

CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE DE TLEMCEN

SERVICE D'HEMATOLOGIE CLINIQUE
CHEF DE SERVICE : Dr. MESLI

RAPPORT DE STAGE D'HEMATOLOGIE

THEME

**LYMPHOME MALIN NON HODGKINNIEN
DE LOCALISATION GANGLIONNAIRE**

Preparé par : D.SENOUCI

Année universitaire : 2003/2004

SOMMAIRE

INTRODUCTION	01
A / ETUDE ANALYTIQUE	01
I/ DEFINITION	01
II/ LYMPHOGENESE	01
II.1/ ROLE DES VIRUS	01
II.2/ TRANSLOCATIONS CHROMOSOMIQUES ET LMNH	01
III/ CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE	02
III.1/ LE SYNDROME TUMORALE	02
III.2/ SIGNES GENERAUX	02
III.3/ LA CYTOPONCTION GANGLIONNAIRE	02
III.4/ LA BIOPSIE GANGLIONNAIRE OU D'ORGANE ATTEINT	02
IV/ CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES LMNH	03
IV.1/ LES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES	03
IV.2/ ETUDE ANALYTIQUE – PRINCIPALES ENTITES	03
V / BILAN D'EXTENSION D'UN LMNH	11
VI/ DIAGNOSTIQUE DIFFERENTIEL	14
VII/ TRAITEMENT	14
VII.1/ TRAITEMENT DES LMNH DE FAIBLE MALIGNITE	14
VII.1.1/ LES FORMES LOCALISEES	14
VII.1.2/ LES FORMES ETENDUES	14
VII.2/ TRAITEMENT DES LMNH AGRESSIFS OU DE HAUT GRADE DE MALIGNITE	15
VII.3/ PROTOCOLES UTILISES AU SERVICE D'HEMATOLOGIE DU CHUTlemcen	16
VII/ PRONOSTIC	18
B / ETUDE STATISTIQUE	18
I/ REPARTITION DES LMNH GANGLIONNAIRES RELEVES SELON LE SEXE	18
II/ REPARTITION DES LMNH GANGLIONNAIRES RELEVES SELON LE L'AGE	18
III/ REPARTITION DES CAS PAR ANNEE ET PER SEXE	20
IV/ REPARTITION DES CAS SELON LE STADE	21
V/ REPARTITION DES CAS SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE	22
IV/ REPONSE AU TRAITEMENT	23
C / CONCLUSION	23
ANNEXE	24
REFERENCE	26

INTRODUCTION :

Au XIX siècles, les auteurs avaient introduit, à la suite de descriptions de WIRCHOW, la distinction entre les leucémies (présence de cellules lymphoïdes malignes dans le sang) et les sarcomes (tumeurs solides constituées de cellules lymphoïdes).

Le terme de lymphome malin créé par BILLROTH s'est imposé récemment pour désigner l'ensemble des proliférations néoplasiques lymphoïdes réalisant une tumeur solide.

Parmi les tumeurs solides, il est devenu aujourd'hui classique, de distinguer deux grands groupes de lymphomes malins du fait de leur différence dans l'expression clinique, les caractères histopathologiques et les modalités évolutives : il s'agit d'une part des lymphomes malins non-HODGKINIEN (LMNH), et d'autre part des lymphomes malins type maladie de HODGKIN.

A / ETUDE ANALYTIQUE :

I / DEFINITION :

Les LMNH sont des néoplasies malignes monoclonales qui se développent à partir des cellules constituant les organes lymphoïdes (ganglion, rate, amygdales, formations lymphoïdes du tube digestif).

Cette définition, précise que toutes les proliférations lymphoïdes malignes ne sont pas intégrées au cadre des LMNH, ainsi il est habituel d'en exclure les leucémies lymphoïdes, qu'elles soient aiguës ou chroniques, même si les limites nosologiques entre les leucémies et les lymphomes sont quelque peu arbitraire.

II / LYMPHOGENESE :

Il n'existe pas de mécanismes uniques de développement des LMNH, et à leur hétérogénéité clinique, histologique, immunologique et cytogénétique correspond une multitude de mécanismes de développement, certains mieux connus que d'autres.

II . 1 / ROLE DES VIRUS :

Certains virus participent directement au développement d'un LMNH lorsqu'ils sont présents dans la cellule lymphoïde tumorale, comme les virus HTLV1 (« human T leukemia/lymphoma virus 1 ») ou d'Epstein Barr (EBV) ou ont un rôle indirect favorisant le développement d'un LMNH, comme le VIH.

II . 2 / TRANSLOCATIONS CHROMOSOMIQUES ET LMNH :

Certaines anomalies chromosomiques, essentiellement des translocations, sont associées à des formes histologiques et immunologiques de LMNH (tableau 1) et participent à leur développement. Le rôle de la translocation (8 ;14) au cours des

lymphomes de Burkitt et celui de la translocation (14 ;18) au cours des LMNH folliculaires l'illustrent particulièrement. Ces translocations ont certains points communs :

- Elles entraînent le transfert d'un oncogène au voisinage immédiat de gènes activés en raison de la nature lymphoïde des cellules tumorales.
- Elles surviennent à un stade précoce du développement lymphocytaire mais n'en empêchent pas la poursuite des cellules tumorales est plus mature.

Anomalies Cytogénétiques	Type histologique prédominant	Phénotype Immunologique
t(8 ;14) (q24 ;q32)	Burkitt	B
t(14 ;18) (q32 ;q21)	Folliculaire	B
+12	Diffus à petits lymphocytes	B
+7	Diffus à grandes cellules	B (ou T)
del (6) (q21)	Diffus à grandes cellules + immunoblastiques	B (ou T)
del (11) (q13)	Diffus à petits lymphocytes	B
+3	Diffus à grandes cellules	B (ou T)
+19	LNH-T périphériques	T

Tableau II.1 :

III / CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE :

III . 1 / LE SYNDROME TUMORAL :

Dans 1/3 des cas, il s'agit de la découverte d'une ou de plusieurs adénopathies superficielles dont les caractères sont les suivants: *fermes et asymétriques, indolores, non-inflammatoires, mobiles et non-compressives*. Cependant les lymphomes malins non hodgkiniens de haute malignité peuvent se révéler par des adénopathies douloureuses et compressives.

Dans 1/3 des cas, il s'agit d'adénopathies profondes, médiastinales ou abdominales dont la symptomatologie est très diverse.

Enfin, ça peut être une localisation viscérale révélatrice: ORL, digestive, cutanée, cérébrale, gonadique, osseuse, pulmonaire...

III . 2 / SIGNES GENERAUX :

Selon le type de présentation initiale, des Signes généraux peuvent exister et représentent les signes d'évolutivité du lymphome malin non hodgkinien: *amaigrissement > 10% dans les 2 mois précédents, fièvre > 38°C depuis plus de 8 jours, sueurs nocturnes abondantes*.

III . 3 / LA CYTOPONCTION GANGLIONNAIRE :

Elle est bien plus utile dans les lymphomes malins non hodgkiniens de haute malignité que dans les lymphomes malins non hodgkiniens de faible malignité.

III . 4 / LA BIOPSIE GANGLIONNAIRE OU D'UN ORGANE ATTEINT :

Elle doit être large et faire l'objet d'une bonne fixation, ou mieux d'une congélation pour étude immunohistologique.

NB : Le diagnostic positif d'un LMNH est un diagnostic histologique, il repose sur l'étude anatomo-pathologique de la biopsie ganglionnaire.

IV / CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES LMNH :

IV . 1 / LES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS HISTOLOGIQUES :

La classification histologique des LMNH a une très grande importance pour la prise en charge thérapeutique des patients. Les premières tumeurs ganglionnaires ont été décrites par Thomas Hodgkin en 1832, cette première description a été progressivement précisée distinguant différents sous-groupes de ces tumeurs.

En 1956, Rappaport a proposé la première classification (Voir tableau IV.1) des LMNH basées sur le seul aspect anatomopathologique des cellules et de l'architecture de la prolifération au sein des ganglions (structure nodulaire ou diffuse). Elle a été longtemps utilisée pour la bonne reproductibilité de ces aspects avec pronostic.

Dans les deux décennies suivantes, d'autres classifications (Kiel-Lennert, Dorfman, Lukes-Collins, Voir tableau IV.2 et IV.4) ont essayé d'intégrer les données immunophénotypiques. Il fallait cependant que ces classifications restent utilisables pour guider les choix thérapeutiques des cliniciens. La recherche d'une correspondance anatomoclinique reproductible reliant ces classifications a alors abouti à un consensus définissant trois regroupements pronostiques : lymphomes de faible malignité, de malignité intermédiaire, de forte malignité (classification internationale à usage clinique 1981, Voir tableau IV.3).

Depuis, les disciplines comme la cytogénétique, la biologie moléculaire, la découverte des oncogènes ont encore affiné les connaissances sur ces états pathologiques et accru le degré de complexité apparente de leurs classifications dont la plus récente (*Revised European American Lymphoma classification*, 1994) ne propose pas moins de 34 variétés principales de lymphomes ! (Voir tableau IV.5). Dans le même temps, les moyens thérapeutiques n'ont pas progressé au même rythme et le clinicien appelé à prendre des décisions de traitement ne dispose pas d'une telle palette de choix. Il a donc été à nouveau nécessaire de réunir ces nouvelles entités dans un système d'évaluation pronostique mieux adapté, en particulier aux lymphomes de malignité intermédiaire et forte. L'index pronostique actuellement en usage reconnaît comme critères pronostiques principaux : l'état général, l'extension du lymphome, le taux de LDH, l'âge.

IV . 2 / ETUDE ANALYTIQUE – PRINCIPALE ENTITES :

Sont envisagées ici les principales entités observées en pratique clinique. D'une manière générale (mais non constante), les lymphomes de faible malignité touchent surtout les sujets âgés, sont souvent disséminés d'emblée à la moelle osseuse, à l'ensemble des structures lymphoïdes (même si cette dissémination est cliniquement peu apparente), ont un pronostic peu modifié par les traitements. Inversement, les lymphomes de grades de malignité intermédiaire ou élevée peuvent affecter des sujets jeunes (voire des enfants), peuvent être localisés, et ont un potentiel de curabilité important avec les traitements modernes.

A / Lymphome diffus à petits lymphocytes :

Ces entités représentent 5 à 10% des cas. Les lésions ganglionnaires reproduisent l'aspect de celles de la leucémie lymphoïde chronique : la seule différence tangible avec cette maladie est l'absence d'hyperlymphocytose. Les autres points communs sont l'âge des patients, l'atteinte médullaire pratiquement constante, les caractéristiques immunophénotypique (immunoglobulines de membrane de type IgM d'expression faible avec monotypie des chaînes légères, marqueurs CD19, CD5 et CD23), et les anomalies cytogénétiques (trisomie 12 dans 30% des cas). L'évolution en est le plus souvent indolente sur de nombreuses années. L'apparition d'une forte masse tumorale justifie une polychimiothérapie adaptée à l'âge de ces patients. Une transformation vers un lymphome de haut grade, équivalent du syndrome de Richter de la leucémie lymphoïde chronique, raccourcit la survie.

B / Lymphome (ou immunocytome) lymphoplasmocytaire :

C'est une variété plus rare (1 à 2 %). Elle correspond à la maladie de Waldenström. L'excrétion d'une protéine monoclonale de type IgM en faible quantité dans le sérum est fréquente mais non constante. C'est également un lymphome de faible évolutivité. Dans certains de ces cas toutefois, la prolifération peut s'enrichir d'un composant de cellules plus immatures (« immunocytome polymorphe »), grévant le pronostic.

C / Lymphome centrofolliculaire :

Cette entité représente 25 à 40 % des cas. Cette variété est caractérisée par une prolifération de petites cellules (centrocytes), grandes cellules (centroblastes) ou mixte, correspondant aux cellules des centres germinatifs (follicules) des ganglions. Ce sont toujours des cellules B.

Une translocation t(14 ;18)(q32 ;q21) activant l'oncogène Bcl2 est pratiquement constante. Cette translocation met en contact l'oncogène Bcl2 (18q21) et le gène des chaînes lourdes (14q32). La conséquence de cette translocation est une activation permanente de la protéine Bcl2, dont le rôle principal est de bloquer le phénomène d'apoptose : les cellules porteuses de cette translocation sont « immortalisées ».

L'âge de prédilection est l'adulte. Les formes localisées sont très rares (si tant est qu'elles existent). L'atteinte ganglionnaire est précocement disséminée, l'atteinte de la moelle osseuse très fréquente. L'évolution est souvent lente dans les formes peu tumorales, compatible avec une abstention thérapeutique prolongée. Seules les formes tumorales requièrent un traitement. Avec le temps se dessine fréquemment une progression vers un lymphome de plus haut grade de malignité.

D / Lymphome diffus à grandes cellules :

Cette entité représente 25 à 35 % des cas. Les classes d'âge exposées à cette variété sont les adultes jeunes et vieux. Le lymphome se manifeste par une atteinte ganglionnaire isolée ou d'extension variable, parfois extraganglionnaire : tube digestif, oropharynx, peau, poumons, os. Tous les organes peuvent être atteints. L'atteinte de la moelle osseuse est rare. Il s'agit d'une forme particulièrement sensible à la chimiothérapie. Une guérison est possible dans plus de la moitié des cas.

E / Lymphome de manteau :

Cette entité représente 2 à 6 % des cas. La prolifération est ainsi nommée car elle concerne des cellules issues de la zone du manteau des follicules ganglionnaires. Cette zone est constituée de cellules lymphoïdes B ayant des caractéristiques d'autoréactivité immunologique, et coexprimant un antigène T appelé CD5. Ce sont des cellules B co-exprimant CD19/CD5 mais pas CD23 (à la différence des cellules de la leucémie lymphoïde chronique).

La particularité de cette variété tient à l'existence d'une translocation t(11;14)(q13;q32). Elle implique l'oncogène bcl-1 (11q13) et le gène codant pour la région constante des chaînes lourdes des immunoglobulines (14q23). Le produit du gène bcl1, stimulé par cette translocation, exerce une régulation positive sur l'entrée en cycle mitotique par l'intermédiaire d'une activation de la cycline D1.

L'atteinte médullaire est pratiquement constante, une lymphocytose sanguine fréquente. Cette présentation risque d'être confondue avec une leucémie lymphoïde chronique.

Le tractus digestif est le siège de lésions tumorales dans 15 à 20 % des cas. Le pronostic est plus sombre que celui des autres lymphomes de faible grade : aucun traitement ne donne de réponse durable chez ces patients.

F / Lymphomes lymphoblastiques :

Cette entité représente 1 à 4 % des cas. Leur aspect cellulaire et leur potentiel évolutif les rapprochent des leucémies aiguës lymphoblastiques. Ils affectent les jeunes adultes. La présentation clinique habituelle est médiastinale, par une masse volumineuse et parfois isolée, mais rapidement associée à une atteinte de la moelle osseuse et des méninges.

G / Lymphomes T périphériques :

Ces entités représentent 15 % des cas.

- 1- Lymphomes T de type lymphadénite angio-immunoblastique : Le diagnostic de ce groupe de lymphome est l'un des plus difficiles, l'aspect morphologique est celui d'un ganglion remanié de façon diffuse, hypervascularisé et l'aspect cytologique polymorphe. Cet aspect est proche de celui d'une hyperplasie atypique pouvant accompagner une pathologie « dysimmunitaire ». Ce diagnostic impose des techniques complémentaires immunophénotypiques mettant en évidence une population majoritaire de nature T monoclonale caractérisée par le réarrangement des chaînes bêta et gamma du récepteur T. L'expression clinique de cette variété de lymphome est splénique, ganglionnaire. Elle s'enrichit parallèlement de manifestations cutanées (rash morbilliforme), de fièvre, de diverses manifestations dysimmunitaires, dont une hypergammaglobulinémie polyclonale, une anémie hémolytique auto-immune. Le pronostic est le traitement sont plutôt ceux d'une forme de haut grade de malignité.

- 2- Lymphomes T angiocentriques : Il s'agit de cellules lymphoïdes T généralement CD4, angiodesstructrices, infiltrant les parois vasculaires et associées à des zones de nécrose.

L'expression clinique de ces affections est très polymorphe : les formes localisées au massif facial ou au rhino-pharynx correspondent à ce qui avait été décrit sous le

terme granulome malin centrofacial, lymphome nasopharyngien, ... etc. Elles ont longtemps prêté à confusion, avec les localisations ORL de la maladie de Wegener. En réalité, la preuve d'une prolifération monoclonale T a pu être apportée par l'étude génomique du récepteur T de ces cellules. L'intégration et l'expression du génome du virus Epstein-Barr y ont été retrouvées dans la quasi-totalité des cas étudiés à ce jour. L'évolution est souvent dominée par la destruction et la nécrose locale, rebelle aux traitements radio ou chimiothérapeutiques. Le pronostic est mauvais.

La granulomatose lymphomatoïde (maladie de Liébon) est plus volontiers localisée au parenchyme pulmonaire (images micro ou surtout macronoculaires en « pseudo-lâcher de ballons ») mais aussi à la peau, aux reins, au système nerveux. Le pronostic et le traitement sont proches d'un lymphome de haut grade de malignité.

H / Lymphomes à grandes cellules anaplasiques :

Il s'agit d'une prolifération de grandes cellules proches des cellules de Sternberg possédant aussi des marqueurs d'activation, en particulier CD30. Toutefois des différences immunophénotypiques et surtout cytogénétiques (translocation 2;5) permettent le diagnostic différentiel entre ces deux types de proliférations. Le pronostic de ces lymphomes est de malignité intermédiaire : forte chimiosensibilité, mais risque important de rechutes.

I / Lymphomes et immunodépression :

Les lymphomes observés après transplantation d'organe et/ou immunodépression chronique sont en relation avec une infection par le virus d'Esptein-Barr. Le traitement en est difficile et commence par une réduction de l'immunosuppression. De même, le lymphome du sujet infecté par le virus de l'immunodépression humaine (VIH) est de pronostic grave. Sa fréquence est en nette augmentation et toutes les populations à risque sont également touchées. Le taux de CD4 est souvent très bas lors du diagnostic. Le lymphome de Burkitt et le lymphome à grandes cellules de type B sont les types histologiques habituels. L'atteinte extraganglionnaire est fréquente. Une forme développée dans les séreuses a été récemment décrite, associée à un virus herpès HHV-8.

Nodulaire et/ou diffus
Lymphocytaire bien différencié
Lymphocytaire peu différencié
Mixte (lymphocytaire et histiocytaire)
Histiocytaire
Indifférencié

Tableau IV.1: classification de Rappaport des lymphomes non hodgkiniens (1966)

Faible malignité	lymphocytaire	<ul style="list-style-type: none"> • Leucémie lymphoïde chronique B • Leucémie lymphoïde chronique T • Leucémie à tricholeucocytes • Mycosis fongoïde et syndrome de Sézary • Lymphome malin des zones T
	Lymphoplasmocytaire, (immunocytome)	<ul style="list-style-type: none"> • Lymphoplasmocytaire • Lymphoplasmocytoïde • Polymorphe
	Plasmocytaire (plasmocytome)	
	Centrocytique	<ul style="list-style-type: none"> • à petites cellules • à grandes cellules
	Centroblasto- centrocytique	<ul style="list-style-type: none"> • folliculaire ; folliculaire et diffus ; + sclérose • à petites cellules • à grandes cellules
Malignité élevée	centroblastique	<ul style="list-style-type: none"> • monomorphe • polymorphe
	lymphoblastique	<ul style="list-style-type: none"> • lymphoblastique B : <ul style="list-style-type: none"> - type Burkitt - autre • lymphoblastique T : <ul style="list-style-type: none"> - à noyaux convolutés - à noyaux non convolutés • non classé
	Immunoblastique	<ul style="list-style-type: none"> • avec ou sans différenciation plasmocytaire

Tableau IV.2: Classification de Kiel-lennert des lymphomes non hodgkiniens (1978)

Faible malignité	A petits lymphocytes	<ul style="list-style-type: none"> • leucémie lymphoïde chronique • lymphoplasmocytoïde
	B folliculaire à petites cellules	<ul style="list-style-type: none"> ± zones diffuses ± fibrose
	C folliculaires mixte, à petites et grandes cellules	<ul style="list-style-type: none"> ± zones diffuses ± fibrose
Malignité Intermédiaire	D folliculaire à grandes cellules	<ul style="list-style-type: none"> ± zones diffuses ± fibrose
	E diffus à petites cellules clivées	<ul style="list-style-type: none"> ± fibrose
	F diffus mixte, à petites et grandes cellules	<ul style="list-style-type: none"> ± fibrose ± composante épithélioïde
	G diffus à grandes cellules clivées ou non clivées	<ul style="list-style-type: none"> ± fibrose
Malignité élevée	H grandes cellules immunoblastiques	<ul style="list-style-type: none"> • plasmocytoïde • cellules claires • polymorphe • composante épithélioïde
	I lymphoblastique	<ul style="list-style-type: none"> • à noyaux convolutés • à noyaux non convolutés
	J à petites cellules non clivées : <ul style="list-style-type: none"> • Burkitt • Type Burkitt 	<ul style="list-style-type: none"> ± fibrose

Divers	Composite Mycosis fongoïde Histiocytaire Plasmocytome extra- médullaire inclassable autres	
---------------	--	--

Tableau IV.3: Formulation internationale à usage clinique (1981)

	B	T
Faible malignité	<i>Lymphocytaire.</i> Leucémie lymphoïde chronique Leucémie prolymphocytaire Leucémie à tricholeucocytes	<i>Lymphocytaire.</i> Leucémie lymphoïde chronique. Leucémie prolymphocytaire Mycosis fongoïde, forme à petites cellules Cérébriforme, syndrome de Sézary
	Lymphoplasmocytaire (-cytoïde)(immunocytome)	Lympho-épithélioïde (lymphome de Lennert)
	Plasmocytaire	Angio-immunoblastique
	Centroblasto-centrocytique <ul style="list-style-type: none"> • folliculaire + diffus • diffus 	Lymphome des zones T
	Centrocytique	Pléomorphe à petites cellules (HTLV1+)

Haute malignité	Centroblastique	Pléoporphe à cellules moyennes et grandes (HTLV1+)
	Immunoblastique	Immunoblastique (HTLV1+)
	Anaplasique à grandes cellules (Ki-1+)	Anaplasique à grandes Cellules (Ki-1+)
	Lymphome de Burkitt	
	Lymphoblastique	Lymphoblastique
Formes rares		

Tableau IV.4: Version actualisée de la classification de Kiel lymphomes non hodgkiniens (1988)

Tableau IV.5 : Classification simplifiée REAL et équivalente WF

	WF	REAL	Anomalie Cytogénétique
Infiltration diffuse de petits lymphocytes B	(A) lymphome à petits lymphocytes	Lymphome à petits lymphocytes	Trisomie 12
Infiltration diffuse de cellules lymphoplasmocytaires		Lymphome lymphoplasmocytaire	Trisomie 12
Cellule lymphoïde à noyau irrégulier	Lymphome nodulaire (B) ou diffuse (E)	Lymphome du manteau	t(11 ;14)
Centrocytes et centroblastes	Lymphome folliculaire à petites cellules (B), mixte (C) ou à grande cellules (D)	Lymphome centofolliculaire à petites cellules, mixte ou à grande cellules	t(14 ;18)
Grandes cellules lymphoïdes	Lymphome diffus à grandes cellules clivées ou non clivées (G) ou immuno blastique (H)	Lymphome diffus à grandes cellules B	
Diffus à petites cellules non clivées	Type Burkitt	Lymphome de Burkitt	t(8 ;14),t(2 ;8) ou t(8 ;22)
Grandes cellules à noyau irrégulier	Lymphome anaplasique	Lymphome anaplasique à grandes cellules CD30+	t(2 ;5)

V / BILAN D'EXTENSION D'UN LMNH :

Une fois le diagnostic histologique d'un LMNH à partir d'une biopsie tissulaire établie, il est indispensable de faire un bilan dit « d'extension ». En effet, cela permet, par l'inventaire des localisations associées :

- d'apprécier l'extension de la maladie en fonction de laquelle se décide en partie le traitement ;
- rechercher des localisations qui ont une importance pronostique, comme la moelle osseuse, ou demandent des traitements particuliers, comme le système nerveux central ;
- estimer la masse tumorale, qui dépend de l'extension de la maladie et de la taille des atteintes ganglionnaires ou extraganglionnaires les plus manifestes ;
- permet de classer les LMNH en quatre stades, selon la classification d'ANN ARBOR tableau IV.1 .

Le bilan d'extension doit comprendre :

- l'examen clinique complet à la recherche d'adénopathies dans toutes les aires ganglionnaires majeures(cervicales ;axillaires ;inguinales)et dans les aires « accessoires »(épitrochléenne,occipitale,poplitée) ;ainsi de splénomégalie qui seront mesurées.
- l'examen clinique de l'anneau de WALDEYER doit être complété par une radiographie ou une tomodensitométrie du cavum ; la biopsie n'est indispensable que s'il existe une anomalie radiographique.
- recherche des signes généraux comme l'amaigrissement à plus de 10% du poids du corps au cours des 6 derniers mois, la fièvre(significative si dépassant 38°C pendant au moins 15 jours, sans infection documentée), les sueurs nocturnes.
- un scanner thoracoabdominale à la recherche d'adénopathies profondes sus et/ou sous diaphragmatiques et/ou d'atteintes de certains organes tels que le foie ou la rate.
- biopsie ostéomédullaire.
- bilan hépatique dont la perturbation inciterait à rechercher une localisation hépatique par biopsie.
- une fonction rénale surtout nécessaire pour le bilan préthérapeutique.
- une ponction lombaire systématique en cas de lymphome de grade intermédiaire ou de haut grade de malignité à la recherche d'une infiltration neuroméningée.

Outre ce bilan d'extension, certains examens doivent être systématiquement pratiqués :

- sérologie du VIH.
- taux sérique de LDH et beta-2-microglobulinémie.

- calcémie et phosphorémie.
- hémogramme complet avec formule leucocytaire.

L'existence d'une altération de l'état général appréciée par l'échelle proposée par le Eastern oncology group (ECOG) tableau IV.2 , ou par l'échelle de Karnofski tableau IV.3 .

STADE	DEFINITION
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire(I) ou d'une seule localisation ou territoire extraganglionnaire(IE)
II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus de même cote du diaphragme(II), éventuellement associée à une atteinte extraganglionnaire de continuité(IIE) ;
III	Atteintes ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme(III) ; accompagnées éventuellement d'une atteinte splénique(IIIS) ou d'une atteinte extraganglionnaire localisée(IIIE) éventuellement associée à une atteinte splénique (IIISE)
IV	Atteintes disséminées d'une ou plusieurs localisations extraganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire.

Tableau V.1 : CLASSIFICATION D'ANN ARBOR

L'absence ou la présence de fièvre (au moins 38°C pendant 15 jours consécutifs sans infection documentée), de sueurs nocturnes ou d'une perte de poids d'au moins 10 pour 100 du poids au cours des 6 mois précédents sont indiquées respectivement par lettre suffixe A ou B.

STADE	DEFINITION
0	Absence de symptômes.
1	Sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale.
2	Sujet alité moins de 50 pour 100 de la journée.
3	Sujet alité plus de 50 pour 100 de la journée.
4	Sujet alité en permanence, nécessitant une aide pour les gestes quotidiens.

Tableau V.2: ECHELLE D'ACTIVITE DE L' EASTERN COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP (ECOG)

DEGRE D'ACTIVITE	SCORE	DESCRIPTION
Activité normale	10	Sujet normal, ne se plaignant d'aucun symptôme
	9	Sujet présentant des symptômes ou des signes d'une affection n'empêchant pas une activité normale
	8	Activité normale mais pénible ; les symptômes et les signes de l'affection sont plus manifestes
Capable d'assurer les gestes de la vie quotidienne	7	Capable d'assurer les gestes de la vie quotidienne mais incapable de travailler ou d'assurer d'autres activités normales
	6	A besoin occasionnellement d'une aide pour certains gestes de la vie courante
	5	A besoin d'une aide beaucoup plus fréquente ainsi que de soins médicaux ; peut assurer cependant les gestes de la vie quotidienne.
Invalide	4	Sujet alité ayant besoin de soins et d'aides constants
	3	Sujet alité et devant être hospitalisé sans menace mortelle imminente
	2	Sujet grabataire ; traitement symptomatique en milieu hospitalier indispensable
	1	Mort imminente
	0	Décès

Tableau V.3 : ECHELLE D'ACTIVITE SELON KARNOFSKY

NB : Dans les LMNH, il est possible d'observer des blastes circulant ; ce sont les lymphomes leucémisés dans lesquels, le siège initial de la pathologie est ganglionnaire et l'infiltration médullaire secondaire. Cela correspond à 2 situations cliniques, soit la leucémie aigüe vient compliquer un lymphome de haut grade et le pronostic est effroyable, soit la moelle est envahie au diagnostic mais la masse tumorale ganglionnaire est prédominante de façon arbitraire mais correspond bien à la réalité clinique.

Le diagnostic de LMNH est retenue si l'infiltration médullaire est inférieure à 25%.

VI / DIAGNOSTIQUE DIFFERENTIEL :

VI . 1/ Devant polyadénopathie :

- Maladie de HODGKIN.
- Polyadénopathie réactionnelle de la mononucléose infectieuse et de la toxoplasmose.
- Sarcoïdose ganglionnaire.
- Métastases d'un carcinome indifférencié.
- Autres pathologies lymphoïdes principalement la leucémie lymphoïde chronique et la leucémie aigue lymphoblastique.

VI . 2 / Diagnostic différentiel d'une fièvre prolongée.

VII / TRAITEMENT :

Comme il a été dit précédemment, les LMNH sont des pathologies hétérogènes, et les modalités thérapeutiques dépendent d'un certain nombre de facteurs dont le principal demeure le type histologique.

Il faut alors distinguer les lymphomes indolents ou dits de faible malignité des lymphomes agressifs. Au sein de chacun de ces deux groupes, l'existence et le nombre de facteurs de mauvais pronostic peuvent influencer la décision thérapeutique.

IIV. 1 / TAITEMENT DES LMNH DE FAIBLE MALIGNITE :

Le type de traitement d'un lymphome de bas grade dépend de l'âge, du stade clinique et de l'existence des facteurs de mauvais pronostic tels que le taux élevé des LDH, l'existence d'une masse volumineuse, c'est à dire supérieure à 10 cm sur son plus grand diamètre, ou d'une altération de l'état général.

IIV. 1 .1 / LES FORMES LOCALISEES :

En dehors de tout facteur de mauvais pronostic, les stades I d' ANN ARBOR sont traités en majorité par des gestes thérapeutiques locaux (radiothérapie avec ou sans exérèse chirurgicale surtout pour les localisations ganglionnaires uniques), ou par monochimiothérapie par des agents alkylants type chlorambucil ou cyclophosphamide per os.

Les stades II sont généralement traités par monochimiothérapie, surtout chez les sujets âgés. Chez le sujet jeune (inf 60 ans), l'existence de facteurs de mauvais pronostic et notamment d'une masse dite « bulky », peut faire discuter une polychimiothérapie, voire une intensification thérapeutique par autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

IIV . 1 . 2 / LES FORMES ETENDUES :

Le traitement des lymphomes de faible grade de stades III et IV d'ANN ARBOR est en pleine évolution.

Une monochimiothérapie peut être envisagée donnant une espérance de survie de 10 à 20 ans. Dans ce cas, le traitement est discontinu, mais la maladie évolue par poussées et entraîne souvent le décès dans un tableau de LMNH réfractaire. Chez le sujet jeune et en cas d'existence de facteurs de mauvais pronostic, des traitements agressifs sont de plus en plus discutés. Il s'agit de polychimiothérapie à base d'anthracyclines (CHOP), qui donne un taux de rémission complète élevée, mais malheureusement transitoire. Dans ce cas, les rechutes peuvent s'accompagner de chimiorésistance ou de transformation en lymphomes plus agressifs. Mais par ailleurs, les rémissions complètes obtenues permettent de proposer des traitements intensifs par greffe autologue ou allogénique dont les résultats à long terme, compte tenu de la lente évolution de ce type de LMNH, ne sont pas connus.

De même, l'introduction des traitements immunomodulateurs type interféron alpha, seuls ou en association avec la chimiothérapie, a été tentée dans plusieurs essais. D'après les résultats du protocole du groupe français Gelf (groupe d'étude des lymphomes folliculaires), l'utilisation de l'interféron alpha en plus de la chimiothérapie augmente la survie des lymphomes folliculaires de mauvais pronostic. En ce qui concerne l'indication de l'intensification thérapeutique par l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques, le problème reste celui de la contamination du greffon par les cellules lymphomateuses, qui semble être une cause de rechute, et les auteurs s'appliquent à la mise au point de techniques de purge du greffon avant réinjection.

VII . 2 / TRAITEMENT DES LMNH AGRESSIFS OU DE HAUT GRADE DE MALIGNITE :

Un lymphome agressif est en général traité par polychimiothérapie, sauf dans de rares cas de stade I, sans aucun signe d'évolutivité, avec un bilan d'extension totalement négatif où certains auteurs ont pu préférer une irradiation localisée.

La chimiothérapie de préférence reste actuellement le CHOP qui comporte une association de cyclophosphamide, d'arabine, d'ondécine et de prednisone. Ce type de traitement permet l'obtention d'une rémission complète dans environ 70% des cas, mais une survie prolongée de plus de 5 ans sans rechute de 30%. Ces chiffres doivent être modulés par l'existence ou non de facteurs de mauvais pronostic et leur nombre.

Par ailleurs, on peut discuter une radiothérapie de réduction tumorale sur certaines zones de forte masse tumorale avant ou en complément de la polychimiothérapie.

D'autres chimiothérapies que le CHOP ont été utilisées dans le traitement des LMNH agressifs. Le principe en était soit une augmentation du nombre de drogues, soit une augmentation des doses (effet dose). Aucun des schémas thérapeutiques n'a montré dans des études multicentriques, sa supériorité par rapport au CHOP. En revanche, la toxicité hématologique et extrahématologique (digestive, pulmonaire, rénale, cutanée) a été plus importante, et l'introduction des facteurs de croissance granuleux (G-CSF , GM-CSF), apporte peu de bénéfice quant à la tolérance ou l'efficacité de ces traitements.

Le pronostic des lymphomes en rechute mais sensibles au traitement semble nettement amélioré par les nouvelles modalités d'intensification thérapeutique, avec chimiothérapie à fortes doses, suivie d'une autogreffe de moelle ou de cellules souches périphériques. L'indication de ces mêmes traitements en première intention dans les lymphomes agressifs du sujet de moins de 60 ans, avec plus de deux facteurs de mauvais pronostic selon l'index international, n'est, en revanche, pas encore établie. Les résultats des différentes études sont discordants, mais le sentiment général est que l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre de protocoles adaptés devait apporter un bénéfice chez les patients.

Enfin, l'allogreffe de moelle a été entreprise chez certains malades jeunes ayant un LMNH très agressif et un donneur intrafamilial, mais la mortalité par cause toxique reste trop importante dans ce genre de procédé dont ne bénéficierait population hautement sélectionnée.

L'immunothérapie autre que l'interféron alpha (anticorps monoclonaux anti-CD20) est actuellement en cours d'étude dans les LMNH aussi bien de faible que de haut grade, mais les résultats restent encore préliminaires, bien que les lymphomes soient les cancers les plus facilement accessibles à ce type de thérapeutique.

IIV . 3 / PROTOCOLES UTILISES AU SERVICE D'HEMATOLOGIE DU CHUTlemcen :

Voir tableau suivant :

LMNH	Voie	Dose mg/m ²	Jours	Rythme
CVP (COP) Cyclophosphamide Vincristine Prednisone	PO IV PO	400 1.4 100	1,2,3,4,5 1 1,2,3,4,5	21 jours
CVP (LNH) Cyclophosphamide Véhem Predisone	IV IV PO	750 75 40	1 1 1,2,3	21 jours
COPP Cyclophosphamide Vincristine Procarbazine Prednisone	IV IV PO PO	600 1.4 100 40	1,8 1,8 1 à 10 1 à 14	28 jours
CHOP Cyclophosphamide Doxorubeine Vincristine Prednisone	IV IV IV PO	750 50 1.4 40	1 1 1 1,2,3,4,5	14 à 21 jours
BACOP Bléomycine Doxorubicine Cyclophosphamide Vincristine Prednisone	IV IV IV IV PO	5 25 650 1.4 60	15,21 1,8 1,8 1,8 15 à 28	28 jours
ProMACE-MOPP Prednisone Méthotrexane Acide folinique Doxorubicine Cyclophosphamide Etoposide	PO IV IV IV IV IV	60 1500 50 25 650 120	1 à 14 14 /6h * 5 1,8 1,8 1,8	28 jours
m-BACOD Méthotrexate Acide folinique Bléomycine Doxorubicine Cyclophosphamide Vincristine Dexaméthasone	IV PO IV IV IV IV PO	200 10 4 45 600 1 6	1,8 /6H * 13 1 1 1 1 1,2,3,4,5	21 jours

Tableau IIV.1 :

VIII / PRONOSTIC :

Le premier élément pronostique est obtenu par la classification histologique qui permet d'identifier les lymphomes dits « agressifs » correspondants aux grade intermédiaire et haut grade de malignité de la formulation internationale de travail à usage clinique. Il faut noter cependant qu'un lymphome dit de « faible grade de malignité » n'est pas toujours de bon pronostic, et qu'il faut compléter pour cela les données histologiques par d'autres données biologiques et cliniques.

Des analyses multiparamétriques ont déterminé l'existence de quatre facteurs pronostiques indépendants :

- l'âge (inf ou sup 60 ans) ;
- le taux sérique des LDH (normal ou pas) ;
- l'existence d'une altération de l'état général (ECOG sup 2 ou KARNOFSKY inf 2) ;
- le stade clinique selon la classification d'ANN ARBOR (surtout stade IV).

Il faut savoir que la classification d'ANN ARBOR était initialement proposée pour la maladie de HODGKIN et qu'elle a de valeur pronostique moindre dans les LMNH. En effet, une proportion plus élevée de malades ayant un LMNH a d'emblée des localisations extraganglionnaires (environ 50 pour 100 dans les lymphomes agressifs et 80 pour 100 dans les lymphomes dits « indolents »), et les projets thérapeutiques sont souvent identiques pour les LMNH de stades II, III et IV.

B / ETUDE STATISTIQUE :

L'étude statistique : Etude rétrospective des LMNH de localisation ganglionnaire :

De l'examen des statistiques du service d'hématologie du CHUT, il ressort que 100 cas de LMNH ganglionnaire ont été enregistrés durant les 11 dernières années (1992 - 2003). Les cas pathologiques en question concernent l'ensemble de la wilaya de Tlemcen et quelques cas concernant Aïn-Temouchent wilaya limitrophe, située à 70 km environ du chef-lieu de la wilaya de Tlemcen.

I / REPARTITION DES CAS DE LMNH GANGLIONNAIRE RELEVES SELON LE SEXE :

La répartition s'établit comme suit :

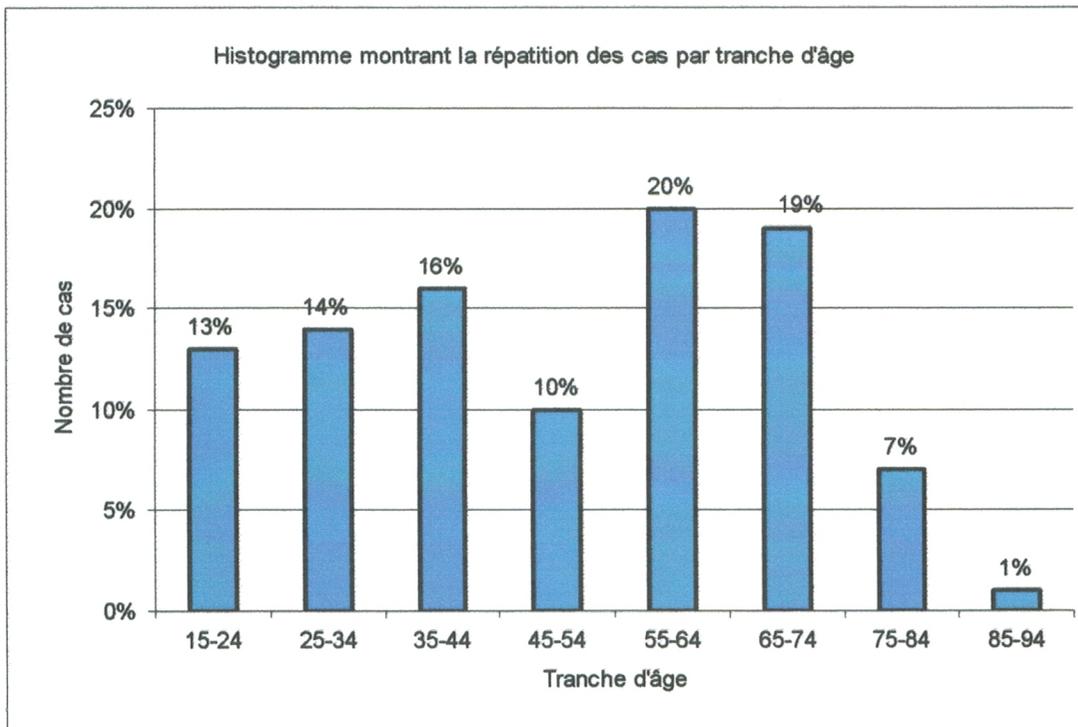
- nombre de femme : 51
- nombre d'homme : 49

Il ressort donc que les femmes sont sensiblement plus touchées que les hommes.

II / REPARTITION DES CAS DE LMNH GANGLIONNAIRE RELEVES SELON L'AGE :

Les 100 cas étudiés dont l'âge est compris entre 16 et 82 ans peuvent être répartis en classe de tranche d'âge comme suit :
(l'âge moyen est de 48 ans)

Tanche d'âge	Nombre de cas dans chaque classe	Fréquence relative dans chaque classe	Fréquence relative cumulée
[15 – 24]	13	13%	13%
[25 – 34]	14	14%	27%
[35 – 44]	16	16%	43%
[45 – 54]	10	10%	53%
[55 – 64]	20	20%	73%
[65 – 74]	19	19%	92%
[75 – 84]	7	7%	99%
[85 – 94]	1	1%	100%
Total	100 cas	100%	

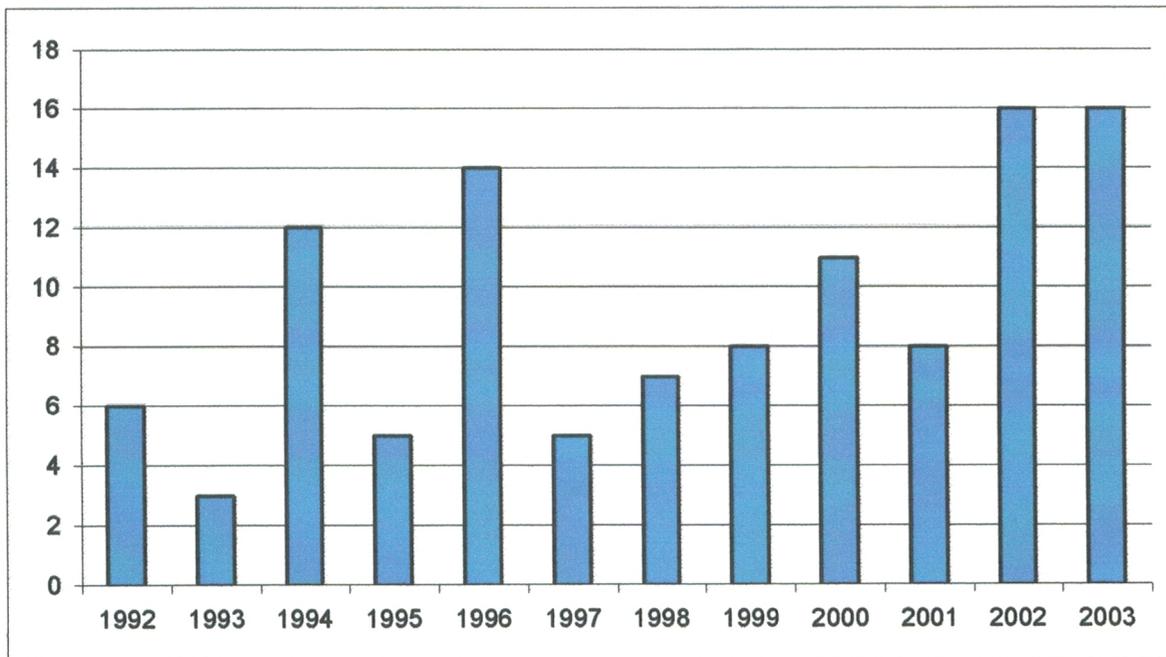


Résultat :

- On constate que cette hémopathie maligne concerne tout les adultes (toutes tranches d'âge confondues).
- La tranche d'âge la plus touchée se situe entre 55 et 64 ans.
- Par contre on remarque une diminution drastique vers l'âge de 75 ans.

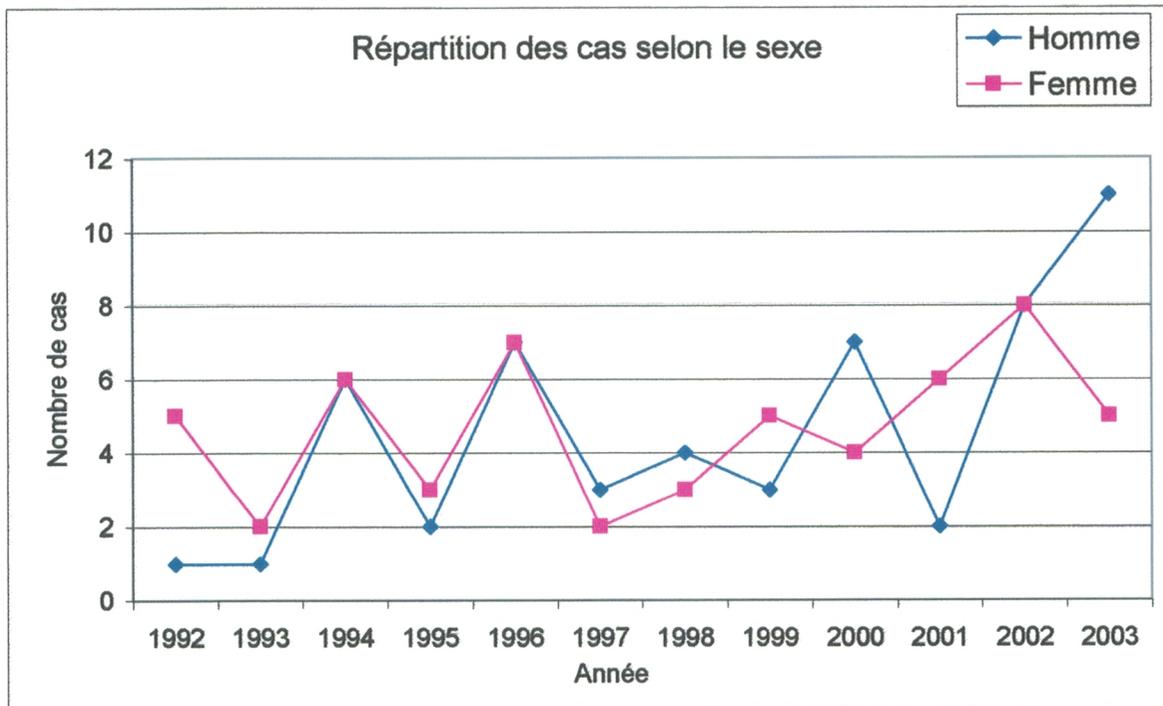
III / REPARTITION DES CAS PAR ANNEE ET PAR SEXE :

Année	Masculin	Féminin	Total	Fréquence
1992	1	5	6	6%
1993	1	2	3	3%
1994	6	6	12	12%
1995	2	3	5	5%
1996	7	7	14	14%
1997	3	2	5	5%
1998	4	3	7	7%
1999	3	5	8	8%
2000	7	4	11	11%
2001	2	6	8	8%
2002	8	8	16	16%
2003	11	5	16	16%
Total	51	49	100	100%



Résultat :

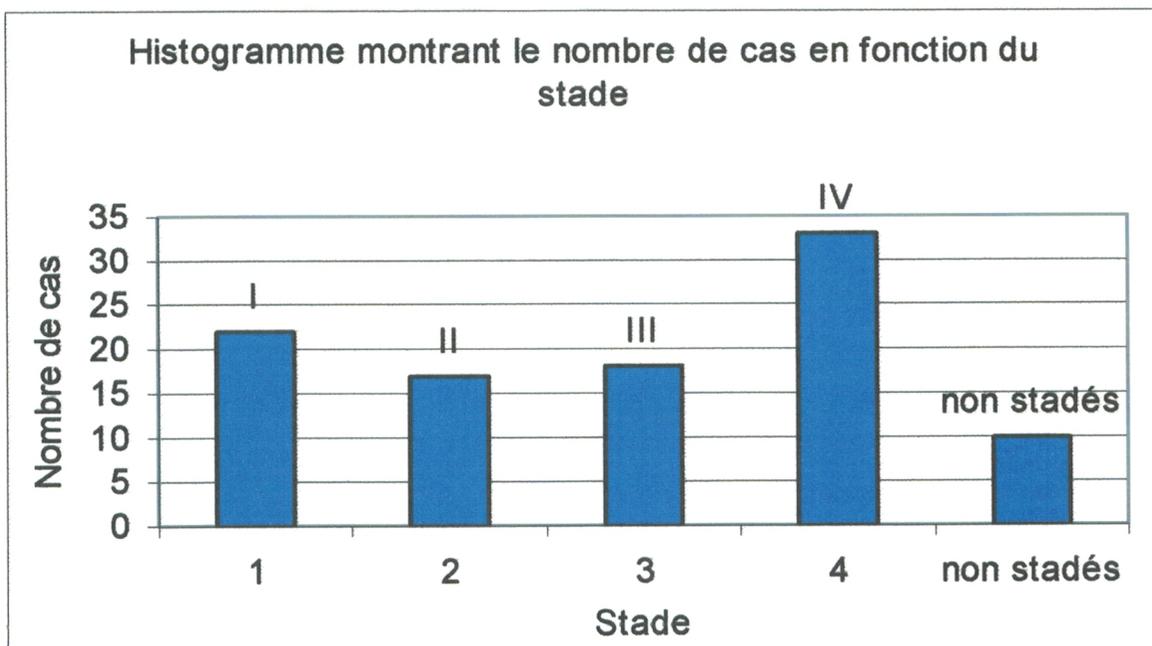
- L'incidence des LMNH varie d'une année à une autre.
- Durant les deux dernières années la fréquence des LMNH a nettement augmentée.



Résultat :

- Les femmes et les hommes sont sensiblement touchés avec la même fréquence durant la période 1992 – 2002.
- Durant la période 2002 – 2003, le nombre d’hommes atteints dépasse largement le nombre de femmes.

IV / REPARTITION DES CAS SELON LE STADE :

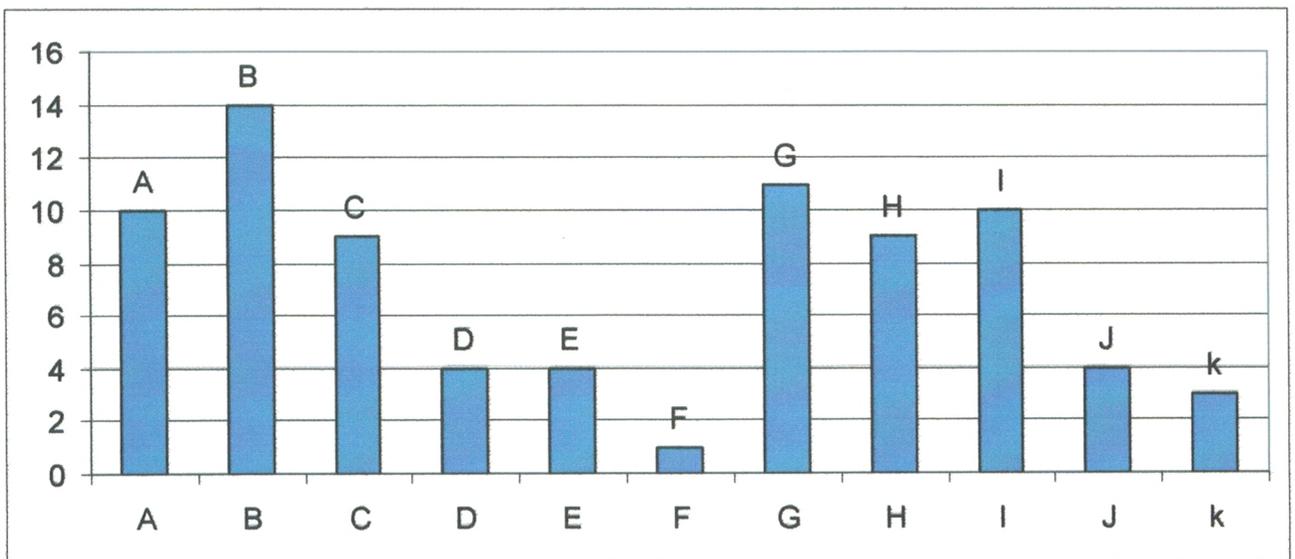


Résultat :

- De l'étude de l'histogramme, il ressort que le nombre de cas présente un maximum au stade IV, donc la plus part des LMNH son diagnostiqués au stade tardif (L'infiltration médullaire ou viscérale déjà faite).

V / REPARTITION DES CAS SELON LE TYPE HISTOLOGIQUE :

Bas grade	Nombre de cas	Haut grade	Nombre de cas	Non prévus
A centrocyte	10	G centroblastique	11	9
B centrocyte ortoblastique	14	H lymphoblastique	9	
C lymphocyte	9	I grande cellule	10	
D lymphoplasmocytique	4	T haut grade	4	
E bas grade	4	K anaplasique	3	
F intermédiaire	1			
	42		49	



IV / REPONSE AU TRAITEMENT :

Protocole	Nombre de malade	RC	RP	DC	PV	P
CHOP	64	22	8	18	15	10
CVP	24	3	1	3	13	4
TRT 28J	2			1		
COPP	1				1	1
COP	1			1		
m-BACOD	1				1	
M COPB	1				1	
Sans TRT	3					

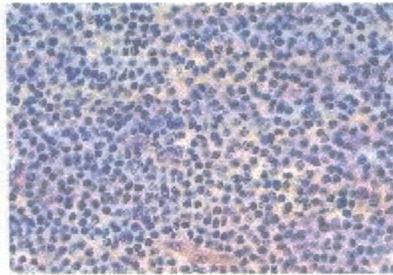
Résultat :

- On remarque que le protocole le plus utilisé et le protocole CHOP avec un taux de rémission complète à 22%.

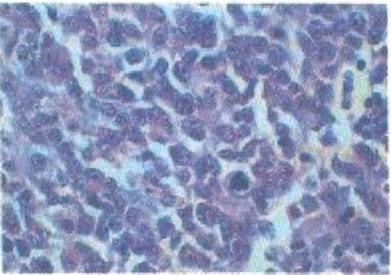
C / CONCLUSION :

Les lymphomes non hodgkinien sont des pathologies dont la fréquence augmente de nos jours. Les outils diagnostiques ont fait de grands progrès ces dernières années et cela a modifié les classifications usuelles notamment à usage clinique. Le généraliste à un rôle important pour l'orientation des malades dans un service spécialisé devant la suspicion diagnostique. Par ailleurs, la prise en charge thérapeutique des malades est effectuée de plus en plus souvent en externe, et le généraliste est d'une grande aide pour le suivi des malades pendant le traitement mais également au décours. La survie prolongée de ces patients fait que l'impact physique et psychologique de la maladie et du traitement sont des facteurs important à prendre en compte. Cela justifie une bonne collaboration entre généraliste et spécialiste et permettra une meilleure qualité de vie de ces patients.

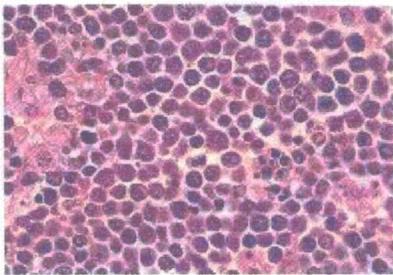
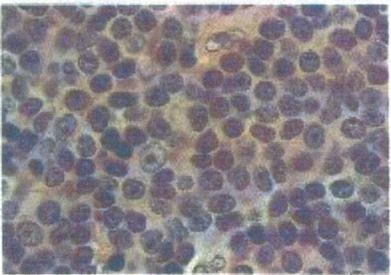
ANNEXE :



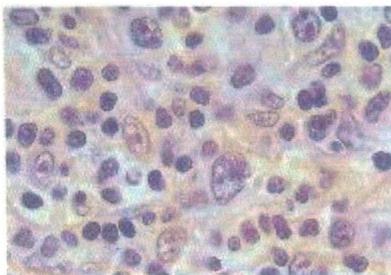
(1) Lymphome non Hogkinien folliculaire à petites cellules
(à gauche : aspect au faible grossissement ; à droite aspect au fort grossissement)



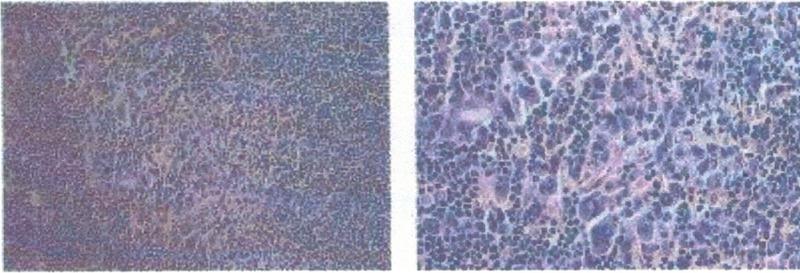
(2) Lymphome non hogkinien à grande cellules
(3) Architecture d'un lymphome non Hogjkinien soulignée par un anticorps monoclonal dirigé contre les cellules réticulaires dendritiques.



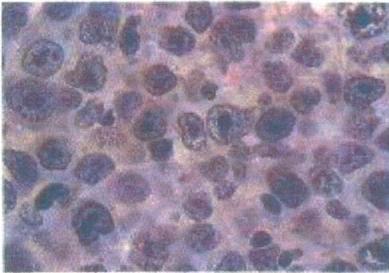
(4) Lymphome non Hogkinien diffus à petits lymphocytes (aspect au fort grossissement)
(5) Lymphome de Burkitt (aspect au fort grossissement)



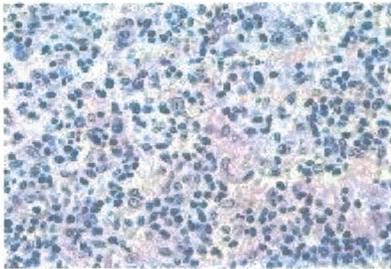
(6) Lymphome folliculaire mixte (Aspect au fort grossissement)



(7) Aspect histologique d'un lymphome anaplasique à grandes cellules
(à gauche : aspect au faible grossissement ; à droite : aspect au fort grossissement).



(8) Lymphome non Hodgkinien diffus à grandes cellules (immunoblastique).



(9) Aspect pléomorphe d'une prolifération lymphoïde T.

REFERENCE :

- 1 - Site Webmaster :** infos@meinfos.com
copyright 2000 – 2003 Viviali .
- 2 - Encyclopédie médicochirurgicale (Elsevier – Paris)**

AKOS, encyclopédie pratique de medecine, 4 – 0180, 1998 . 4P .

Lymphomes non Hodgkiniens - Editions techniques -
Encycl . Med . chir . (Paris-France), hématologie. 13016A . 1991 . 11P .
- 3 - CANCEROLOGIE GENERALE : Anatomie phathologie .**
OPU , Abdennour YAKER.
- 4 - Livre d'HEMATOLOGIE,**
Inter - MED, collection dirigée par Olivier BLETRY.
L'auteur, Michel LEPPORRIER.
Edition : Doin.
- 5 - Livre : lymphome malin non hodgkinien.**