélés par compression médullaire dans la littérature.....</i>	109
Photo n°1 :	<i>myélographie - arrêt complet de la colonne opaque en D8.....</i>	90
Photo n°2 :	<i>IRM - séquence pondérée en T1 avec gadolinium - lésion épidurale postérieure D6-D7 (rehaussée) .....</i>	90
Photo n°3 :	<i>IRM - séquence T2 - lésion épidurale postérieure D5-D6-D7 - atteinte osseuse D6 .....</i>	91
Photo n°4 :	<i>IRM - séquence T2 - lésion épidurale postérieure D4-D5 .....</i>	91
Photo n°5 :	<i>IRM - séquence T1 avec gadolinium - lésion paravertébrale D10-D11 - coupe coronale .....</i>	91
Photo n°6 :	<i>lymphome lymphocytaire .....</i>	98
Photo n°7 :	<i>lymphome lymphoplasmocytaire .....</i>	98
Photo n°8 :	<i>lymphome à petites cellules, type LLC prolymphocytaire .....</i>	98
Photo n°9 :	<i>lymphome centroblastique .....</i>	98
Photo n°10 :	<i>lymphome de type Burkitt .....</i>	99
Photo n°11 :	<i>technique APAAP congélation - monotypie Lambda .....</i>	99
Photo n°12 :	<i>technique APAAP congélation - AcIgM .....</i>	99
Photo n°13 :	<i>lymphome lymphoplasmocytaire .....</i>	99
Photo n°14 :	<i>hybridation in situ, automate - monotypie Kappa .....</i>	100
Photo n°15 :	<i>IHC - technique PAP, paraffine - Ac L26 (CD20) .....</i>	100
Photo n°16 :	<i>hybridation in situ - technique manuelle - monotypie Kappa .....</i>	100
Photo n°17 :	<i>IHC - technique PAP, paraffine - Ac MIB1 .....</i>	100

## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*

*Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.*

*Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.*

*Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.*

*Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.*

BON A IMPRIMER N° 58

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

## RESUME

Après un rappel anatomoclinique, cette étude rétrospective à propos de 9 observations de Lymphomes Malins Non Hodgkiniens révélés par une compression médullaire se propose de rechercher des caractéristiques cliniques, neuroradiologiques et histologiques communes à ces tumeurs.

Nous avons constaté qu'en dépit de l'absence de spécificité de la symptomatologie clinique et du signal lésionnel à l'IRM, la morphologie et la topographie de la lésion peuvent faire évoquer l'hypothèse d'un lymphome même si une origine métastatique ne peut être formellement écartée.

Les éléments permettant de suspecter une étiologie lymphomateuse devant un syndrome de compression médullaire sont :

- cliniques : l'âge élevé, l'absence d'antécédents néoplasiques, l'évolution sur plusieurs mois de douleurs rachidiennes non résolutive aux traitements médicaux habituels,
- neuroradiologiques : absence de lyse osseuse sur les clichés radiologiques standards du rachis avec IRM, une lésion essentiellement épidurale postérieure avec un mode d'extension paravertébral préférentiel par voie foraminale et une atteinte osseuse limitée.

La physiopathogénie de ces lésions est discutée. Il existe une prépondérance de lymphomes B de haut grade à grandes cellules. Les facteurs pronostiques sont difficiles à évaluer. Ils semblent essentiellement liés au type histologique et au degré d'extension du lymphome. Enfin, si le traitement est discuté, il repose le plus souvent sur l'association chirurgie/radiothérapie/chimiothérapie. Seule une étude multicentrique et prospective randomisée permettrait de mieux caractériser ces tumeurs et de définir une stratégie thérapeutique adaptée.

### MOTS CLES :

- *Lymphomes Malins Non Hodgkiniens*
- *Compression médullaire*
- *Espace épidural*
- *Neuroradiologie*
- *Immunohistochimie*