

Item 164 : Lymphomes malins

Date de création du document 2009-2010

Table des matières

1	Quand suspecter une maladie lymphomateuse ?	1
1 . 1	Les tableaux principaux :	1
1 . 2	Trois tableaux d'urgence révélateurs :	1
2	La conduite à tenir en présence d'adénopathie(s) suspecte(s) d'être lymphomateuse(s)	2
2 . 1	En présence d'une ou plusieurs adénopathie(s) superficielle(s)	1
2 . 2	En présence d'une ou plusieurs adénopathies profondes	1
2 . 3	L'étude du ganglion prélevé comportera :	1
3	Les examens nécessaires pour évaluer l'extension, l'évolutivité, le terrain voire l'étiologie.	3
3 . 1	Le bilan d'extension topographique :	1
3 . 2	Le bilan d'évolutivité	1
3 . 3	Le bilan du terrain et le bilan pré-thérapeutique :	1
4	Les facteurs pronostiques	4
4 . 1	Les facteurs pronostiques initiaux liés à la maladie :	1
4 . 2	Les facteurs pronostiques initiaux liés au malade :	1
4 . 3	Les facteurs pronostiques liés à la réponse au traitement :	1
5	Les principes thérapeutiques	5
6	Annexe : Lymphomes Non-Hodgkiniens (LNH) : Principes de la classification	6
6 . 1	Le développement et la maturation du système lymphoïde sont maintenant bien connus	1
6 . 1 . 1	Différenciation B	1
6 . 1 . 2	Différenciation T/Natural Killer	1
6 . 2	La transformation maligne des cellules lymphoïdes	1
6 . 3	Les classifications	1

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer un lymphome malin.

Les proliférations lymphomateuses recouvrent l'ensemble de la pathologie tumorale clonale développée aux dépens des cellules du tissu lymphoïde ganglionnaire mais parfois aussi extra-ganglionnaire (Figure 1).

Figure 1 : Localisations cutanées de lymphome (lymphome T anaplasique)



Le Lymphome de Hodgkin (LH) et les autres lymphomes (Lymphomes Non-Hodgkiniens (LNH)) peuvent survenir à tout âge. Les lymphomes constituent un groupe pathologique hétérogène dont certaines formes constituent des urgences thérapeutiques (Lymphome de Burkitt (LB) par exemple).

Leur fréquence est en augmentation constante dans les pays développés (incidence actuelle d'environ 8 pour 100 000 habitants). Ils sont favorisés par un terrain d'immunodépression, telle l'infection à VIH.

I QUAND SUSPECTER UNE MALADIE LYMPHOMATEUSE ?

Un lymphome peut avoir n'importe quelle localisation et donc se manifester par des symptômes cliniques et biologiques très variés ; cependant certains tableaux sont plus importants ou fréquents :

I.1 LES TABLEAUX PRINCIPAUX :

- **Adénopathie périphérique**
 - sa taille est supérieure à 2 cm
 - elle est indolore (sauf les exceptionnelles adénopathies douloureuses à l'ingestion d'alcool dans le LH)
 - elle est non-satellite d'une porte d'entrée infectieuse
 - elle est non-contemporaine d'un épisode fébrile transitoire
 - son ancienneté est supérieure à 1 mois
 - elle est accompagnée d'une splénomégalie
- Une **fièvre au long cours** (température supérieure à 38°C pendant plus de trois semaines) inexpliquée.
- Un **prurit inexpliqué**.

I.2 TROIS TABLEAUX D'URGENCE RÉVÉLATEURS :

- Un **syndrome cave supérieur** rapidement progressif (œdème en pèlerine, turgescence des jugulaires, circulation veineuse collatérale thoracique).
- Une **masse abdominale** d'évolution rapidement progressive, notamment révélatrice d'un Lymphome de Burkitt chez l'enfant ou l'adulte jeune (douleurs abdominales, syndrome occlusif, compression veineuse).
- Un syndrome neurologique de **compression médullaire**

II LA CONDUITE À TENIR EN PRÉSENCE D'ADÉNOPATHIE(S) SUSPECTE(S) D'ÊTRE LYMPHOMATEUSE(S)

II.1 EN PRÉSENCE D'UNE OU PLUSIEURS ADÉNOPATHIE(S) SUPERFICIELLE(S)

La **ponction ganglionnaire** à l'aiguille fine peut orienter rapidement le diagnostic. Elle peut :

- Ramener du pus franc (à envoyer pour analyse microbiologique),
- Montrer des cellules métastatiques de cancer solide,
- Montrer des cellules lymphomateuses (comme par exemple les cellules de Sternberg d'un LH).
- Être peu contributive.
- Dans les deux derniers cas la biopsie-exérèse ganglionnaire s'impose, pour affirmer le diagnostic, en préciser le type histologique et participer au pronostic et à la décision thérapeutique.

La **biopsie-exérèse ganglionnaire** doit être effectuée rapidement, sans perte de temps liée à la répétition de sérologies virales ou de recherche de BK. Le ganglion prélevé sera :

- Le plus suspect, surtout si la ponction a confirmé qu'il était envahi par la tumeur.
- Le plus facile d'accès parmi les suspects.
- En évitant autant que possible l'exérèse d'un ganglion inguinal (risque de lymphœdème).
- En envoyant le ganglion non fixé au laboratoire d'anatomie pathologique.

II.2 EN PRÉSENCE D'UNE OU PLUSIEURS ADÉNOPATHIES PROFONDES

Les adénopathies peuvent être abordées selon les cas par ponction guidée sous scanner ou chirurgie : c'est une décision multidisciplinaire incluant le radiologue, le spécialiste d'organe, le chirurgien et l'hématologiste.

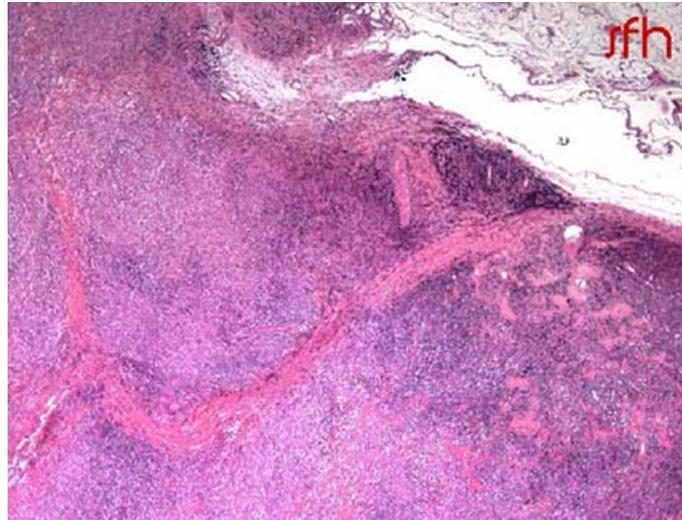
II.3 L'ÉTUDE DU GANGLION PRÉLEVÉ COMPORTERA :

Un *examen d' anatomopathologie classique* (Figures 2, 3, 4, 5, 6 et 7) distinguant :

- Le Lymphome de Hodgkin (LH), caractérisé par la présence de la cellule de Reed-Sternberg et d'une réaction cellulaire qui permet de le classer en différents types.

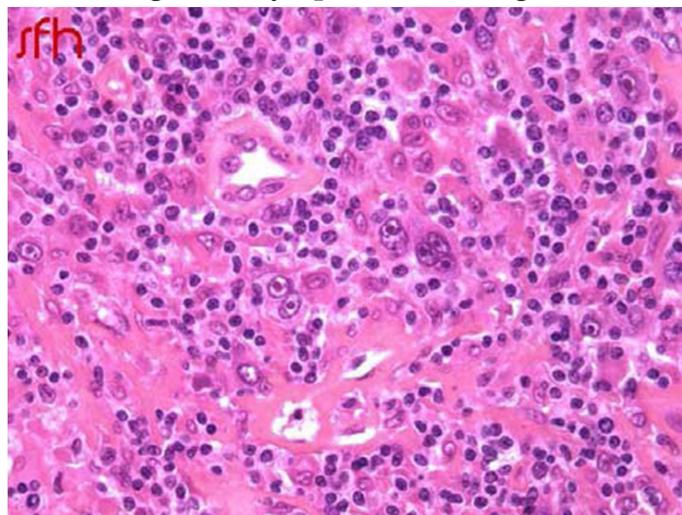
- Les Lymphomes Non-Hodgkiniens (LNH) : l'examen morphologique précise l'architecture de la tumeur (folliculaire ou diffuse), l'aspect des cellules tumorales (petites ou grandes). L'étude immunophénotypique

Figure 2 : Lymphome de Hodgkin



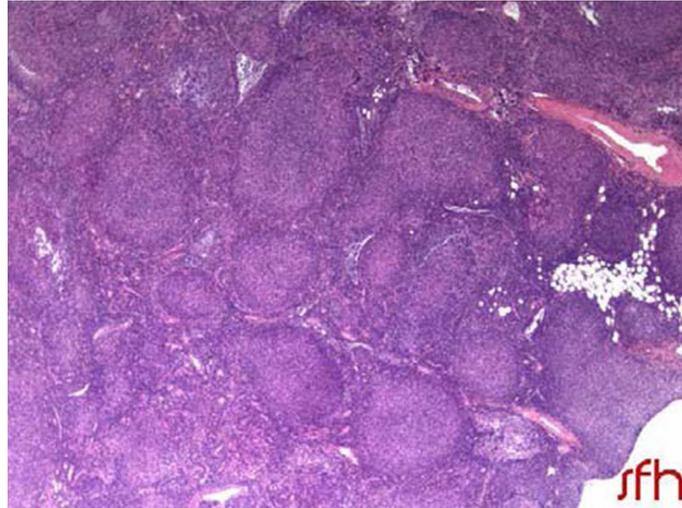
Lymphome de Hodgkin. Ganglion axillaire au faible grossissement (X25) : longues bandes de fibrose délimitant des nodules cellulaires (coloration HES : Hémalun-Éosine-Safranine).

Figure 3 : Lymphome de Hodgkin



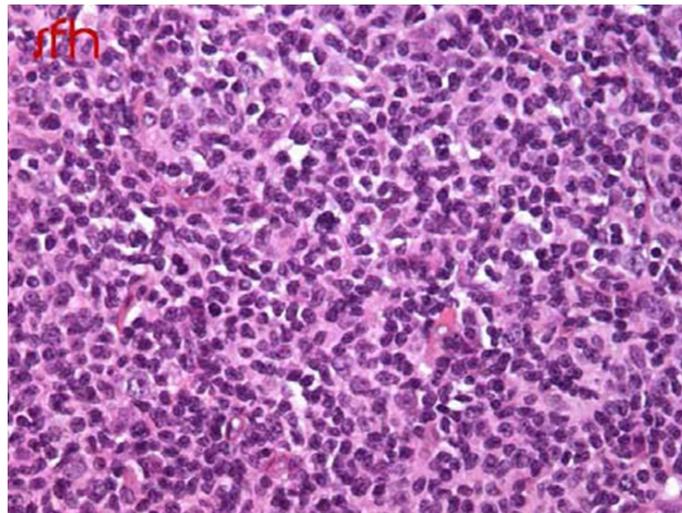
Lymphome de Hodgkin. Fort grossissement (X400) : quelques cellules de Sternberg (grande taille, noyau volumineux parfois bi- ou plurinucléé et montrant de volumineux nucléoles) entourées de nombreux lymphocytes (coloration HES : Hémalun-Éosine-Safranine).

Figure 4 : Lymphome folliculaire



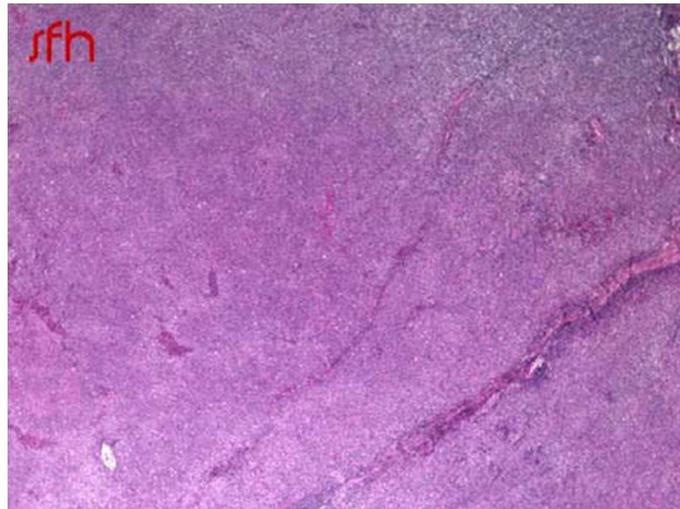
Lymphome folliculaire. Ganglion observé au faible grossissement (X25) : nombreux follicules sur toute la surface ganglionnaire (coloration HES : Hémalum-Éosine-Safranine).

Figure 5 : Lymphome folliculaire



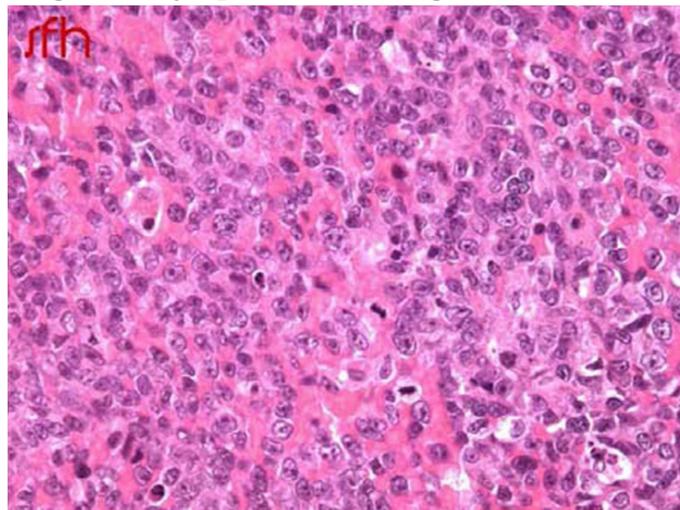
Lymphome folliculaire. Fort grossissement (X400) : les cellules de ces follicules sont presque toutes de petite taille, avec un noyau dense; quelques cellules seulement sont plus grandes et ont un noyau plus clair (coloration HES : Hémalum-Éosine-Safranine).

Figure 6 : Lymphome diffus à grandes cellules B



Lymphome diffus à grandes cellules B. Faible grossissement (X25) : la prolifération cellulaire lymphomateuse a totalement envahi le ganglion de manière diffuse, entraînant la disparition (destruction) de l'architecture ganglionnaire (coloration HES : Hémalum-Éosine-Safranine).

Figure 7 : Lymphome diffus à grandes cellules B



Lymphome diffus à grandes cellules B. Au fort grossissement (X400) les cellules lymphomateuses ont une grande taille et un noyau avec une chromatine claire contenant un ou plusieurs nucléoles ; de nombreuses mitoses sont visibles (coloration HES : Hémalum-Éosine-Safranine).

Il doit être complété par un *examen cytogénétique* recherchant des anomalies acquises, clonales, non-aléatoires : translocation 14-18 des lymphomes folliculaires, translocation 8-14 des Lymphomes de Burkitt, translocation 11-14 des lymphomes du manteau...

La recherche du transcrit de fusion, équivalent de la translocation, peut être recherchée par *biologie moléculaire*.

Dans tous les cas une *congélation* du tissu tumoral sera effectuée.

Le diagnostic de lymphome est affirmé à ce stade et son type histologique déterminé.

III LES EXAMENS NÉCESSAIRES POUR ÉVALUER L'EXTENSION, L'ÉVOLUTIVITÉ, LE TERRAIN VOIRE L'ÉTIOLOGIE

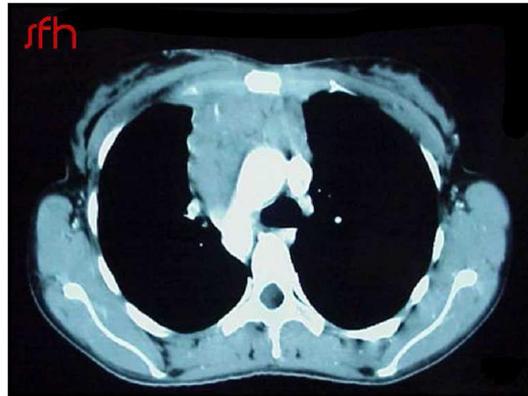
III.1 LE BILAN D'EXTENSION TOPOGRAPHIQUE :

- L'imagerie :

Cliché thoracique de face.

Examen tomodensitométrie (TDM) (Figure 8) : thorax, abdomen et pelvis.

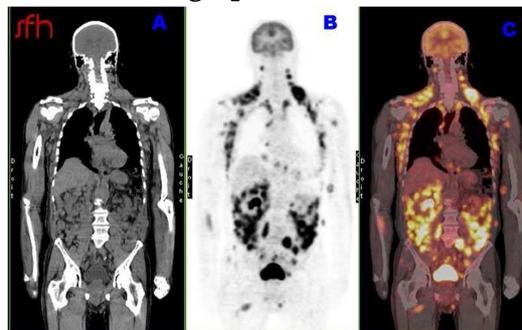
Figure 8 : Scanner thoracique avec injection



Scanner thoracique avec injection : multiples adénopathies latéro-aortiques gauches et de la loge thymique (Lymphome de Hodgkin).

Tomographie par Émission de Positons (TEP-Scan) (Figure 9) : dans certaines formes histologiques (lymphomes agressifs, Lymphome de Hodgkin).

Figure 9 : Tomographie d'émission de photon (TEP) couplé à une tomodensitométrie (TDM) / scintigraphie au 18FDG



Tomographie d'émission de photon (TEP) couplé à une tomodensitométrie (TDM) / scintigraphie au 18FDG : A : TDM, B : TEP, C : TEP/TDM couplé : LNH folliculaire avec atteintes bilatérales cervicales volumineuses (jugulo-carotidienne et sus-claviculaire), sous-claviculaire, axillaire, épitrochléenne gauche, médiastinales minimes, mésentériques disséminées, ilio-fémorales gauches, inguinale droite.

- L' **hémogramme** : la plupart des lymphomes sont non-leucémiques et les cellules tumorales ne sont pas retrouvées dans le sang. Anémie inflammatoire, lymphopénie et polynucléose neutrophile sont plus fréquents. Rarement une anémie hémolytique sera présente.
- La **biopsie ostéo-médullaire**
- Le **bilan hépatique**
- Une **ponction lombaire** dans les lymphomes agressifs et dans certaines localisations (cerveau, testicule...).
- Au terme du bilan d'extension, le lymphome sera classé selon les différents **stades d'Ann Arbor**
 - Stade I : Un seul territoire ganglionnaire atteint
 - Stade II : Au moins 2 territoires ganglionnaires atteints du même côté du diaphragme
 - Stade III : Atteinte ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatique
 - Stade IV : Atteinte viscérale (foie, poumon) ou médullaire

III.2 LE BILAN D'ÉVOLUTIVITÉ

- LDH
- VS
- CRP
- Fibrinogène
- Électrophorèse des protides (et immunofixation en présence d'un pic)

III.3 LE BILAN DU TERRAIN ET LE BILAN PRÉ-THÉRAPEUTIQUE :

- Créatinine, glycémie, ionogramme,
- Anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde,
- Test de Coombs direct,
- Bilan pré-transfusionnel,
- Sérologies virales : EBV, HIV, hépatite B, hépatite C,
- Échographie cardiaque.

IV LES FACTEURS PRONOSTIQUES

IV.1 LES FACTEURS PRONOSTIQUES INITIAUX LIÉS À LA MALADIE :

- Le **type anatomopathologique** : le pronostic est meilleur pour :
 - Les lymphomes folliculaires comparés aux lymphomes diffus,
 - Les lymphomes à petites cellules (« indolents, de bas grade ») comparés aux lymphomes à grandes cellules (« agressifs »),
 - Les Lymphomes de Hodgkin comparés aux Lymphomes Non-Hodgkiniens,
- Le stade **Ann Arbor**
- Le nombre d'atteintes viscérales dans les lymphomes agressifs,
- Le nombre d'atteintes ganglionnaires dans les lymphomes de bas grade,
- Une masse tumorale volumineuse,
- Une anémie,
- Des LDH élevées.

IV.2 LES FACTEURS PRONOSTIQUES INITIAUX LIÉS AU MALADE :

- Âge supérieur à 60 ans
- Atteinte de l'état général avec un score OMS supérieur à 2

LE SCORE OMS

0 : Absence de symptôme

1 : Sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale

2 : Sujet alité moins de 50 % de la journée

3 : Sujet alité plus de 50 % de la journée

4 : Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens

- Présence de signes généraux :
 - A = absence de signe
 - B = présence de l'un des signes : fièvre, sueurs profuses, amaigrissement (plus de 10 % du poids du corps les 6 derniers mois).
- Co-morbidité associée

Ces critères sont évolutifs dans le temps et appelés à être modifiés avec l'évolution des

traitements.

Ils sont regroupés en index pronostiques internationaux : IPI et FLIPI.

IPI (*Index Pronostique International*) pour les lymphomes diffus à grandes cellules : il est établi à partir de 5 facteurs :

- l'âge (supérieur à 60 ans),
- le stade clinique (III ou IV),
- un index de performance (égal ou supérieur à 2),
- un taux de LDH (élevé),
- l'atteinte d'au moins de 2 sites extra-nodaux.

L'IPI constitue un modèle prédictif significatif à court terme du devenir des patients atteints d'un lymphome agressif. Quatre groupes IPI sont définis :

- faible risque (0 facteur) ;
- faible risque intermédiaire (1 facteur) ;
- haut risque intermédiaire (2 facteurs) ;
- haut risque (3 facteurs ou plus).

Index FLIPI (*Follicular Lymphoma International Prognostic Index*) pour les lymphomes folliculaires : il est établi à partir de 5 facteurs :

- âge (supérieur à 60 ans),
- stade clinique (III ou IV),
- LDH sanguine (élevée)
- Atteinte nodale (supérieure à 4),
- hémoglobine (inférieure à 120 g/L)

IV.3 LES FACTEURS PRONOSTIQUES LIÉS À LA RÉPONSE AU TRAITEMENT :

Les critères de bon pronostic sont :

- La mise en rémission complète,
- La normalisation précoce du TEP-Scan après 2 ou 3 cures pour les lymphomes agressifs,
- La disparition de la maladie moléculaire dans certaines formes de LNH : bcl2 dans les lymphomes folliculaires, bcl1 dans les lymphomes du manteau.

Globalement, pour les LNH de bas grade de malignité, la durée de survie est longue (de l'ordre de 10 ans) mais les guérisons sont exceptionnelles. Celles-ci sont obtenues dans 50 % des LNH agressifs au prix de traitements lourds. Pour le Lymphome de Hodgkin, l'espérance de guérison est de 90 % dans les formes précoces, d'un peu plus de 50 % seulement dans les formes étendues.

V LES PRINCIPES THÉRAPEUTIQUES

Les décisions thérapeutiques, essentiellement le choix des chimiothérapies, doivent être prises en concertation pluridisciplinaire par des spécialistes car les stratégies sont en évolution permanente. Ces tumeurs sont très chimiosensibles et il n'y a pas d'intérêt pour la chirurgie d'exérèse.

Le traitement des Lymphomes Non-Hodgkiniens B, les plus fréquents, repose sur la chimio-immunothérapie. Elle associe anticorps monoclonaux anti-B et protocoles de chimiothérapie dont le nombre de cures et l'intensité dépendent de l'âge, du bilan d'extension et de facteurs pronostiques spécifiques.

L'association chimiothérapie-radiothérapie est souvent utilisée dans la maladie de Hodgkin parce que son mode d'extension est longtemps locorégional : ceci justifie une surveillance particulière à très long terme des complications suivantes (« rançon de la guérison ») : pathologie thyroïdienne notamment hypothyroïdie, sténose des artères coronaires, leucémies aiguës et cancers du sein secondaires.

Les approches thérapeutiques actuelles favorisent une optimisation de la prise en charge pour diminuer ces risques à long terme.

VI ANNEXE : LYMPHOMES NON-HODGKINIENS (LNH) : PRINCIPES DE LA CLASSIFICATION

Trois notions sous-tendent la physiopathologie et les classifications des proliférations lymphomateuses :

- Un lymphome est développé à partir d'un équivalent normal d'une cellule du tissu lymphoïde : ainsi, la catégorie de la prolifération lymphomateuse répondra aux critères de différenciation et d'activation du type de cellule lymphoïde impliquée ;
- Des anomalies génétiques sous-tendent la transformation maligne et dérégulent l'homéostasie cellulaire (par exemple : balance prolifération et apoptose) ;
- Des entités sont définies identifiant des proliférations lymphomateuses répondant à des aspects histopathologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires spécifiques et à une évolution clinique caractéristique.

VI.1 LE DÉVELOPPEMENT ET LA MATURATION DU SYSTÈME LYMPHOÏDE SONT MAINTENANT BIEN CONNUS

VI.1.1 Différenciation B

La maturation du système des lymphocytes B est associée à des modifications génomiques, phénotypiques et morphologiques, réarrangement des gènes des immunoglobulines, apparition d'antigènes de différenciation, modification de la taille et de la forme des cellules. Les cellules lymphoïdes B migrent du site précurseur, la moelle osseuse, vers les organes lymphoïdes périphériques, siège de la réponse immune dépendante de l'antigène où sont identifiées plusieurs populations lymphocytaires B en fonction de la rencontre avec l'antigène et de la maturation.

Schématiquement les lymphocytes B périphériques peuvent être divisés en 3 catégories principales :

- les lymphocytes pré-centre germinatif ou vierges,
- les lymphocytes du centre germinatif,
- les lymphocytes post-centre germinatif (lymphocytes B mémoires et les plasmocytes).

VI.1.2 Différenciation T/Natural Killer

Les lymphocytes T acquièrent dans les organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse et thymus) des modifications impliquant aussi les aspects génomiques, immunophénotypiques et morphologiques avec des remaniements séquentiels des chaînes du récepteur T (TCR), de l'expression des antigènes de différenciation permettant l'identification des différents stades de maturation. Après la maturation intra-thymique, les cellules T migrent vers les organes lymphoïdes secondaires et vers certains sites préférentiels comme le territoire cutané.

VI.2 LA TRANSFORMATION MALIGNE DES CELLULES LYMPHOÏDES

La transformation maligne des cellules lymphoïdes résultera d'une série de modifications cellulaires aboutissant à une dérégulation du contrôle du cycle cellulaire et de l'apoptose. Des translocations chromosomiques récurrentes, impliquant le plus souvent un oncogène et un gène codant pour les chaînes immunoglobulines ou le récepteur T, sont directement impliquées dans les modifications cellulaires et sont spécifiquement observées dans certains lymphomes. La présence de virus à pouvoir oncogénique est aussi un des mécanismes de la dérégulation de l'équilibre cellulaire.

VI.3 LES CLASSIFICATIONS

De nombreuses classifications de ces proliférations tumorales ont été proposées, récemment, la classification de l'OMS intègre les 3 notions définies plus haut et distingue :

- **Les lymphomes développés aux dépens des cellules lymphoïdes précurseurs B ou T** : les lymphomes/leucémie lymphoblastiques B ou T.
- **Les lymphomes B périphériques**
 - pré-centre germinatifs ou développés aux dépens de lymphocytes B vierges : lymphomes à cellules du manteau, leucémie lymphoïde chronique ;
 - d'origine centro-folliculaire : lymphome folliculaire à petites ou grandes cellules ;
 - post-centre germinatif ou à cellules B mémoire ;
 - lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (lymphome du MALT gastrique par exemple).
- **Les lymphomes T périphériques** : développées aux dépens de différentes sous populations lymphocytaires de nature T : CD4, CD8, CD8 cytotoxique, Natural Killer.