

Les lymphomes malins non hodgkiniens (164a)

Professeur Jean-Jacques SOTTO, Docteur Rémy GRESSIN
Mars 2005

Pré-requis :

- Maturation des cellules lymphoïdes
- Adénopathies
- Marqueurs de différenciation
- Imagerie - Adénopathies profondes
- Cytogénétique et oncogénèse

Résumé :

Ce sont des syndromes lymphoprolifératifs à cellules matures. L'incidence des LMNH a doublé en 20 ans (15/100 000 hbts/an). Le diagnostic repose sur l'analyse multidisciplinaire (morphologique, immunologique et cytogénétique et /ou moléculaire) d'une biopsie tumorale. La prise en charge thérapeutique et le pronostic dépendent : 1) du diagnostic précis d'entité (classification OMS), 2) de facteurs pronostiques propres à chaque entité. Ce traitement fait appel en première intention à la chimiothérapie obligatoire, parfois l'utilisation d'anticorps monoclonaux et/ou de radiothérapie, parfois des intensifications thérapeutiques avec autogreffe de cellules souches périphériques sont nécessaires pour assurer un meilleur contrôle de la maladie.

Mots-clés :

Lymphomes, cancer, adénopathie, chimiothérapie

Références : obligatoire

- Lymphomes - PH Solal-Celigny, N Brousse. Ed. Frison-Roche, Ed 3, 1997.
- Les Lymphomes non hodgkiniens. Présentation clinique, traitement et évolution. B. Coiffier. Ed. Roche. Pharma. 1999

1. Définition

Tumeurs malignes se développant à partir des cellules lymphoïdes à l'exclusion de la maladie de Hodgkin qui est un lymphome malin particulier (Cf question).

Les LMNH appartiennent aux lignées B ou T. Ils font partie des syndromes lymphoprolifératifs matures au même titre que les leucémies lymphoïdes chroniques. Ils doivent donc être distingués des leucémies aiguës (immature) ou des syndromes lymphoprolifératifs chroniques sur des critères quantitatifs et qualitatifs de la moelle osseuse et du sang qui définissent ces maladies. Certains types cellulaires peuvent donner soit un LMNH soit une leucémie. En outre, il existe des formes frontières et des formes de passage ce qui rend le classement nosologique parfois arbitraire.

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.

2. Epidémiologie

Les LMNH sont les plus fréquentes des hémopathies malignes (15/100 000 habitants/an). Cette incidence a doublé en 20 ans. C'est la néoplasie qui a le plus augmenté en incidence après le mélanome. Fréquence : Homme 60%, Femme 40%. Dans l'ensemble, 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.

Situations pathologiques prédisposant à l'apparition d'un LMNH :

- maladies autoimmunes diverses
- syndrome de Gougerot Sjögren
- allogreffe d'organes avec immunosuppression
- infection par le VIH

LMNH viro-induits :

- lymphome de Burkitt Africain lié au virus d'Epstein Barr
- lymphome B agressifs (grandes cellules B, burkitt et primitif cérébraux) du VIH
- lymphome T de l'adulte au Japon lié au virus HTLV 1
- lymphome MALT splénique et VHC

Un modèle de lymphome secondaire à une stimulation antigénique chronique :

- Lymphome Malt digestif et Hélicobacter Piloni

3. Circonstances de découverte et principaux tableaux cliniques

Les manifestations tumorales qui conduisent au diagnostic de LMNH sont variées : adénopathies ou localisations extra-ganglionnaires, forme apparemment localisée ou disséminée multiganglionnaire et/ou multiviscérale, schématiquement soit de petite taille (1 cm), d'aspect anodin, parfois anciennes ou très volumineuses, compressives et rapidement évolutives.

Cette diversité clinique tumorale doit conduire à un comportement diagnostique simple : biopsie rapide de la tumeur ganglionnaire ou viscérale. Si profonde : médiastinoscopie, rarement thoracotomie ; rétropéritonéoscopie ou laparotomie.

Fréquence des localisations		
	Formes localisées ou locorégionales (%)	Formes disséminées Localisations associées (%)
Adénopathies superficielles	10	60
Waldeyer (ORL)	7	15
Tube digestif	6	11
Mésentère	3	-
Médiastin	5	20
Rate	1	30
Autres viscères	3	-
Moelle osseuse	0	35

Foie	0	20
Total	35	65*
* total > 100 % : plusieurs localisations concomitantes		

- LMNH des voies aérodigestives supérieures : amygdale ou cavum le plus souvent.
- LMNH digestif : par ordre de fréquence estomac, iléon et colon.
- Autres viscères : LMNH primitif des os, testicule, ovaire, sein, thyroïde, poumon, rein, encéphale (souvent associé au virus HIV), peau, etc ?

4. Diagnostic

4.1. Prévoir l'éventualité d'un LMNH

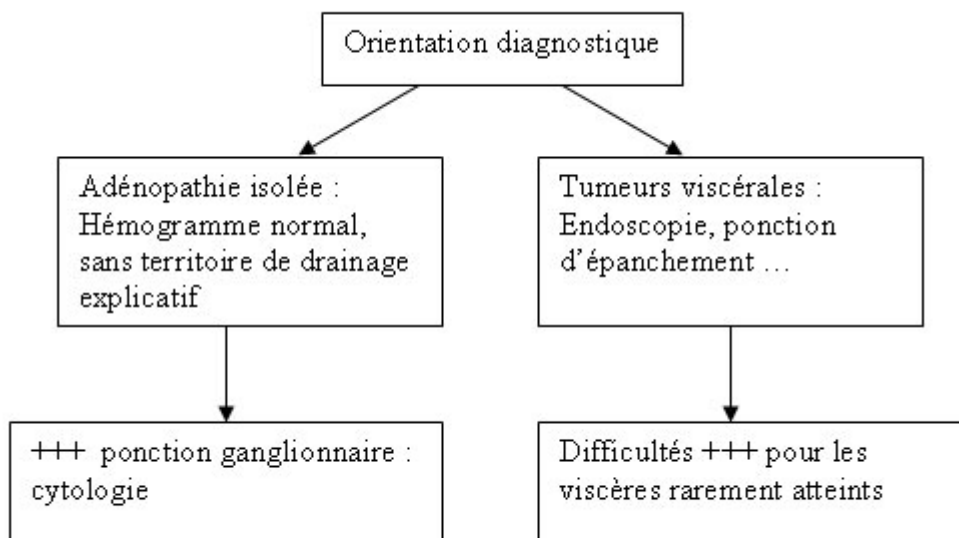


Diagramme : orientation diagnostique
(J.J. Sotto)

Toujours prélèvement chirurgical et analyse multidisciplinaire de la pièce.

4.2. Organiser le prélèvement chirurgical, multidisciplinaire

- Fixation : Histologie et immunohistochimie
- Apposition de tumeur : cytologie
- Congélation : Immunohistochimie
- Cellules en suspension : Immunologie en cytométrie de flux, cytogénétique (caryotype), cytogénétique moléculaire (hybridation in situ fluorescente FISH) et biologie moléculaire.

4.3. Rassembler les arguments diagnostiques des LMNH par une analyse pluridisciplinaire

- **Architecture totalement remaniée**, structure diffuse ou folliculaire ; infiltrante et destructive pour les viscères.
- **Identification des cellules malignes comme étant lymphoïdes :**
 - Morphologie histologique et cytologique : caractérisation de lymphoblastes, lymphocytes, centrocytes, centroblastes, immunoblastes ;
 - Marqueurs immunologiques : Tissulaires :
 - CD45, Ac Pan Leucocytes : positif sur les cellules malignes
 - Kératine, marqueurs des épithélium : négatif (ce n'est pas un carcinome)
- **Marqueurs de différenciation leucocytaire :**
 - Pan B (immature et mature) : CD19 et CD20 : importance de la positivité du CD20 (anticorps thérapeutiques antiCD20 disponibles)
 - B mature : Immunoglobuline de surface (IgS)* ou intracytoplasmique (plasmocytes).
 - Pan T (immatures et matures) : CD7, CD2, CD5
 - T mature : CD3 membranaire*

* l'IgS pour les B et le CD3 pour les T appartiennent au complexe du récepteur à l'antigène et définissent donc le stade mature d'un lymphocyte.

- **Affirmer la monoclonalité des cellules lymphoïdes :**
 - Les Ig pour les LMNH B : même chaîne lourde et légère (restriction d'isotype)
 - Le réarrangement des gènes du récepteur pour l'Ag (TCR dans les LMNH T et BCR dans les LMNH B).
 - La constatation d'anomalies cytogénétiques clonales (2 cellules avec la même anomalie de structure ex. t(14 ; 18) ou 3 cellules avec la même anomalie de nombre ex. trisomie 12).

Ces explorations permettent d'éliminer : Les hyperplasies bénignes réactionnelles, les adénopathies dysimmunitaires (maladies autoimmunes), les métastases des carcinomes indifférenciés et cancer anaplasique, la maladie de Hodgkin.

5. Etape préthérapeutique

Rassembler les arguments qui permettent de prévoir le comportement évolutif de la tumeur (pronostic) et la stratégie thérapeutique.

5.1. Arguments tirés du prélèvement tumoral : diagnostic d'entité

Histologie classification OMS	Faible malignité LMNH à petites cellules	Forte malignité LMNH dits agressifs
	Folliculaires Lymphocytaire/LLC Malt Manteau (formes communes)	B à grandes cellules Burkitt Anaplasiques Manteau (formes blastiques)

	Certains T	Certains T
--	------------	------------

5.2. Arguments tirés de données bio-clinique

5.2.1. Bilan d'extension

Les mêmes explorations que pour la maladie de Hodgkin seront réalisées (Cf question). Compte tenu de la fréquence des sites extraganglionnaires, une attention particulière sera portée à l'examen ORL et à l'exploration du tube digestif. Une ponction lombaire sera parfois réalisée. La classification d'Ann Arbor est utilisée.

5.2.2. Autres facteurs pronostiques

Type	Mauvais pronostic
Age	> 60 ans
Stade Ann Arbor (AA)	III-IV
Etat général selon l'échelle de l'ECOG*	>1
Taux de LDH (Lactico-déshydrogénase)	> normale
Nombre de sites extraganglionnaires	>1
Index de prolifération (K167)	> 20 %
Lymphocytose	> 5 G/L
Réponse rapide au traitement	Mauvaise réponse après 2 cures

*Table ECOG

0	Absence de symptôme
1	Symptômes mais activité ambulatoire normale
2	Sujet alité < 50% de la journée
3	Sujet alité > 50% de la journée
4	Sujet alité en permanence, aide pour les gestes quotidiens

Des index pronostiques sont établis pour chaque entité. Ils reprennent certains des facteurs listés.

Types	Age	Stades AA	ECOG	LDH	N Loc ExtraGG	K167	Lym > 5 G/L	Autres
B à grandes cellules	X	X	X	X	X			
LMNH folliculaire	X	X		X				Taux Hb et N ganglion
Manteau			X			X	X	Forme histo

Pour chaque entité le pronostic général dépend du nombre de facteurs pronostiques indépendants présents au diagnostic. Exemple : la survie à 5 ans des folliculaires avec moins de deux facteurs est de 90 % contre seulement 52 % s'il en existe 3 ou plus.

6. Traitements

Les protocoles thérapeutiques sont complexes. Ils comportent tous une polychimiothérapie dont l'intensité et la spécificité dépend du type de la tumeur et de l'âge du malade.

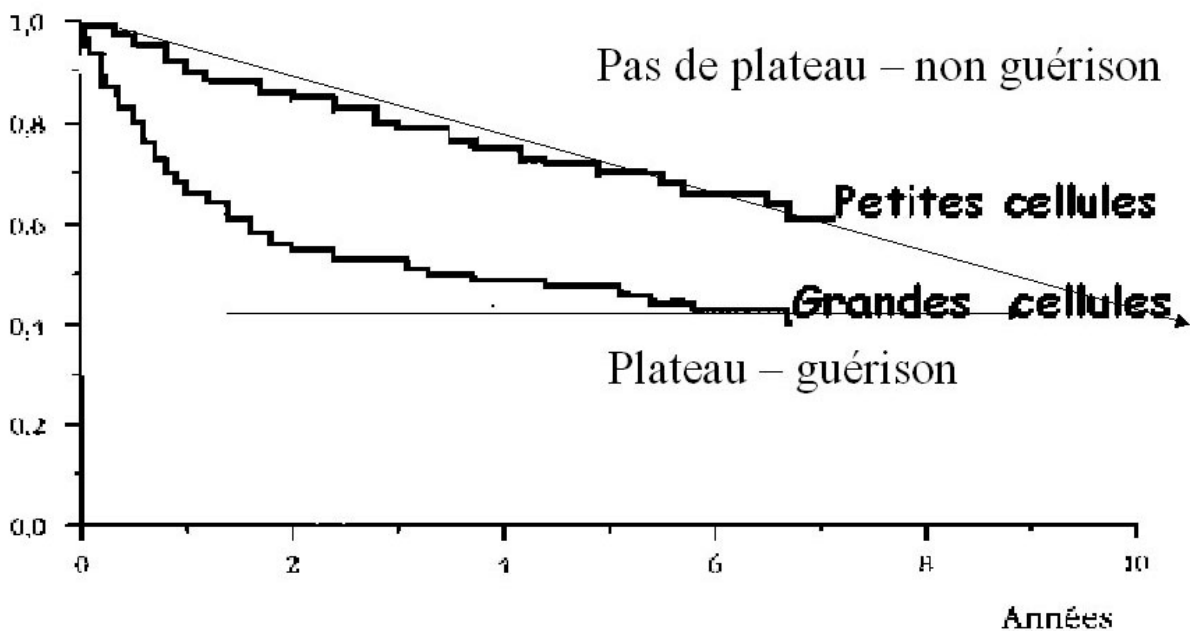
On envisage souvent un renforcement thérapeutique après l'obtention d'une rémission complète. Dans certains cas, il peut comporter une autogreffe de moelle.

6.1. Traitements complémentaires

- Anticorps monoclonaux anti CD20. 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.
- Chirurgie préalable à la chimiothérapie dans certaines tumeurs viscérales (digestives notamment).
- Prophylaxie neuroméningée : injections intrathécales + irradiation de l'encéphale dans les formes à potentiel évolutif leucémique.

6.2. Résultats

- LMNH de forte malignité du sujet jeune = guérison pour 2/3 des malades.
- Paradoxalement LMNH de faible malignité, quelque soit l'âge, guérissent difficilement même s'ils ont une survie médiane de plusieurs années.
- LMNH de forte malignité du sujet âgé = mauvais pronostic (médiane de survie < 1 an) car la tolérance des traitements potentiellement curateurs est trop souvent incompatible avec l'âge.



[Schéma : profils de courbe de survie globale comparatives des LMNH B à grandes cellules \(LMNH agressifs\) et des LMNH à petites cellules \(LMNH de faible malignité\)](#)
(R. Gressin)

Les LMNH agressifs répondent à une loi de tout ou rien : s'ils sont mis en rémission complète et que celle-ci perdure 3-4 ans ils sont guéris (phase de plateau sur la courbe).
Les LMNH à petites cellules répondent aux chimiothérapies mais rechutent presque obligatoirement. La guérison, définitive sur les courbes de survie par un plateau, n'est pas obtenue mais la médiane de survie est de l'ordre de 8 ans.