

LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS

1- DEFINITION

Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) regroupent des hémopathies malignes hétérogènes qui se développent à partir des cellules lymphoïdes B (85%) ou T/NK (15%) bloquées à une étape plus ou moins précoce de la maturation. La localisation primitive est ganglionnaire ou extraganglionnaire (digestive, ORL, pulmonaire, cutané et rarement d'autres organes).

2- PHYSIOPATHOLOGIE

Les progrès de la lymphomogénèse ont permis une meilleure connaissance de la physiologie des cellules lymphoïdes en identifiant le récepteur B (BCR) pour les lymphocytes B, le récepteur T (TCR) pour les lymphocytes T, leurs antigènes de différenciation aux différentes étapes de la maturation et leurs relations avec d'autres cellules et le micro-environnement. Les progrès de l'immunologie, de la cytogénétique et de la biologie moléculaire ont permis de mettre en évidence des translocations d'oncogènes (c-myc, bcl₂, bcl₆, bcl₁...) normalement silencieux au contact de gènes actifs codant pour les chaînes lourdes ou légères d'immunoglobulines dans les cellules lymphoïdes aboutissant à la formation de gènes hybrides codant pour une protéine dérégulant l'homéostasie cellulaire et provoquant un processus de transformation et de dérégulation du cycle cellulaire, anti-apoptotique ou prolifératif aboutissant à la pathologie des lymphomes. Ces dérèglements de génomes ont pour conséquences la survenue de plusieurs types de lymphomes qui seront localisés dans différentes régions du système lymphatique. On distingue les lymphomes du centre germinatif où se développent les lymphomes diffus à grandes cellules, le lymphome de Burkitt et les lymphomes folliculaires, les lymphomes du manteau et les lymphomes de la zone marginale (MALT) (figure 1).

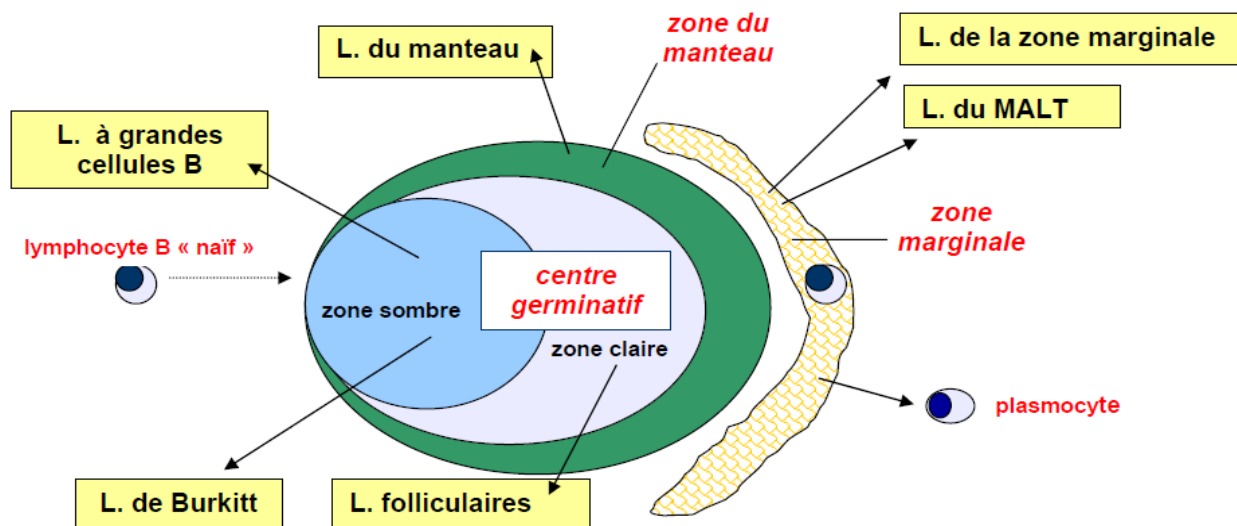


Figure 1 : Topographie des LNH au niveau des ganglions

3- EPIDEMIOLOGIE

Les LNH sont 3-5 fois plus fréquents que la maladie de Hodgkin, la LLC et la LMC. Leur incidence est en augmentation, et ce dans le monde entier, elle est estimée entre 1,4 – 17,4 cas pour 10^5 habitants /an chez l'homme et de 0,4 –10,6 cas / 10^5 habitants chez la femme. Ils deviennent le 5^{ème} cancer dans l'ordre d'incidence des cancers.

Ils sont plus fréquents chez le sujet âgé, la médiane d'âge est de 60 ans. Leur répartition géographique est hétérogène.

L'étiologie est inconnue, mais on parlera plutôt de facteurs de risques impliqués dans le développement des LNH.

1. Anomalies du système immunitaire :

Les déficits immunitaires congénitaux tels que la maladie de Wiskott Aldrich et l'Ataxie télangiectasie favorisent l'apparition de lymphome.

La maladie de Gougerot-Sjögren provoque le LNH des glandes salivaires et la thyroïdite de Hashimoto favorise le LNH des glandes thyroïdes.

Le traitement par les immunosuppresseurs lors des greffes d'organes ou d'une maladie auto-immune favorise l'apparition des LNH.

2. Facteurs viraux :

Le virus d'Epstein Barr (EBV) infeste les lymphocytes B, il se rencontre lors du LNH de Burkitt ; le rétrovirus humain des lymphomes T de l'adulte (HTLV-1) est incriminé dans les LNH de phénotype T de l'adulte , le VIH se voit lors du LNH du SIDA ainsi que le virus de l'hépatite C .

3. **Facteurs bactériens:** L'hélicobacter pylori retrouvée dans les gastrites et les ulcères gastro-duodénaux est souvent associée aux LNH de l'estomac.

4. **Facteurs environnementaux :** les pesticides, les dioxines et les produits pétrochimiques sont souvent incriminés dans la genèse des LNH.

4- CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE

Il existe de multiples classifications :

1. Rappaport en 1966 se base sur le caractère architectural nodulaire ou diffus et la morphologie des cellules petites ou grandes.

2. Lennert en 1978 introduit le phénotype B ou T et propose une classification de LNH à faible grade et à haut grade.

3. La formulation internationale à usage clinique de 1980, consensus entre cliniciens et anatomopathologistes identifie 3 groupes pronostiques de gravité croissante : faible grade, grade intermédiaire et haut grade.

4. REAL 1994 (revised-european-américan lymphoma), puis l'OMS en 2001 intègrent l'ensemble des données morphologiques, phénotypiques, biologie moléculaire , génétiques, et cliniques pour fournir une liste actualisée des entités anatomocliniques fréquentes ou rares sans regroupement en grade de malignité. Cette attitude s'explique par la nécessité de prendre en compte les facteurs pronostiques cliniques et les progrès thérapeutiques qui effacent en partie l'évolution tumorale spontanée.

Tableau1 : Principales entités de la classification de l'OMS

LNH de phénotype B
Précurseurs B : Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique
Cellules matures
LLC B / L. à petit lymphocyte / L.prolymphocytaire, L. lymphoplasmocytaire
L.centro-folliculaires (grade I-II-III)
L. à cellules du manteau
L. de la zone marginale : ganglionnaire, splénique et du MALT.
L. à tricholeucocytes

Plasmocytome/ myélome
L. diffus à grandes cellules : centroblastiques, immunoblastiques, anaplasiques, du médiastin...
L. de Burkitt et de type Burkitt
LNH de phénotype T
Précurseurs T : Leucémie aiguë / lymphome lymphoblastique
Cellules T périphériques / NK
LLC T / L. à prolymphocytes, L. à grand lymphocytes granuleux de type T ou NK.
L.T périphériques à cellules moyennes, mixte ou grandes (Kiel: L. de la zone T, L.T lympho-épithélioïde, L.T pléomorphe)
L.T $\gamma\delta$ hépatosplénique,
L. cutané (Mycosis fungoïde, Sézary)
L. anaplasique cutané primitif et systémique
L.T angio-immunoblastique
L.T angiocentrique : L.T/NK nasal
L.T intestinaux avec ou sans entéropathie
Leucémie / L.T de l'adulte (HTLV-1)

5- Selon le potentiel évolutif, les LNH sont classés en :

- Lymphomes indolents incluant les lymphomes à petites cellules lymphocytaires, lymphoplasmocytaires et folliculaires.
- Lymphomes agressifs incluant les lymphomes du manteau, lymphomes diffus à grandes cellules et les lymphomes T.
- Lymphomes très agressifs, représentés par les entités lymphoblastique et Burkitt.
- Les LNH les plus fréquents sont les lymphomes diffus à grandes cellules B (30-40%) et les LNH folliculaires (25%).

5- PRESENTATION CLINIQUE

Circonstances de découverte : En général, la maladie se manifeste par une adénopathie unique ou multiple, superficielle ou profonde ou par une localisation extraganglionnaire (digestive, ORL, pulmonaire, médiastinale, cutanée, cérébrale, osseuse ou autre organe).

Les différentes manifestations cliniques :

Des adénopathies généralisées aux aires superficielles, chez un sujet âgé, se voient lors des LNH à petites cellules, la symptomatologie est proche de celle de la LLC. Le risque de ce type de lymphome est la transformation en un LNH de haut grade, équivalent au syndrome de Richter.

Des adénopathies confluentes formant un placard avec signes compressifs généralement dans la région cervicale s'observent dans les LNH à haut grade.

Le bilan peut mettre en évidence des adénopathies médiastinales ou abdominales.

La localisation primitive peut être à point de départ ORL, elle se manifeste par une hypertrophie amygdalienne avec douleur pharyngée et dysphagie ou atteinte du cavum, des fosses nasales, elle se manifeste alors par des troubles auditifs et obstruction nasale.

Le tube digestif peut être le siège primitif, les sites sont : l'estomac, l'intestin et le colon. Les manifestations cliniques sont : la douleur abdominale, les diarrhées, les hémorragies ou une masse abdominale, parfois il s'agit d'un syndrome occlusif. Ce type de lymphome se développe aux dépens des cellules lymphoïdes annexées aux muqueuses (MALT) dont le tube digestif en est le siège.

Les LNH peuvent siéger dans plusieurs organes et les manifestations seront en rapport avec l'organe atteint. Certains sont rencontrés plus fréquemment que d'autres, on en cite les LNH du médiastin, pulmonaire, cutané, osseux, cérébral, oculaire, thyroïde, génitaux, musculaires ...

- L'état général du patient est évalué selon l'échelle d'activité de l'ECOG :

1. Activité normale
2. Présence de symptômes mais poursuite d'une activité normale.
3. Incapacité de travailler. Alitement dans la journée, mais moins de 50% du temps.
4. Alitement de plus de 50 % de la journée
5. Alitement permanent, et nécessité d'une aide permanente.

6- BIOLOGIE

- **L'hémogramme** montre souvent une anémie de type inflammatoire, une discrète hyperleucocytose. Il permet d'éliminer une leucémie aiguë ou chronique.

- **La cytoponction** permet d'orienter le diagnostic et d'éliminer une tuberculose ganglionnaire par l'absence de pus.

- **La biopsie ganglionnaire** avec étude anatomopathologique est indispensable pour le diagnostic. Elle détermine :

- a) L'architecture ganglionnaire modifiée par une structure diffuse ou nodulaire (folliculaire).
- b) L'identification des cellules malignes comme étant des cellules lymphoïdes: lymphocytes, lymphoblastes, centrocytes, centroblastes, immunoblastes, anaplasiques.

- **Les marqueurs immunologiques:** Ac Pan leucocytes positifs et Kératine négative.

Les Pan B (CD19, CD10, CD20, CD21) et les Pan T (CD7, CD2, CD1, CD3, CD5, CD4, CD8).

- **La biologie moléculaire** étudie la monoclonalité des cellules lymphoïdes: réarrangement des gènes d'immunoglobuline pour les LNH B (même chaîne: lourde Ig Mo et légère κ ou λ) et le réarrangement des gènes $\alpha\beta$ et $\gamma\delta$ du récepteur T (TCR) dans les LNH T.

- La mise en évidence des antigènes de différenciation par l'immunologie, des translocations par la cytogénétique et de la surexpression des oncogènes par la biologie moléculaire identifie les différents type de lymphome

Tableau 2 : Type de lymphome et immunologie, cytogénétique et biologie moléculaire				
Type de lymphome	immunologie	translocation	protéine	Oncogene
L.Folliculaire:	cd20/cd10/ cd5-	t(14;18)	antiapoptose	BCL2
LDGCB	cd20	t(3;14)	transcription	BCL6
L.Manteau	cd20/ cd5+	t(11;14)	Cycle cellulaire	BCL1/cyclineD1
L/Burkitt	cd20/ cd10+	t(8;14)	transcription	C-MYC
L.anaplasiques	Cd 30+ cd15+	t(2;5)		ALK
L.ZM estomac ou poumon, salivaire, peau, oeil	cd5- cd10- cd23-	t(11;18) t(1;14) t(14;18)		API2-MALT1 BCL10/IgHV
LT, LAI,NK/T	Cd2/3/56 Tia Granzyme, perfo	Del6q, trisomi 8 complexe		Réarrangement TCR $\alpha\beta$ / $\gamma\delta$
L. Lymphoblastique	Cd3 Tdt, μ cytoplasmique	t (1;19) et t (9;22).		Bcr/abl

Ces explorations permettent d'éliminer : les hyperplasies réactionnelles, les adénopathies dysimmunitaires, les métastases des carcinomes indifférenciés, les cancers anaplasiques et la maladie de HDK.

7- BILAN D'EXTENSION : outre l'examen clinique, rechercher des signes d'évolutivité clinique tels que la fièvre > à 38° C, un amaigrissement de plus de 10% du poids corporel pendant les six derniers mois et des sueurs profuses.

- Un bilan sanguin comprenant le taux des LDH sériques et de la β 2 microglobuliné (indice de prolifération tumorale).
- La biopsie médullaire recherchera des cellules malignes au niveau de la moelle osseuse.
- Les phosphatases alcalines leucocytaires évalueront une atteinte hépatique et osseuse
- Le bilan viral comportera la sérologie du VIH, des hépatites B et C, et dans certains cas des virus EBV et HTLV-1.
- L'étude du LCR est indiquée dans les lymphomes agressifs.
- L'électrocardiogramme pour mesurer la fraction d'éjection ventriculaire gauche est indispensable si des drogues cardiotoxiques (anthracyclines) doivent être employées.
- Le Bilan radiologique comporte, la radiographie du thorax afin d'analyser le parenchyme pulmonaire et le médiastin, un scanner thoracoabdominal qui permet en cas de localisation, de mesurer la taille des tumeurs et s'il y a une extension vers d'autres organes. La TEP (**tomographie par émission de positrons**) pour évaluer l'activité des ganglions. Elle est aussi utile pour le suivi du traitement. Les études endoscopiques, l'IRM se font en fonction des signes d'appel.

- Au terme du bilan clinique et paraclinique, la classification par stade est établie (selon Ann-Arbor comme dans la maladie de HDK ou modifiée dans certains cas.).

- Classification anatomo-clinique selon Ann Arbor

Stade I : atteinte d'un territoire ganglionnaire

Stade II: atteinte de plusieurs territoires d'un même côté du diaphragme.

Stade III: atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique.

Stade I V: atteinte viscérale associée (moelle osseuse, foie, poumon, os).

--Une atteinte par contiguïté est désignée par la lettre E (IE, IIE, III).

La rate, les amygdales sont assimilées aux ganglions.

--X : taille tumeur>10cm

8 - PRONOSTIC

Les facteurs pronostiques des LNH identifient des groupes pronostiques de sévérité croissante et déterminent des stratégies thérapeutiques dont le but est de gommer cette sévérité:

- Les facteurs pronostiques initiaux liés à la maladie : le pronostic est meilleur pour :

Les lymphomes folliculaires comparés aux lymphomes diffus, le stade **Ann Arbor** I-II , le volume tumoral < 10 cm

- Index Pronostique International (IPI) pour les lymphomes diffus à grandes cellules est établi à partir de 5 facteurs dont les facteurs de mauvais pronostiques sont :

l'âge > 60 ans, stade clinique III ou IV, un index de performance ≥ 2 , un taux de LDH >300UI/L l'atteinte d'au moins de 2 sites extra-nodaux.

	Nombre de facteurs	SSR (%) à 5ans	SG (%) à 5 ans
Faible	0-1	86	83
Intermédiaire faible	2	66	69
Intermédiaire élevé	3	53	46
élevé	≥ 4	58	32

- **Follicular Lymphoma International Prognostic (FLIPI)** pour les lymphomes folliculaires est établi à partir de 5 facteurs dont les péjoratifs sont :
 âge >60 ans, stade clinique III ou IV, LDH sanguine > 300UI/L, atteinte nodale > 4, hémoglobine <120 g/L.

	Nombre de facteurs	Nbre de patients (%)	Survie à 10ans (%)
Bon	0-1	35	75
Intermédiaire	2	37	51
Mauvais	≥ 3	27	35,5

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 et bcl6 dans les LDGC.

9- TRAITEMENT

Les protocoles vont de l'abstention à l'intensification thérapeutique et cela en fonction des facteurs pronostiques. Les cures de chimiothérapies se font dans les centres de références de prise en charge de ces affections, en l'occurrence les services d'hématologie.

Les protocoles sont :

1. La monochimiothérapie tels que le chlormaminophène ou cyclophosphamide
2. La polychimiothérapie tels que le COP, CHOP, ACVBP, LINKER, GRAALL, BFM, DHAP et ICE.
3. L'intensification thérapeutique suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.
4. L'immunothérapie par les anticorps monoclonaux (antiCD20 : Rituximab ou Mabtétra à la dose de 375mg/kg chaque premier jour de la cure.
5. La radiothérapie.
6. La chirurgie dans les tumeurs extraganglionnaires
7. Le traitement anti hélicobacter pylori dans les lymphomes digestifs : amoxicilline, métronidazole, clarythromycine et un anti-acide (Oméprazole) pendant 14 jours.

Les indications :

1. LNH de Faible malignité: en général sujet âgé : monochimiothérapie, polychimiothérapie modérée.
2. LNH de Haut grade : en général sujet plus jeune ou stade avancé : polychimiothérapie. Le protocole RCHOP est le standard des LDGCB ou l'ACVBP.
3. Les lymphomes lymphoblastiques et Burkitt rejoignent les protocoles thérapeutiques des leucémies aiguës (LINKER ou GRAALL et BFM).
4. Les formes réfractaires et les rechutes : intensification thérapeutique + greffe de MO.

Les protocoles

CHOP :

Cyclophosphamide: 750 mg/m² à J1

Adriablastine: 50 mg/m² à J1

Vincristine : 1,4 mg/m² à J1

Prednisone : 40 mg/m² de J1 à J5

Cycles tous les 21 jours.

CVP

Cyclophosphamide 800 mg/m² IV J1 (ou 400 mg/m²/j p.o. j 1-5)
Vincristine 2mg IV J 1
Prednisone 100mg/J p.o. J 1-5
Cycles: tous les 21 jours

ACVBP

Doxorubicine 75 mg/m² j1
Cyclophosphamide 1200 mg/m² j1
Vindésine 2 mg/m² j1, j5
Bléomycine 10 mg j1 j5
Prednisone 60 mg/m² j1 à j5
MTX intrathécal 15 mg j2
G-CSF 5 µg/kg j6 à j13.
3-4 cures de RACVBP

Consolidation séquentielle

MTX: méthotrexate :3gr/m²
IFM : ifosfamide 1500 mg/m²
VP16 : étoposide 300 mg/m²
Ara-C : cytarabine :100 mg/m²/Jx4J
G-CSF: granulocyte-colony stimulating factor.

DHAP

Dexaméthasone : 40 mg/m² PO ou IV J1 à J4
Cisplatine : 100 mg/m² j1
Cytarabine : 2 g/m² IV 12h x 2 J2

ICE

Ifosfamide : 5000 mg/m² IV sur 24h J2
Mesna : 5g/m² sur 24h J2
Carboplatine : 800 mg IV J2
VP16 : 100 mg/m² IV J1 à J3

REFERENCES

S.Hamdi. thèse de doctorat en médecine (DESM) Juin 2005.

Jaffe ES, Harris NL, Stein H, JW. V. World Health Organization Classification of Tumours: pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. In. Lyon: IARC; 2001.

Bosly A, Delos M, Michaux L. Lymphomes diffus à grandes cellules B. EMC. Hématologie, 13-016-A-60, 2007

Sebban C, Chassagne-Clément C, Nicolas-Virelizier E, Ghesquières H. Lymphomes folliculaires. EMC - Hématologie 2014; 13-016-A-20.

Hiddemann W, Buske C, Dreyling M et al. Treatment Strategies in Follicular Lymphomas: Current Status and Future Perspectives. J Clin Oncol 2005;23:6394-6399.

http://campus.cerimes.fr/hematologie/enseignement/hematologie_164/site/html/2.html#2