

Lymphomes

Introduction

- Les lymphomes malins (ou simplement lymphomes) sont des tumeurs malignes du système lymphatique (syndromes lympho prolifératifs), résultant d'une transformation maligne des lymphocytes T ou B
- Les lymphomes peuvent toucher isolément des ganglions lymphatiques ou d'autres organes lymphoïdes mais ils peuvent également atteindre d'autres organes tels que le cerveau, l'estomac et l'intestin, le foie, les poumons, les glandes salivaires, la peau, ou les testicules. On parle alors de lymphomes extra ganglionnaires
- Il existe de nombreux types de lymphomes que l'on subdivise en deux groupes principaux :
 - **Lymphome Hodgkinien** : décrits en 1832 par Thomas Hodgkin
 - **Lymphomes non Hodgkiniens**.

Physiopathologie et oncogénèse

- Ce sont des maladies clonales (prolifération incontrôlée de cellules malignes issues d'une même cellule-mère)
- L'oncogénèse est liée à des modifications génotypiques et phénotypiques de la cellule lymphoïde, un mécanisme fréquent est la translocation d'un oncogène normalement silencieux au contact d'un gène actif dans les cellules lymphoïdes, par exemple codant pour les immunoglobulines, aboutissant à la création d'un gène hybride qui code pour une protéine dérégulant l'homéostasie cellulaire, anti-apoptotique ou proliférative
- Les événements oncogéniques sont le plus souvent inconnus, certains facteurs peuvent contribuer à la transformation maligne :
 - Déficit immunitaire congénital ou acquis (infection VIH, greffe d'organe, maladie auto-immune...)
 - Agents infectieux bactériens (*Helicobacter pylori*) ou surtout viraux (EBV, VIH, HTLV1, HVC)
 - Agents toxiques environnementaux (pesticides, produits industriels)
 - Facteurs génétiques (risque familial x 3)

Lymphome de Hodgkin

Définition

- C'est une tumeur maligne du tissu lymphoïde caractérisée au niveau histologique par un bouleversement architecturale de la structure du ganglion et une effraction de la capsule associées à des cellules malignes lymphoïdes dites de Reed Sternberg d'aspect caractéristique dont l'origine est située au niveau du centre germinatif des follicules secondaires et qui exprime à sa surface les antigènes CD15 et CD30
- La présence de polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, histiocytes, plasmocytes... définit le granulome inflammatoire qui s'y associe
- La maladie de Hodgkin est caractérisée par sa sensibilité remarquable aux traitements éradicateurs chimio- et radiothérapie permettant le plus souvent la guérison avec des séquelles thérapeutiques modérées.

Epidémiologie

- Le plus souvent chez l'adulte jeune de 20 à 40 ans
- Il existe un autre pic de fréquence autour de 60 ans
- Elle peut se voir chez l'enfant mais elle est exceptionnelle avant 5 ans

Physiopathologie

- L'origine de la cellule tumorale dans la maladie de Hodgkin se développe à partir de lymphocytes de la lignée B, le virus d'Epstein Barr virus (EBV) a été détecté dans le génome de la cellule de Reed Sternberg
- Initialement localisée, la maladie s'étend de proche en proche par voie lymphatique en suivant le sens physiologique d'un ganglion à l'autre, l'atteinte viscérale peut survenir soit par contiguïté soit par voie hématogène définissant ainsi les stades étendus
- Son évolutivité clinique lente semble contrôlée et limitée longtemps aux grands axes ganglionnaires et à la rate.

Circonstances de découvertes

- **Adénopathies superficielles** : 80 % au moment du diagnostic, isolée ou en paquet ganglionnaire unique, généralement cervical médian ou sus-claviculaire. L'apparition est rapide, le volume est d'emblée important (> à 2 cm de diamètre). L'adénopathie est ferme, élastique, indolore, non adhérente aux plans sous-jacents
- **Adénopathies médiastinales isolées** (10-15% des cas) : souvent découverte radiologique systématique. Parfois, le cliché thoracique est motivé par une gêne rétro-sternale, des signes d'irritation trachéo-bronchique, exceptionnellement, par des signes de compression médiastinale
- Les signes généraux sont fréquents dans les formes sous diaphragmatique et celle du sujet âgé
- Rarement par un prurit



Diagnostic positif

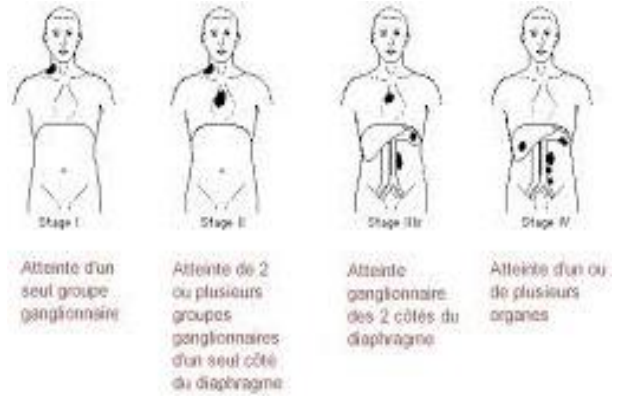
- **Clinique** : l'élément clinique essentiel de la maladie de Hodgkin est la découverte du syndrome tumoral ganglionnaire qui ne permet le diagnostic, au fait le diagnostic de maladie de Hodgkin est histologique
- **Cytoponction ganglionnaire** : permet d'orienter efficacement le diagnostic en retrouvant des cellules de Sternberg-Reed, mais ne dispense jamais de la biopsie ganglionnaire. Elle est surtout utile pour le bilan d'extension et le diagnostic des rechutes
- **Biopsie ganglionnaire** : selon le site tumoral, celle-ci peut se faire au niveau d'un ganglion superficiel accessible, sous médiastinoscopie, par thoracotomie ou laparotomie permettant la classification histologique en quatre types histologiques selon la richesse en cellules tumorales (Classification OMS 2008).

Bilan d'extension

- **Clinique** : mensuration des adénopathies superficielles, anneau de Waldeyer (ORL), hépatomégalie (Flèche Hépatique), splénomégalie (Débord Splénique), recherche des signes généraux « symptômes B » : fièvre inexplicable au-delà de 38 °C, sueurs nocturnes mouillant le linge et obligeant la patient à se changer, perte de poids (10% du poids initial en six mois)
- **Biologique** : VS, CRP, fibrinogénémie, hyper-alpha-2-globulinémie, polyynucléose neutrophile, thrombocytose, lymphopénie
- **Radiologique** : recherche de localisations profondes ganglionnaires (médiastinales et/ou sous-diaphragmatiques) ou extra-ganglionnaire, radiographie thoracique standard, Tomodensitométrie, Tomographie par émission de positrons (TEP)
- **Histologique** : Biopsie ostéo-médullaire obligatoire à la recherche de localisation médullaire, Ponction biopsique hépatique exceptionnelle uniquement pour confirmation d'une suspicion d'atteinte hépatique en imagerie
- **Bilan pré-thérapeutique** : bilan biochimique hépatique et rénal, ECG, échocardiographie, mise en place d'une voie d'abord centrale, contraception efficace chez les femmes en âge de procréer et cryoconservation du sperme et des ovocytes

Classification Ann Arbor (modifications de Cotswolds)

- **Stade I** : Atteinte d'une seule région ganglionnaire
- **Stade II** : Atteinte d'au moins deux régions ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme
- **Stade III** : Atteinte d'au moins deux régions ganglionnaires des deux côtés du diaphragme
- **Stade IV** : Atteinte d'organes extra-lymphatiques



La classification utilise également des lettres majuscules qui tiennent compte de signes complémentaires :

- **A** : absence de signes généraux
- **B** : présence de signes généraux « symptômes B »
- **X (Bulky)** : importante masse tumorale ou indice médiastino-thoracique > 0,35
- **E** : atteinte d'un viscère contigu d'un territoire ganglionnaire
- **a** : absence de signes d'évolutivité biologique
- **b** : présence de signes d'évolutivité biologique

Traitements

Moyens

- **Poly-chimiothérapie** : la plus souvent utilisée est l'ABVD (Adriamycine (Adriablatine®), Bléomycine, Vinblastine (Velbe®), Dacarbazine (Déticène®)). Parfois, des protocoles différents sont utilisés pour des maladies d'emblée de mauvais pronostic de type BEACOPP (Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone)
- **Radiothérapie** : dite en « grands champs » (irradiation en mantelet ou en Y inversé sous-diaphragmatique) est abandonnée, compte tenu de ces effets toxiques à long terme. Elle est remplacée par une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie sur le lit tumoral initial (« involved field irradiation » : IFI). Les doses utilisées sont de 36 grays.

Indications

- **Stades locorégionaux** : IA, IB et IIA : 4 cures d'ABVD puis IFI
- **Stades avancés** (IIB, IIIA, et IV) : 6 à 8 cures de chimiothérapie (ABVD ou BEACOPP) suivi ou non d'IFI

Pronostic

- Globalement : 95% de rémission complète - 85% de guérison
- Si aucun facteur de mauvais pronostic (2/3 des malades au diagnostic) > 95 % de guérison

Lymphomes Malins Non-Hodgkiniens

Introduction-Définition

- Tumeurs malignes se développant à partir des cellules lymphoïdes à l'exclusion de la maladie de Hodgkin. Les LMNH appartiennent aux lignées B (85%) ou T (15%), Ils font partie des syndromes lympho-prolifératifs
- Les LMNH sont représentés par une très grande diversité de tumeurs. Celles-ci sont classées dans la dernière classification de l'OMS en entités clinico-biologiques de pronostic très différent
- L'appartenance à une de ces entités et la définition d'un certains nombres de facteurs pronostics permettent de prévoir le comportement clinique de la maladie et conduit à des indications thérapeutiques adaptées

Epidémiologie

Les LMNH sont les plus fréquentes des hémopathies malignes, ils sont plus fréquents chez le sujet âgé avec une médiane d'âge autour de 60 ans. Les LMNH sont parmi les affections cancéreuses les plus fréquentes de l'enfant, l'adolescent et l'adulte jeune

Physiopathologie

Un lymphome non hodgkinien apparaît le plus souvent dans un groupe de ganglions lymphatiques (lymphome ganglionnaire) ou, plus rarement, dans un autre organe comme l'estomac, l'intestin, la peau ou le cerveau (lymphome extra-ganglionnaire). Il peut se propager, par le système lymphatique ou le système sanguin, à n'importe quel tissu ou organe

Diagnostic positif et bilan d'extension (voir lymphome de Hodgkin)

Formes cliniques

- Lymphomes de haute malignité ou agressifs :
 - Se développent à partir de cellules B matures, ou plus rarement T post-thymiques ou « périphériques »
 - Leur survenue chez l'enfant et surtout l'adulte de tout âge, plus fréquemment en cas d'infection à VIH ou autre facteur d'immunodépression
 - Une présentation clinique parfois localisée, ganglionnaire ou viscérale, parfois étendue et accompagnée de signes généraux et biologiques d'évolutivité
 - Le caractère diffus de la prolifération cellulaire, la grande taille des cellules tumorales (lymphomes B diffus à grandes cellules, immunoblastique, centroblastique...), leur aspect parfois indifférencié ou anaplasique (en particulier pour les T)
 - Une possibilité de guérison définitive, conditionnée par l'obtention initiale d'une rémission complète grâce aux chimiothérapies
- **Lymphome de Burkitt** : entité particulière de l'enfant et l'adolescent
 - Il est caractérisé par une forte évolutivité mais une grande chimio-sensibilité
 - Ils sont traités de manière intensive avec un pronostic globalement favorable (70% à 90% de guérison) malgré le risque de syndrome de lyse tumorale à prévenir à l'induction chimiothérapique, et celui de localisation neuro-méningée
- **Lymphomes de faible malignité ou indolents** :
 - Se voient chez l'adulte d'âge mûr ou avancé
 - D'évolution lente (ou même de régression spontanée). Mais d'évolution cependant progressive et inexorable
 - La chimiothérapie permet des rémissions, mais n'évite pas les rechutes itératives

Traitements

- Les protocoles thérapeutiques comportent tous une poly-chimiothérapie dont l'intensité et la spécificité dépend du type de la tumeur. Dans certains cas, il peut comporter une autogreffe de moelle
- Traitements par Anticorps monoclonaux anti CD20 dans les LMNH B. Ils sont associés le plus souvent à la chimiothérapie et augmente le taux de réponse
- Radiothérapie locorégionale sur les sites initiaux ; notamment dans les stades I-II après chimiothérapie
- Prophylaxie neuro-méningée : injections intra-thécales + irradiation de l'encéphale dans les formes à potentiel évolutif leucémique.

Pronostic

- LMNH de forte malignité du sujet jeune aboutissent à une guérison pour 2/3 des malades
- Paradoxalement, LMNH de faible malignité, quel que soit l'âge, guérissent difficilement même s'ils ont une survie médiane de plusieurs années