

MedWiki-DZ (<https://www.medwiki-dz.com/>)

Les lymphomes malins non Hodgkiniens

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:35

MedWiki-DZ :

Les lymphomes malins non Hodgkiniens

https://www.medwiki-dz.com/doku.php?id=cours:residanat:pneumologie:lymphomes_malins_non_hodgkiniens

Dernière mise à jour : **2019/04/16 13:35** - Imprimé le : **2026/02/08 16:24**



Table des matières

Les lymphomes malins non Hodgkiniens	1
Les lymphomes malins non Hodgkiniens	3
1. Introduction	3
2. Épidémiologie	3
3. Étiologies	3
3.1. Facteurs infectieux	3
3.2. Facteurs immunologiques	4
3.3. Toxiques environnementaux	5
4. Diagnostic positif	5
4.1. Clinique	5
4.2. Examens complémentaires	5
5. Classifications	6
5.1. Classification histologique	6
5.2. Classification clinique	7
6. Atteinte thoracique des LMNH	8
7. Bilan pré-thérapeutique initial	9
8. Traitement	10
9. Conclusion	10

Les lymphomes malins non Hodgkiniens

1. Introduction

- Proliférations monoclonales des lignées lymphocytaires B et T $\Rightarrow$ syndrome lymphoprolifératif
- Responsables de tumeurs au niveau des organes lymphoïdes (ganglions +++), mais aussi de territoires non lymphoïdes ($\neq$ maladie de Hodgkin)
- Seul l'histologie les distingue de la maladie de Hodgkin (absence de cellules de Reed Sternberg)

2. Épidémiologie

1. Pays développés :

- Plus fréquentes des hémopathies malignes (15/100.000/an)
- Incidence en forte augmentation entre 1980 et 2005
- H/F = 1,5
- Médiane d'âge = 60 ans (la plupart sont plus fréquents chez le sujet âgé)
- Mortalité en diminution depuis les années 2000 (progrès thérapeutiques)

2. **Algérie** : étude nationale rétrospective sur 10 ans (1993-2002) sur l'ensemble des 13 service d'hématologie du pays prenant en charge les LMNH

- Incidence moyenne : 5,22/100.000/an (sud = 1,46 - ouest = 6,25)
- Âge moyen = 49 ans (16 à 98 ans), 2 pics de fréquence : avant 35 ans et 60-69 ans
- H/F = 1,42
- Histologie :
 - 30% de lymphomes indolents (dont 40% de lymphomes folliculaires)
 - 70% de lymphomes agressifs (dont 56% de phénotypes B)

3. Étiologies

Certains facteurs sont clairement identifiés, mais ils ne concernent qu'une petite partie des LMNH

3.1. Facteurs infectieux

1. **Virus Epstein-Barr (EBV)** :

- Retrouvé dans 95% des lymphomes de Burkitt endémiques Africains, et 15% des formes non endémiques
 - Se rencontre également dans les lymphomes des immunodéprimés (dans 50-70% des lymphomes après transplantation ou VIH)
 - Il s'agit le plus souvent de lymphomes B
2. **Human T Lymphoma/Leukemia Virus (HTLV-1) :**
- Associé à la leucémie et au lymphome à cellule T
 - 1 à 5% des séro-positifs à HTLV-1 développent une leucémie ou un lymphome T à l'âge adulte
3. **VIH :** Réduction de la capacité d'immunosurveillance des cellules infectées par EBV ⇒ favorise l'apparition de lymphoprolifération
4. **Hépatite C :** Peut se compliquer de cryoglobulinémie et de lymphomes B de faible malignité
5. **HHV (Human Herpes Virus) :**
- *HHV-6* : virus lymphotrophe, isolé chez les patients (relation de cause à effet incertaine)
 - *HHV-8* : associé à certains lymphomes à présentation clinique particulière (atteinte des séreuses), le plus souvent au cours du SIDA ; c'est probablement une co-infection avec EBV mais mécanisme inconnu
6. **Helicobacter pylori :** Lien avec le lymphome gastrique MALT bien établi (retrouvé dans 90% de ces lymphomes sur coupes tissulaires)
7. **Campylobacter jejuni :** Associé à une augmentation du risque de développer une forme particulière de lymphome de l'intestin grêle : le lymphome méditerranéen

3.2. Facteurs immunologiques

Les déficits immunitaires (congénitaux/acquis) s'accompagnent d'une incidence accrue de lymphomes

1. **Déficits congénitaux :** surtout :
- Ataxie-télangiectasie : maladie héréditaire autosomique récessive
 - Syndrome de Wiskott-Aldrich : purpura thrombopénique apparaissant chez les nourrissons masculins ; carence immunitaire avec dysgammaglobulinémie, augmentation des IgA, diminution des IgM, thrombopénie associée
2. **Déficits acquis :**
- SIDA : incidence estimée à 5-10%, augmente avec la prolongation de la survie ; les lymphomes du SIDA sont caractérisés par :
 - Phénotype B, agressivité clinique (lymphome de Burkitt, lymphome diffus à grandes cellules)
 - Localisations extra-ganglionnaires (cérébrale, digestive, médullaire)
 - Transplantation : surtout si utilisation de protocoles immunosuppresseurs forts (ex. ceux incluant des Ac monoclonaux anti-lymphocytaires) ; incidence maximale dans les transplantations cœur-poumon
 - Maladies dysimmunitaires :
 - *Gougerot-Sjögren* : incidence x40 (lymphomes B)

- *Thyroïdite de Hashimoto* : lymphomes thyroïdiens
- *PR, LED, Sclérodermie, Sarcoïdose, Maladie cœliaque*

3.3. Toxiques environnementaux

- Benzène, solvants organiques, dioxine, herbicides contenant des acides phénoxyacétiques, caoutchouc, pesticides, poussières de coton et de bois ⇒ accusés de favoriser le développement des LMNH (relation causale difficile à affirmer)

4. Diagnostic positif

4.1. Clinique

1. Atteinte ganglionnaire :

- Examen clinique minutieux indispensable
- Toutes les aires peuvent être touchées (surtout cervical et axillaire)
- ADP souvent multiples et volumineuses, compressives et très évolutives

2. Atteintes extra-ganglionnaires :

- Fréquentes, tous les tissus peuvent être touchés
- Le plus souvent : moelle osseuse, rate, tube digestif, sphère ORL, peau, poumon, foie, plèvre, os, reins, système nerveux central

3. Signes généraux : variables et inconstants

1. Fièvre isolée (significative si $> 38^{\circ}\text{C}$ pendant 15 jours, sans explication infectieuse)
2. Sueurs abondantes, surtout nocturnes
3. Amaigrissement de 10% en 6 mois
4. Asthénie inexpliquée
5. État inflammatoire

4.2. Examens complémentaires

1. Biologie :

- FNS : possible cytopénies par envahissement médullaire, présence de cellules lymphomateuses circulantes (suggère une conversion leucémique)
- Bilan rénal et hépatique
- LDH
- EPP
- Béta-2-microglobuline sérique pour les LMNH de bas grade
- Biopsie ostéo-médullaire (infiltration médullaire)
- Sérologie VIH de principe

2. Imagerie :

- Bilan des ADP profondes : TLT, TDM TAP

5. Classifications

5.1. Classification histologique

- Grande importance pour la PEC thérapeutique
- Basée sur histologie et immunohistochimie (marqueurs B : CD20 ; marqueurs T : CD3)
- Différencie les lymphomes indolents des agressifs

Classification de Kiel actualisée :

	B	T
Faible malignité (lymphomes indolents)	- Lymphocytaire - Lymphoplasmocytaire (immunocytome) - Plasmocytome - Centroblasto-centrocytique - Centrocytique	- Lymphocytaire - Lymphoépithélioïde (lymphome de Lennert) - Angio-immuno-blastique - Lymphome des zones T - Pléiomorphe à petites cellules (HLTV-1)
Malignité élevée (lymphomes agressifs)	- Centroblastique - Immunoblastique - Anaplasique - Lymphome de Burkitt - Lymphoblastique	- Pléiomorphe à cellules moyennes et grandes - Immunoblastique - Anaplasique - Lymphoblastique

Classification OMS :

	B	T
Indolents	- Lymphocytaire - Lymphoplasmocytaire - Folliculaire	
Agressifs	- Diffus à grandes cellules	- Anaplasique à grandes cellules - T périphérique - T angioimmunoblastique
Très agressifs	- Burkitt - Lymphoblastique	- Lymphoblastique

5.2. Classification clinique

- Bilan d'extension indispensable après diagnostic histologique
- Pour faire l'inventaire des localisations associées et apprécier l'étendue de la maladie ⇒ décision thérapeutique
- Certaines localisations ont une importance pronostic (moelle osseuse), ou nécessite une PEC spécifique (SNC)

Classification d'Ann-Arbor :

Stade I	I	Une seule aire ganglionnaire
	IE	Une seule localisation lymphoïde extra-ganglionnaire (rate, thymus, Waldeyer)
Stade II	II	Deux ou plusieurs aires ganglionnaires d'un même coté du diaphragme
	IIIE	Atteinte extra-ganglionnaire contiguë à une ou plusieurs localisations ganglionnaires d'un même coté du diaphragme
Stade III	III	Atteinte de plusieurs aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme
	IIIE	Localisation extra-ganglionnaire contiguë
	IIIS	Localisation splénique
	IIIE+S	Les deux
Stade IV		Atteinte d'un ou plusieurs viscères, non contiguë à l'atteinte ganglionnaire

Signes généraux :

A	Absence de signes généraux systémique
B	Présence d'au moins 1 de ces signes : - Fièvre > 38°C pendant plus d'une semaine - Amaigrissement > 10% en 6 mois - Sueurs nocturnes (obligeant le malade à se changer)

Index Pronostic International :

Paramètre	Bon pronostic	Mauvais pronostic
Âge	≤ 60 ans	> 60 ans
Ann-Arbor	I-II	III-IV
PS	0-1	≥ 2
Localisations extra-ganglionnaires	0-1	≥ 2
LDH sérique	≤ N	> N

Facteurs de mauvais pronostic :

Lymphomes nodulaires ou indolents	Lymphomes diffus, à grandes cellules B (dits agressifs)
- Âge > 60 ans - Signes cliniques (B) - Envahissement médullaire - Bêta-2-microglobuline ≥ 3 mg/l - LDH > 180 UI/l - Hypoalbuminémie < 35 g/l - Anémie (< 12 g/dl) - Masse tumorale > 7 cm - Épanchement séreux spécifique - Syndrome compressif - SPM (grand axe > 20 cm)	- Âge > 60 ans - Stades III ou IV - Atteintes extra-nodales ≥ 2 - LDH augmenté - Bêta-2-microglobuline augmenté - PS ≥ 2 - Lymphocytose élevée - Mauvaise réponse après 2 cures - Lymphome T - Notion de récurrence

Classification d'Ann-Arbor modifiée :

Stade I	Atteinte ganglionnaire limitée à un territoire anatomique, atteinte extra-nodale unique
Stade II	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires du même côté du diaphragme
	Un seul territoire nodale + une ou plusieurs localisations extra-nodales contiguës, accessibles à irradiation curatrice - Ex. atteinte médiastinale avec extension pulmonaire contiguë - Ex. atteinte ganglionnaire avec extension sinusienne et orbitaire contiguë
	Une seule atteinte extra-nodale + une ou plusieurs localisations ganglionnaires contiguës, accessible à irradiation curatrice - Ex. atteinte gastrique avec extension ganglionnaire contiguë - Ex. atteinte de la paroi thoracique avec extension aux ganglions de la chaîne mammaire interne
Stade III	Atteintes ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme +/- atteinte splénique
Stade IV	Atteinte extra-nodale + atteinte ganglionnaire non contiguë Plusieurs atteintes extra-nodales non contiguës - Ex. atteinte de l'amygdale et de l'estomac - Ex. 2 localisations cutanées non contiguës Toute association d'atteinte(s) ganglionnaire(s) et extra-nodale(s) ne permettant pas d'irradiation curatrice - Ex. atteinte médiastinale avec pleurésie abondante

6. Atteinte thoracique des LMNH

- 10 à 25% d'atteinte pulmonaire ou pleurale lors du bilan initial
- Plus élevée dans les formes de haute malignité ; plus rares dans les indolents, mais

constituent alors un facteur de mauvais pronostic (décès dans les 6 mois le plus souvent)

- Atteintes pulmonaires plus fréquentes au cours des rechutes
- Découverte le plus souvent après radiographie systématique, parfois devant des symptômes non spécifiques
- Peut donner un tableau d'insuffisance respiratoire rapidement progressive
- Aspect radiologique : différent selon le type histologique
 - Infiltrats : plus fréquents dans les lymphomes diffus à petites cellules, rares dans les lymphomes folliculaires
 - Micronodules : rares
 - Images nodulaires et opacités rondes : surtout dans les lymphomes à grandes cellules
 - Les épanchements sont isolées dans la moitié des cas, associés à une atteinte parenchymateuse (infiltrats) dans l'autre moitié
 - Atteintes ganglionnaires médiastinales associées peu fréquentes (dans seulement un quart des cas d'atteinte thoracique), à la différence de la maladie de Hodgkin

7. Bilan pré-thérapeutique initial

1. Interrogatoire et examen clinique :

- État général selon échelle ECOG d'activité (PS) :
 - 0 : activité normale
 - 1 : présence de symptômes avec poursuite d'une activité ambulatoire
 - 2 : Incapacité à travailler, alitement dans la journée < 50% du temps
 - 3 : Alitement > 50% de la journée
 - 4 : Alitement permanent, nécessité d'une aide permanente
- Inventaire précis des lésions accessibles à l'examen clinique :
 - Aires ganglionnaires, mensuration des ADP
 - Flèche hépatique
 - Mesure du débord splénique
 - Examen cavité buccale (anneau de Waldeyer)
 - Examen de la peau et du cuir chevelu

2. Examens biologiques : certains sont systématiques :

- Hémogramme + Frottis (signes d'atteinte médullaire, conversion leucémique)
- LDH sérique
- Bilan hépatique, rénal
- EPP
- Ponction biopsie osseuse : envahissement médullaire

3. Examens d'imagerie :

- TLT face + profil
- Échographie abdominale
- TDM TAP = référence pour estimer la réponse au traitement
- Échographie cardiaque (anthracyclines)

8. Traitement

- Protocole CHOP = plus utilisé et recommandé par la plupart des auteurs en première intention : même résultats (rémission, survie globale et survie sans rechute) dans les LMNH agressifs stades III et IV que les protocoles de 2e et 3e génération plus toxiques
- Il associe :
 - **Cyclophosphamide (Endoxan™)** : 750 mg/m², IV, J1
 - **Hydroxy-adriamycine (Adriblastine™)** : 50 mg/m², IV, J1
 - **Vincristine (Oncovin™)** : 1,4 mg/m², IV, J1
 - **Prednisone** : 60 mg/m², PO, J1 à J5
- Cycles de 21 jours, sous surveillance clinique
- Hémogramme avant chaque cure (réponse hématologique)
- Si réponse : 8 cures dans les formes étendues (III et IV), 4 dans les formes localisées (stades I et II)
- Radiothérapie complémentaire possible : 40 Gy/semaine

Résultats :

- Taux de rémission complète de 50-70%, avec ou sans radiothérapie
- Survie globale :
 - Lymphomes indolents : 75% à 79 mois
 - Localisés : 100%
 - Étendus : 62%
 - Lymphomes agressifs : 75% à 84 mois
 - Localisés : 82%
 - Étendus : 66%
- Survie sans rechute :
 - Lymphomes indolents : 40% à 42 mois
 - Localisés : 70%
 - Étendus : 20%
 - Lymphomes agressifs : 73% à 7 ans
 - Localisés : 89%
 - Étendus : 66%

9. Conclusion

- Pathologie fréquente et en augmentation
- Progrès des outils diagnostic ⇒ modification des classifications, notamment à usage clinique