

Les Lymphomes

(Lymphome de Hodgkin classique & Non Hodgkiniens)

**Faculté des sciences médicales
Département de médecine
Dr KACHA Fairouz -Pr M.Saidi
f.kacha@univ-batna2.dz
Année universitaire 2022/2023**

Introduction :

Le système lymphatique est constitué de vaisseaux et de tissus lymphoïdes (ganglions et autres organes).

La lymphe transporte les déchets produits par l'organisme.

Par l'intermédiaire de canaux de diamètre de plus en plus important, ce liquide tissulaire rejoint finalement la circulation sanguine.

Avant que la lymphe ne parvienne dans le sang, elle traverse au moins un ganglion lymphatique

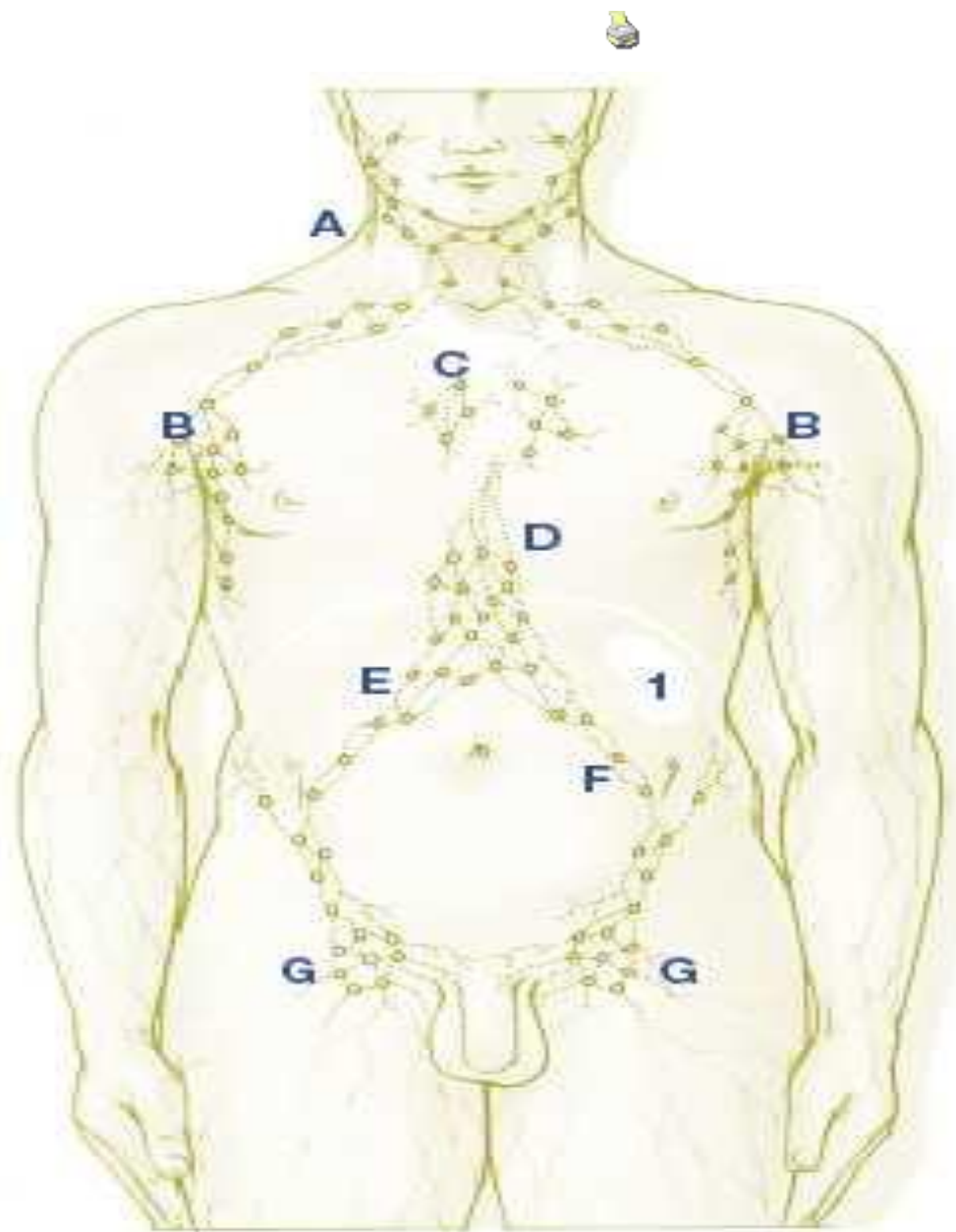
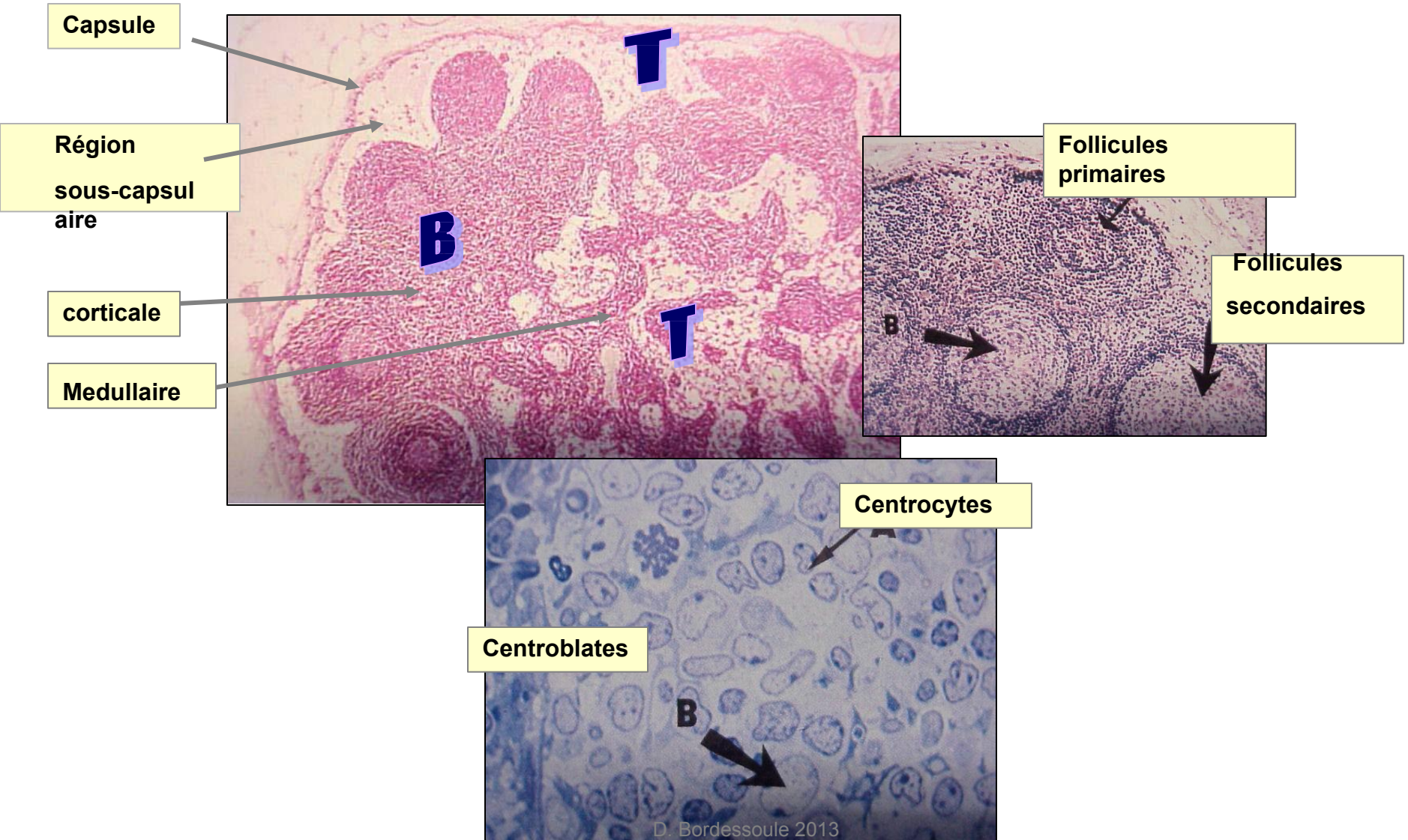


Illustration 1: Le système lymphatique

Rappel sur la structure ganglionnaire normale



le tissu lymphoïde est également présent :

- ✓ le pharynx
- ✓ les voies respiratoires
- ✓ la rate
- ✓ la paroi intestinale
- ✓ la moelle osseuse.

1-Le lymphome de Hodgkin

□ I-DEFINITION

- C'est un cancer du système lymphatique, **hémopathie maligne lymphoïde clonale**.
- **Point de départ ganglionnaire**

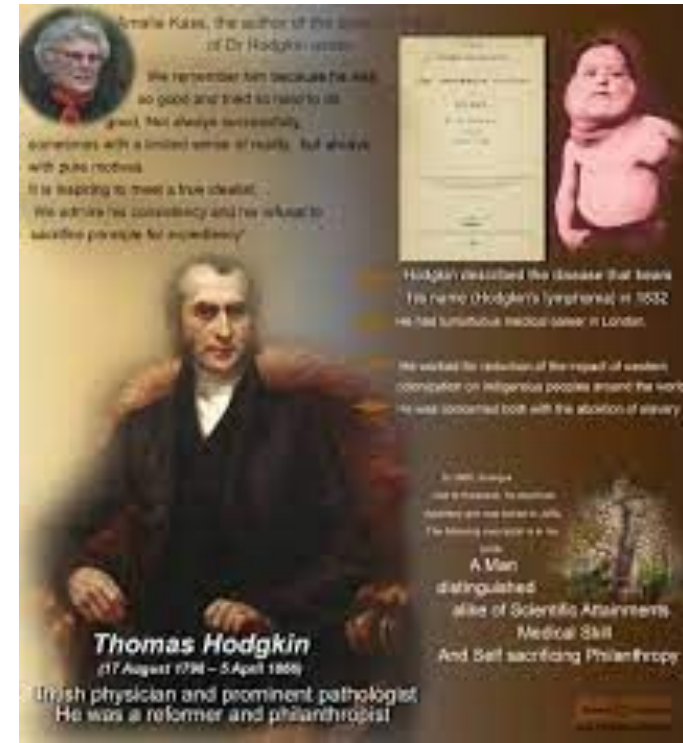
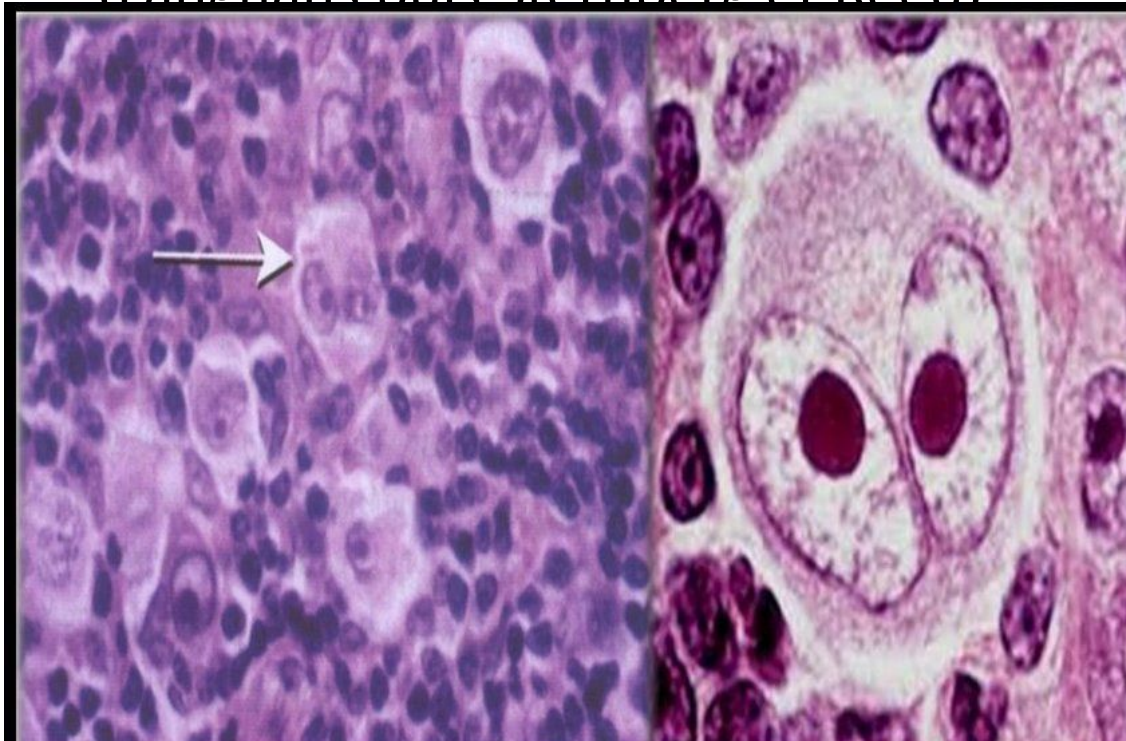
Il se distingue des autres lymphomes appelés non-hodgkiniens (LNH) par la présence:

- de grandes cellules à noyau polylobés et multinucléolés (les cellules de Sternberg ou cellules de Reed-Sternberg) à l'origine d'un bouleversement d'architecture ganglionnaire.

II-HISTORIQUE

Description en 1832 par Thomas Hodgkin qui l'a reconnu comme une atteinte primitivement ganglionnaire par opposition aux atteintes ganglionnaires secondaires aux infections ou aux cancers.

Les descriptions anatomo-pathologiques datent de 40 ans plus tard (Langhans puis Sternberg et Reed)



□ III-EPIDEMIOLOGIE

- Larges variations géographiques (0,5 à 4 pour 100 000 hbts)
- Age médian : 27 ans
- Pic pour adolescents et adultes jeunes (15 à 35 ans)
- Pic pour sujets plus âgés (> 50 ans)
- Prédominance masculine
- Quelques cas familiaux

❑ IV-Facteurs de risque associés:

Facteur infectieux

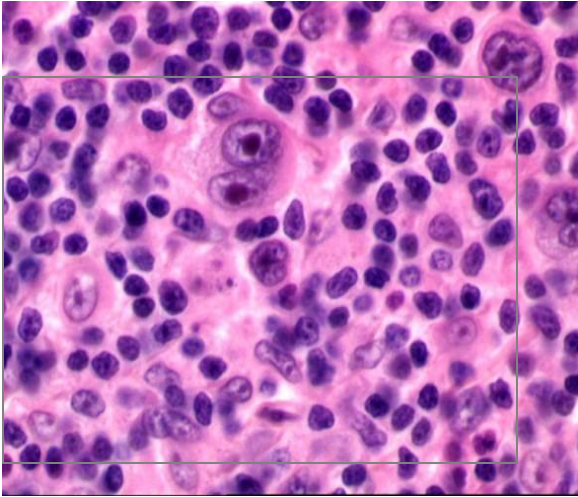
- ✓ **EBV (Virus d'Epstein-Barr)** : Des antécédents de mononucléose infectieuse augmentent le risque d'apparition de 2 à 13 fois. Le génome d'EBV est retrouvé dans 20 à 80 % des cellules de Sternberg
- ✓ **HHV-6 (Human Herpesvirus-6)** : chez des patients immunodéprimés
- ✓ **VIH (Virus de l'Immunodéficience Humaine)** : Le risque de MH est majoré de 5 à 8 fois chez les sujets positifs pour le VIH.

Facteurs environnementaux

Exposition benzène, toxiques radiations

Prédisposition génétique

Existence de cas familiaux (environ 1 % des cas)

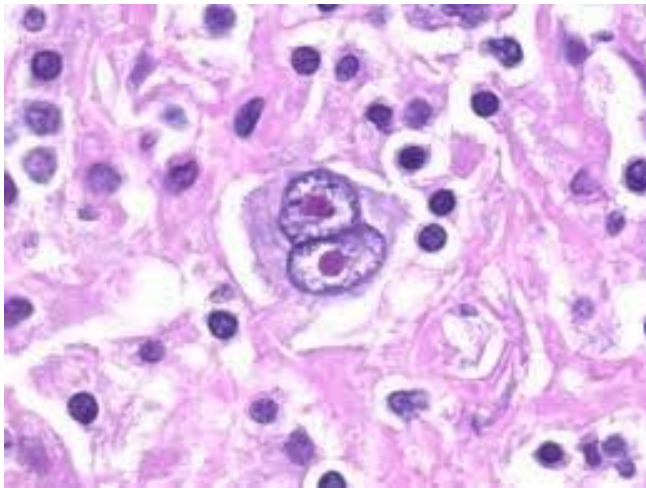


v - HISTOPATHOLOGIE

Destruction partielle ou totale de l'architecture ganglionnaire :

■ par une prolifération de cellules tumorales

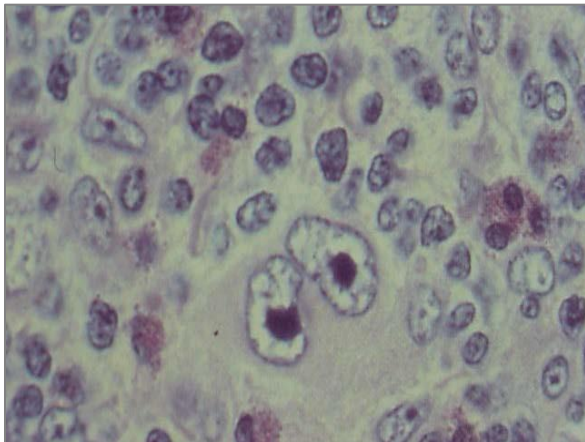
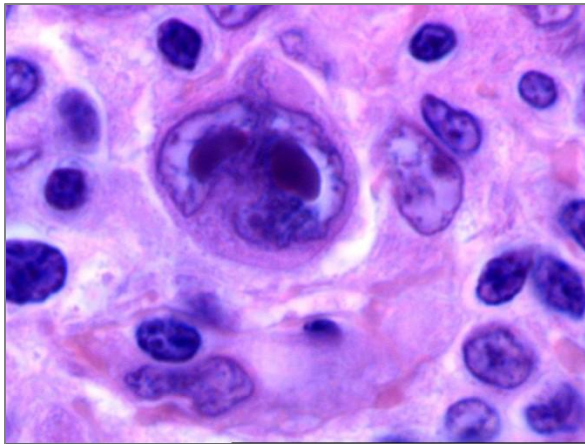
de type **Reed-Sternberg** : volumineuses cellules à noyaux irréguliers bi ou multilobés, à cytoplasme abondant avec un ou plusieurs nucléoles (CD30+) avec parfois **un aspect en miroir**: 2 lobes nucléolés se faisant face



des réactions tissulaires qui permettent de définir plusieurs types histologiques

o granulome inflammatoire avec des éosinophiles
o sclérose.

classification histologique :



Maladie de Hodgkin	Incidence
Classique	
Forme scléronodulaire (grades 1 et 2)	60-70%
Maladie de Hodgkin à cellularité mixte	20-30%
Maladie de Hodgkin riche en lymphocytes	3-5%
Maladie de Hodgkin à déplétion lymphocytaire	0,8-1%
Nodulaire à prédominance lymphocytaire	3-5%

Origine de la cellule Reed-Sternberg

□ origine B

✂ pas pathognomonique
*maladies inflammatoires (PR), MNI, carcinomes
étastatiques.*

VI-PHYSOPATHOLOGIE:

- Dissémination par voie lymphatique: initialement ganglionnaire unifocale se propage aux territoires adjacents de proche en proche suivant le sens physiologique de la lymphe
- Par ordre de fréquence, l'atteinte anatomique primitive est d'abord **intrathoracique , cervicale , inguino-crurale , lombaire ou axillaire.**
- A partir des territoires intrathoraciques ou cervicaux, l'extension se fait vers les creux sus -claviculaires et les aisselles ; à partir des territoires sous-diaphragmatiques, elle se fait vers les creux sus-claviculaires principalement gauche en respectant habituellement le médiastin. A partir d'un creux axillaire l'extension se fait vers le creux sus-claviculaire homolatéral.
- Voie hématogène à des organes non lymphoïdes (foie, os ,poumon...)
- Extension par contiguïté à partir d'une zone ganglionnaire

□ VII- Diagnostic positif:

1-Circonstances de découverte:

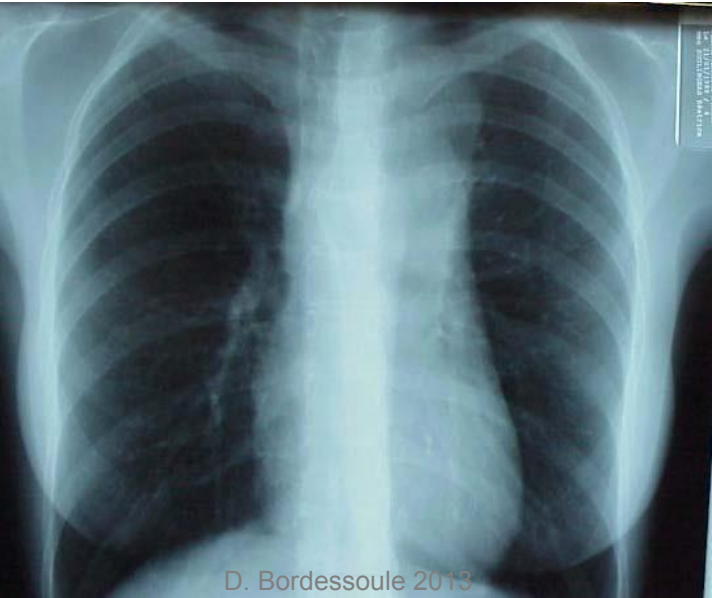
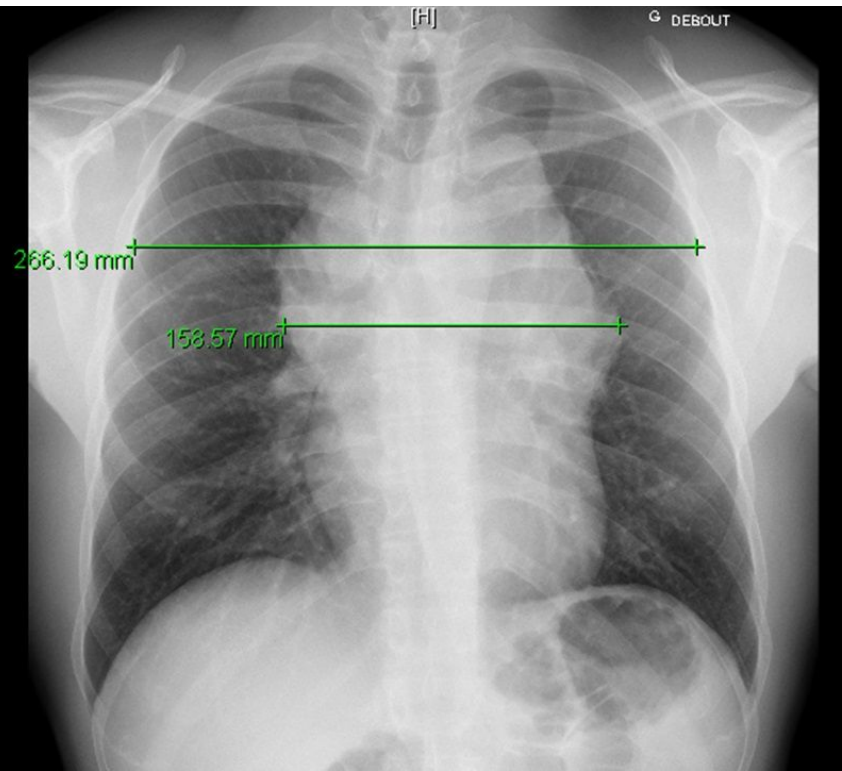
- **Adénopathie superficielle** : lors d'un examen médical systématique ou découverte par le patient lui-même.
- **Adénopathie profonde** : souvent par signes de compression, Sd Cave supérieur+++++
- **Signes généraux:**
 - **Fièvre:** surtout vespérale, quelquefois entrecoupée de quelques jours d'apyrexie, non expliquée
 - **sueurs nocturne** : **profuses, mouillant le linge, obligeant le patient à se changer**
 - **Perte de poids** (> 10 % du poids dans les 6 derniers mois)
- **Signes d'évolutivité:**
 - **Prurit** qui peut précéder les autres signes de plusieurs semaines

VII- Diagnostic positif:

2- Examen clinique:

- Les adénopathies sont plutôt fermes et peuvent être volumineuses, devenant confluentes et formant de grosses masses tumorales sans signes inflammatoires, Localisées ou disséminées, non compressive
- Survenant le plus souvent chez un adulte jeune
- Evoluant sur plusieurs mois
- Avec ou sans signes généraux

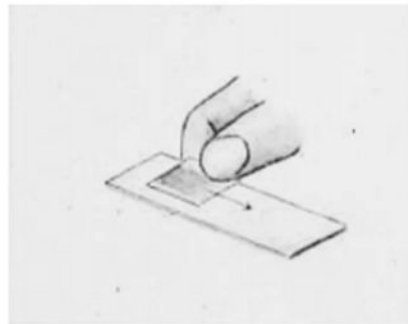
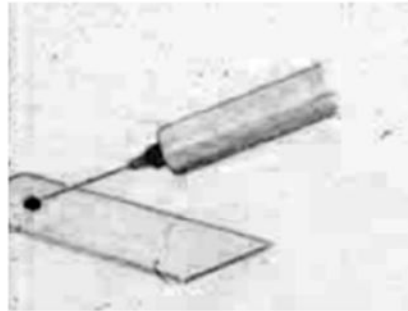




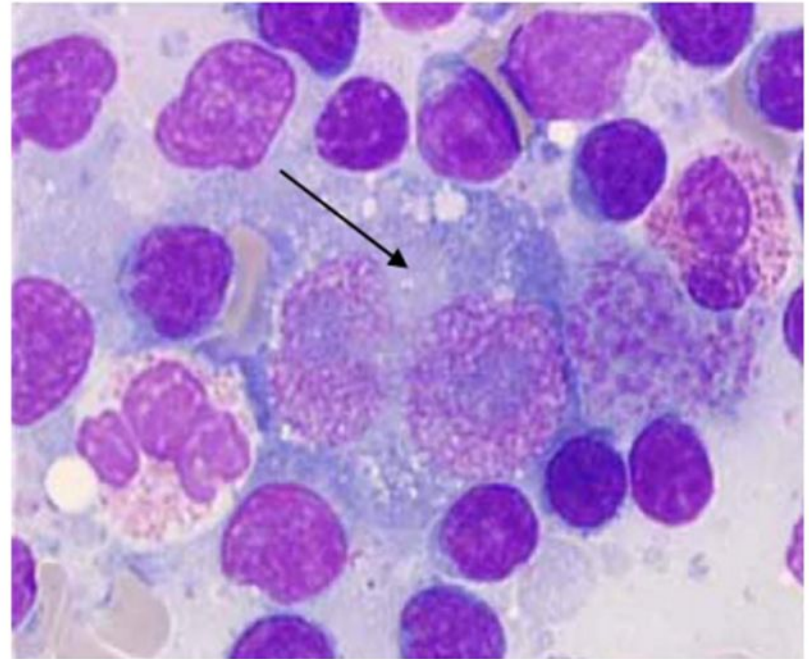
***NB: La ponction orientatrice ne remplacera jamais la biopsie
Met en évidence un aspect polymorphe avec cellules de RS.***



Ponction sans seringue



Etalement

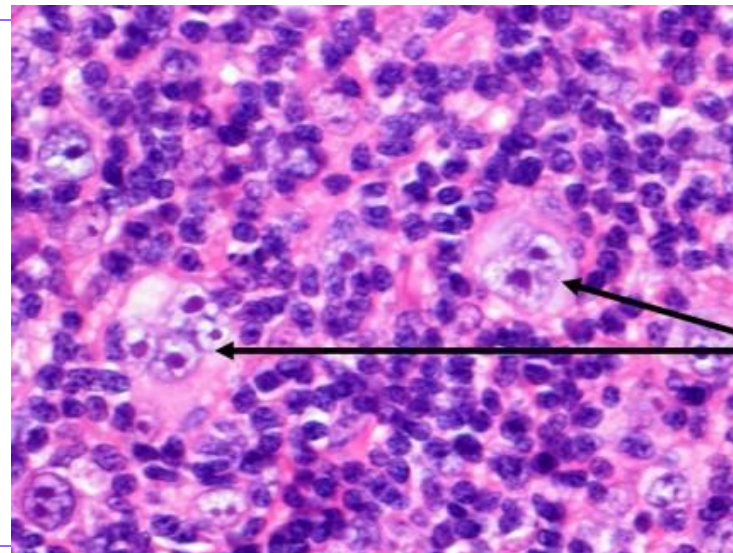
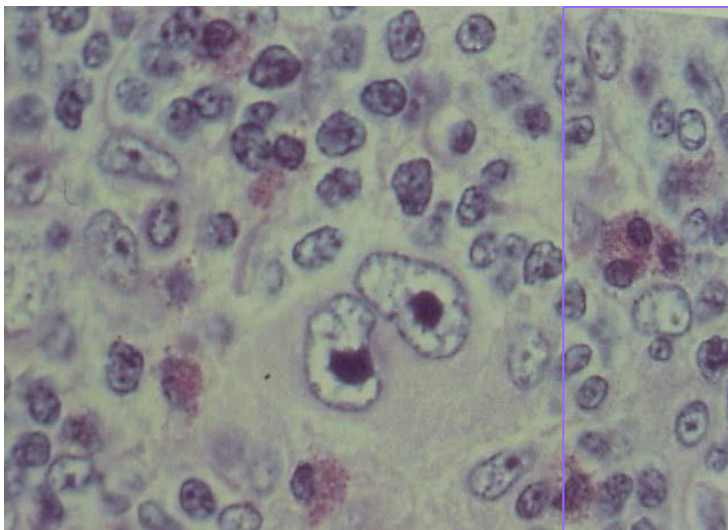


Observation en microscopie optique

□ VII- Diagnostic positif:

Le diagnostic de certitude est histologique+++

- ❖ Exérèse d' un ganglion superficiel ou profond par abord médiastinal par thoraco/ laparotomie ou la BOM



Reed-Sternberg
cells

VII- Diagnostic positif:

3-Biologie:

- *Hémogramme* : souvent possibles hyperleucocytose, anémie, hyperplaquettose, éosinophilie, lymphopénie.
- un bilan hépatique et rénal
- Albumine (dont la baisse semble être un facteur pronostic défavorable)
- *Recherche syndrome inflammatoire* (VS augmentée, hyperleucocytose, hyperplaquettose, CRP, hyperfibrinogénémie, hyper, α 2globulinémie, baisse du fer sérique
- *Dosage des LDH* dont l'augmentation, plus rare que dans les LNH, est le témoin d'une grande évolutivité.
- *Une augmentation des phosphatases alcalines* oriente si elle est importante vers une atteinte hépatique
- Sérologie HIV

VII- Diagnostic positif:

4-Imagerie

♦ L'exploration du thorax et de l'abdomen par radiographie thoracique standard et scanner thoraco-abdominal à la recherche des ADPs profondes et calcul de l'IMT

♦ TEP-scan : La Tomographie par Emission de Positons (TEP) au FDG (Fluorodésoxyglucose ^{18}F)

Est réalisée quelle que soit la présentation clinique initiale Permet de faire l'inventaire des sites initiaux atteints et de faire l'évaluation (chimio sensibilité et réponse thérapeutique)

Bilan radiologique de référence primordial, pouvant remplacer les autres explorations radiologiques



^{18}F FDG

+

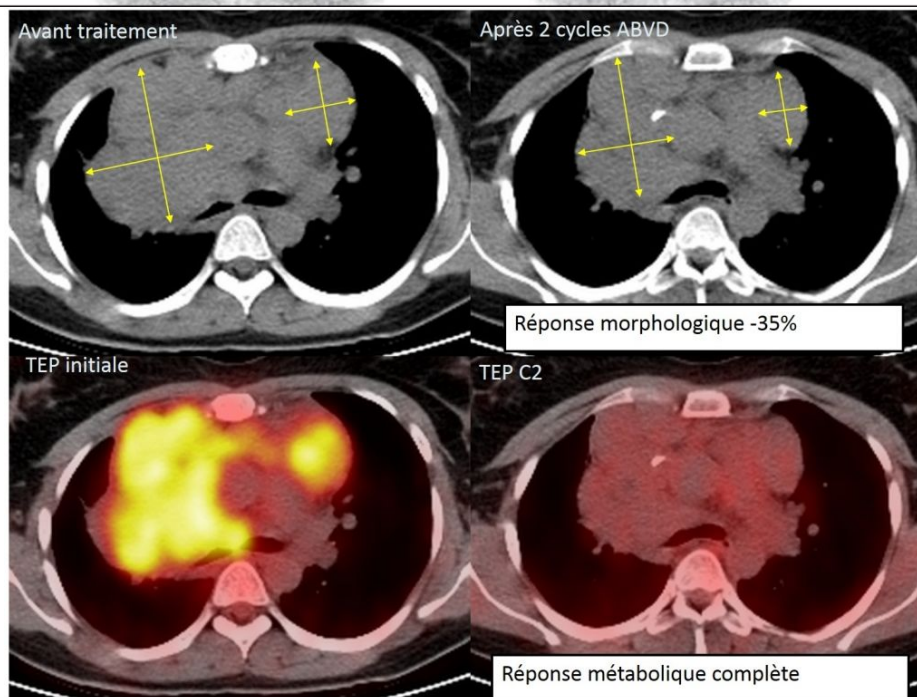
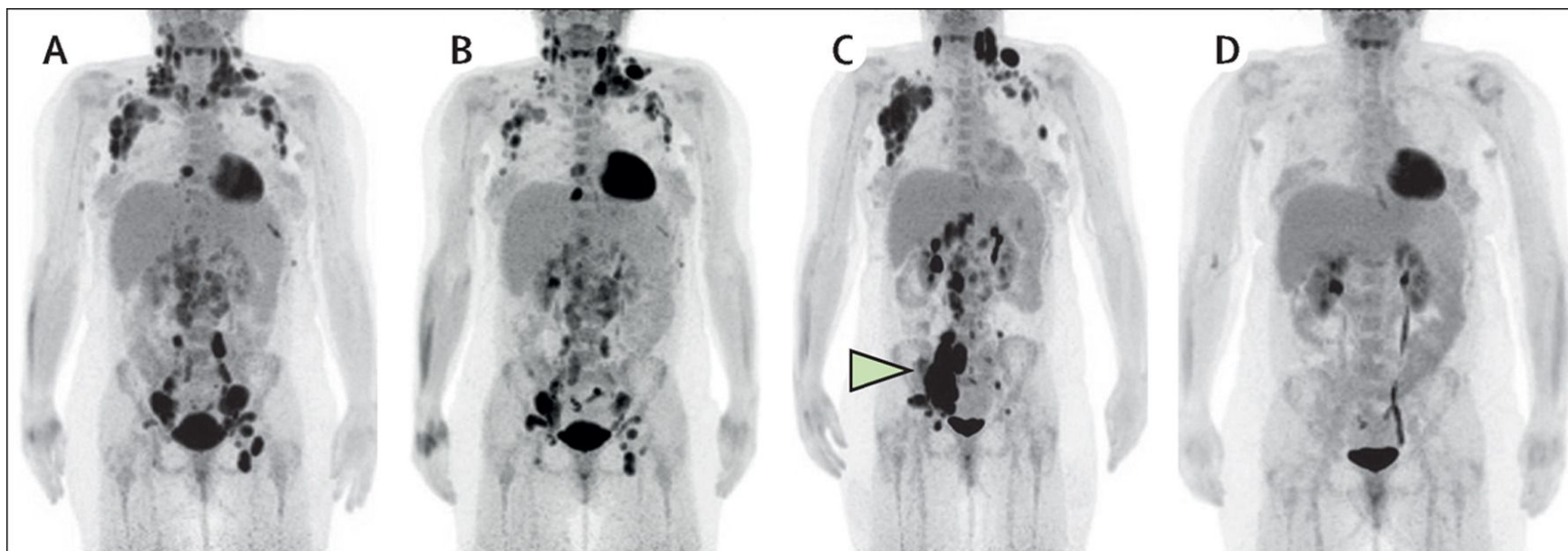


•Scanner

=



FUSION



TEP SCAN

AU TOTAL LE BILAN D'EXTENSION:

faire l'inventaire des localisations:

☐ Clinique : des territoires atteints et des singes généraux

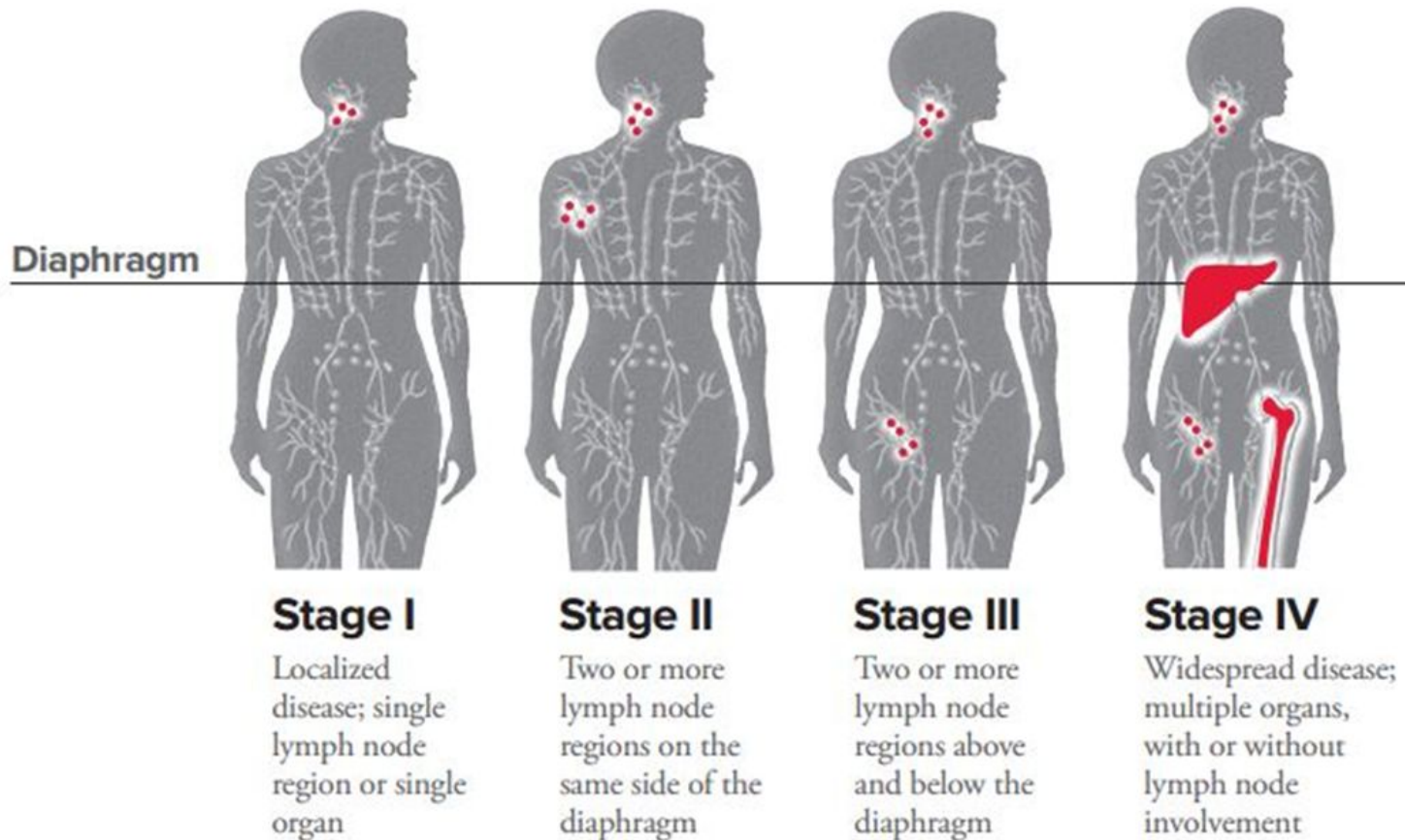
☐ biologique : pré thérapeutique et d'évolutivité

☐ Histologique :

PBO et biopsie hépatique

☐ Métabolique: TEP-SCAN au FDG

VIII-Classification Ann Arbor:



VIII-Classification Ann Arbor modifiée Cotswold:

STAGE	Description
I	Single LN or nodal group
II	2 or more nodal groups on the same side of the diaphragm
III	LN groups on both sides of the diaphragm
IV	Disseminated extranodal disease
MODIFIER	Description
B	"B" sx: Unexplained fever, wt. loss ($\geq 10\%$ of wt.) or night sweats (drenching)
A	Absence of "B" sx
X	Bulky disease (≥ 10 cm or $1/3$ of intrathoracic diameter)
E	Extranodal extension: Limited involvement of an extralymphatic organ contiguous w/a nodal site
S	Spleen involvement

IX-Les principaux facteurs pronostiques:

(EORTC) stade I - II

- Age <50 ans,
- VS <50 si A ou <30 si signes B,
- Moins de 4 aires ganglionnaires atteintes,
- Rapport médiastin thorax à hauteur de T5 <0,35 (radiographie pulmonaire > au TDM).

(GHS : German Hodgkin Study Group) : tous stades

- VS <50 si A ou <30 si signes B,
- Moins de 3 aires ganglionnaires atteintes,
- Rapport médiastin thorax à hauteur de T5 <0,33 (radiographie pulmonaire > au TDM, notion de site bulky).
- Absence d'atteinte extra-ganglionnaire.

X-Diagnostic différentiel :

Le diagnostic différentiel se pose avec les adénopathies:

Les autres lymphomes:

Installation rapide avec signes de compression

La ponction ganglionnaire montre une infiltration monomorphe par des cellules lymphomateuses

Le diagnostic est histologique

la tuberculose ganglionnaire :

signes d'impregnation faisant rappeler les signes généraux

La ponction ganglionnaire retrouve du caséum

Confirmation histologique

les métastases d'une tumeur solide :

Les adénopathies sont durs, très adhérentes aux plans sous jacent

La ponction ganglionnaire retrouve une infiltration du ganglion par des cellules extra ganglionnaires en amas.

EVOLUTION

- autrefois mortelle après plusieurs poussées (6-18 mois).
- actuellement sous traitement
 - ☞ 95 % I-II => guérison
 - ☞ 10 à 15 % résistance => changement de protocole

X-Traitement:

But :

obtention d'une rémission avec les moindres complications

LES MOYENS THERAPEUTIQUES:

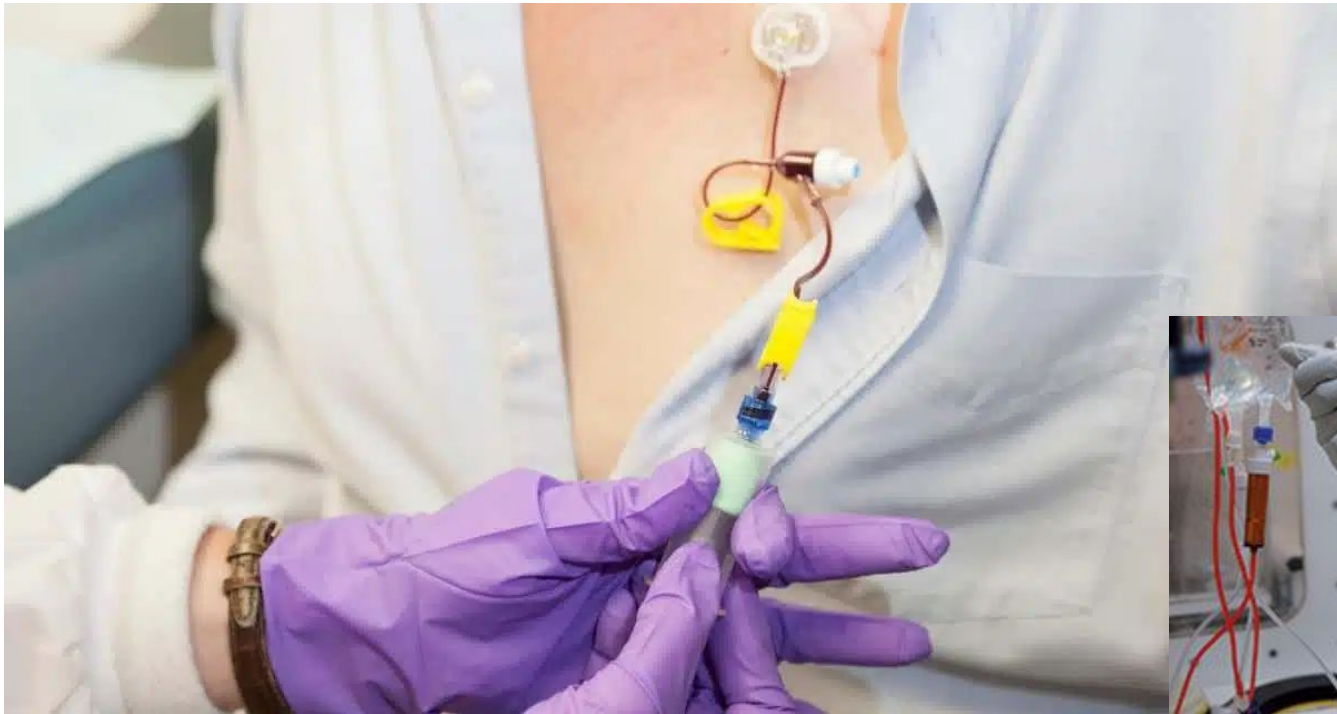
1- La poly chimiothérapie

I'ABVD : le GOLD Standard

Association : Adriamycine, Bleomycine, Vinblastine, Dacarbazine

**BEACOPP: Bléomycine, Etoposide, Adriamycine,
Cyclophosphamide, Procarbazine, Prednisone**

Des protocoles plus intenses, allant jusqu'à des conditionnements lourds avec autogreffe de cellules souches , ont été proposés pour les formes de mauvais pronostic et les rechutes.



X-Traitement:

2-La radiothérapie: curatrice

- ✓ Historiquement la radiothérapie a été utilisée dès 1902 mais les rechutes étaient nombreuses dans les territoires irradiés et adjacents.
- ✓ Les progrès sont venus de la mise en œuvre d'irradiations segmentaires traitants en même temps toutes les aires soit au-dessus soit au dessous du diaphragme.
- ✓ Irradiation des sites initialement infiltrés

XI-Complications du traitement:

1- Effets secondaires de la chimiothérapie :

- ❖ Toxicité digestive :
- ❖ Toxicité hématologique : Cytopénies
- ❖ Toxicité myocardique: (Anthracyclines)
- ❖ Alopécie réversible
- ❖ Néoplasies secondaires: Leucémie aigue, lymphome NH, tumeurs solides
- ❖ Stérilité

XI-Complications du traitement:

2- Effets secondaires de la radiothérapie :

Complications cardio-vasculaires tardives :

- péricardite post-radique
- insuffisance coronarienne pouvant aller jusqu'à un infarctus du myocarde
- Myocardiopathie

Cancers secondaires

Troubles de la croissance : consécutifs à une radiothérapie dans le jeune âge, ils peuvent être responsables de séquelles importantes (cyphose, thorax étroit, ...)

Stérilité

fibrose pulmonaire : secondaire à la radiothérapie elle reste limitée au champ d'irradiation. Elle apparaît 1 à 6 mois après la radiothérapie et peut être symptomatique (fièvre, toux, dyspnée).

Dysthyroïdie

2- les LYMPHOMES NON HODGKINIENS

I-DEFINITION:

- Les lymphomes non hodgkiniens (LNH) représentent un groupe hétérogène de proliférations malignes du système lymphoïde dont le point de départ est extramédullaire.
- Cette hétérogénéité se traduit par des présentations cliniques, anatomopathologiques, immunologiques et cytogénétiques variées et, de ce fait, par un pronostic très différent d'une forme à l'autre.
- Les lymphomes font partie des syndromes lymphoprolifératifs

II-EPIDEMIOLOGIE

Incidence

- Augmente de façon régulière avec l'âge
- Est plus fréquente chez l'homme que chez la femme
- chez l'enfant les LNH représentent 10 % de l'ensemble des cancers et se situent ainsi en 3ème place derrière les leucémies aiguës et les tumeurs cérébrales.
- les LNH les plus agressifs se rencontrent davantage chez l'enfant et l'adulte jeune.

The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms

Steven H. Swerdlow,¹ Elias Campo,² Stefano A. Pileri,³ Nancy Lee Harris,⁴ Harald Stein,⁵ Reiner Siebert,⁶ Ranjana Advani,⁷

Table 1. 2016 WHO classification of mature lymphoid, histiocytic, and dendritic neoplasms

Mature B-cell neoplasms
Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma
Monoclonal B-cell lymphocytosis*
B-cell prolymphocytic leukemia
Splenic marginal zone lymphoma
Hairy cell leukemia
<i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i>
<i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i>
<i>Hairy cell leukemia-variant</i>
Lymphoplasmacytic lymphoma
Waldenström macroglobulinemia
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgM*
μ heavy-chain disease
γ heavy-chain disease
α heavy-chain disease
Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS), IgG/A*
Plasma cell myeloma
Solitary plasmacytoma of bone
Extraosseous plasmacytoma
Monoclonal immunoglobulin deposition diseases*
Extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT lymphoma)
Nodal marginal zone lymphoma
<i>Pediatric nodal marginal zone lymphoma</i>
Follicular lymphoma
In situ follicular neoplasia*
Duodenal-type follicular lymphoma*
Pediatric-type follicular lymphoma*
<i>Large B-cell lymphoma with IRF4 rearrangement</i>
Primary cutaneous follicle center lymphoma
Mantle cell lymphoma
In situ mantle cell neoplasia*
Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL), NOS
Germinal center B-cell type*
Activated B-cell type*
T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma
Primary DLBCL of the central nervous system (CNS)
Primary cutaneous DLBCL, leg type
EBV ⁺ DLBCL, NOS*
<i>EBV⁺ mucocutaneous ulcer*</i>
DLBCL associated with chronic inflammation
Lymphomatoid granulomatosis
Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma
Intravascular large B-cell lymphoma
ALK ⁺ large B-cell lymphoma
Plasmablastic lymphoma
Primary effusion lymphoma
<i>HHV8⁺ DLBCL, NOS*</i>
Burkitt lymphoma
<i>Burkitt-like lymphoma with 11q aberration*</i>
High-grade B-cell lymphoma, with MYC and BCL2 and/or BCL6 rearrangements*
High-grade B-cell lymphoma, NOS*

- Multiples types histologiques
- Pas de référence au VIH

Swerdlow SH et al.
Blood. 2016;127:2375-2390

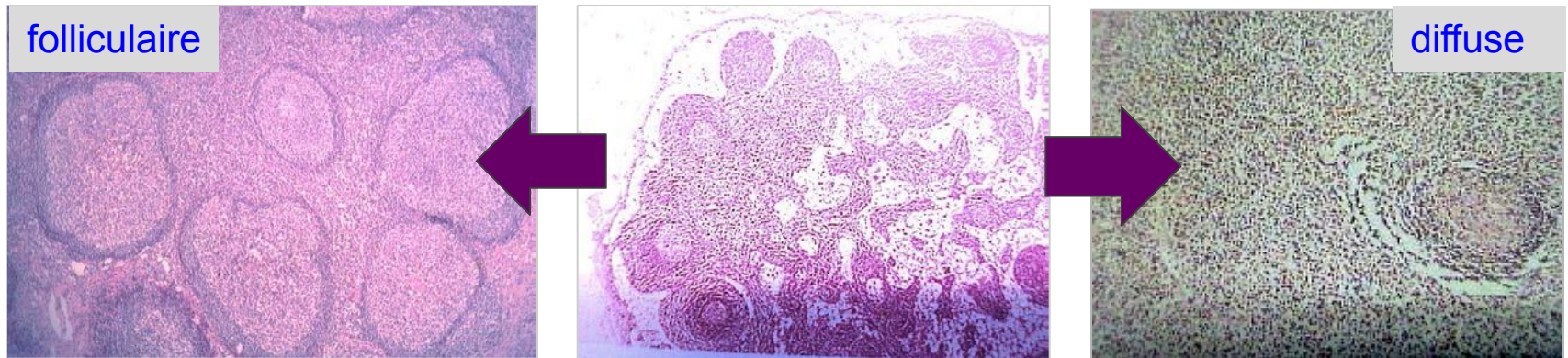
Table 1. (continued)

Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma*
<i>Indolent T-cell lymphoproliferative disorder of the GI tract*</i>
Hepatosplenic T-cell lymphoma
Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma
Mycosis fungoides
Sézary syndrome
Primary cutaneous CD30 ⁺ T-cell lymphoproliferative disorders
Lymphomatoid papulosis
Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma
Primary cutaneous γδ T-cell lymphoma
<i>Primary cutaneous CD8⁺ aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma</i>
<i>Primary cutaneous acral CD8⁺ T-cell lymphoma*</i>
<i>Primary cutaneous CD4⁺ small/medium T-cell lymphoproliferative disorder*</i>
Peripheral T-cell lymphoma, NOS
Angioimmunoblastic T-cell lymphoma
<i>Follicular T-cell lymphoma*</i>
<i>Nodal peripheral T-cell lymphoma with TFH phenotype*</i>
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁺
Anaplastic large-cell lymphoma, ALK ⁻ *
<i>Breast implant-associated anaplastic large-cell lymphoma*</i>
Classical Hodgkin lymphoma
Nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma
Mixed cellularity classical Hodgkin lymphoma
Lymphocyte-depleted classical Hodgkin lymphoma
Posttransplant lymphoproliferative disorders (PTLD)
Plasmacytic hyperplasia PTLD
Infectious mononucleosis PTLD
Florid follicular hyperplasia PTLD*
Polymorphic PTLD
Monomorphic PTLD (B- and T-/NK-cell types)
Classical Hodgkin lymphoma PTLD
Dendritic cell neoplasms
Dendritic cell neoplasms
Indeterminate dendritic cell tumor
Interdigitating dendritic cell sarcoma
Follicular dendritic cell sarcoma
Fibroblastic reticular cell tumor

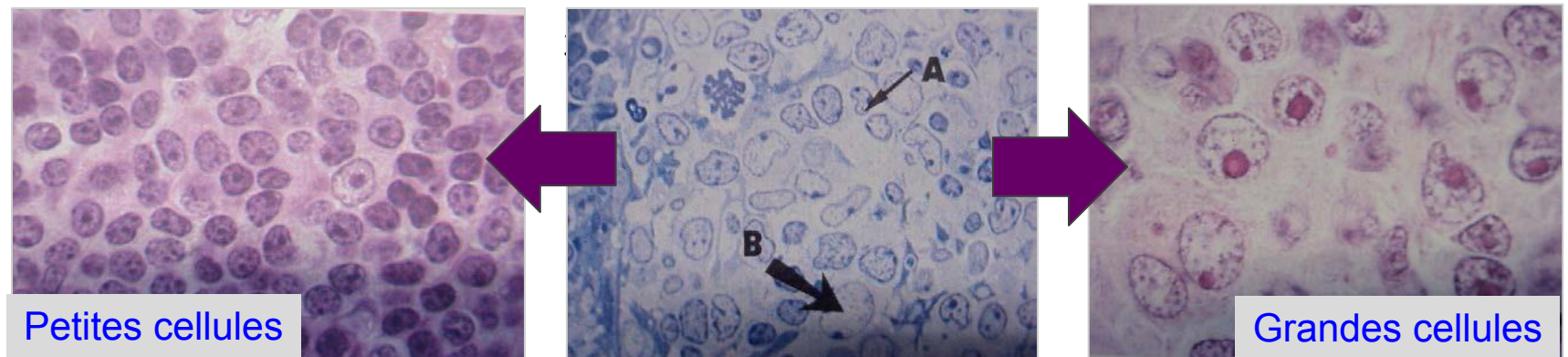
* Hétérogénéité des lymphomes +++



Histologique: destruction de l'architecture ganglionnaire par une prolifération



□ Cytologique :



□ immunologique : **B ou T**

III-Diagnostic positif :

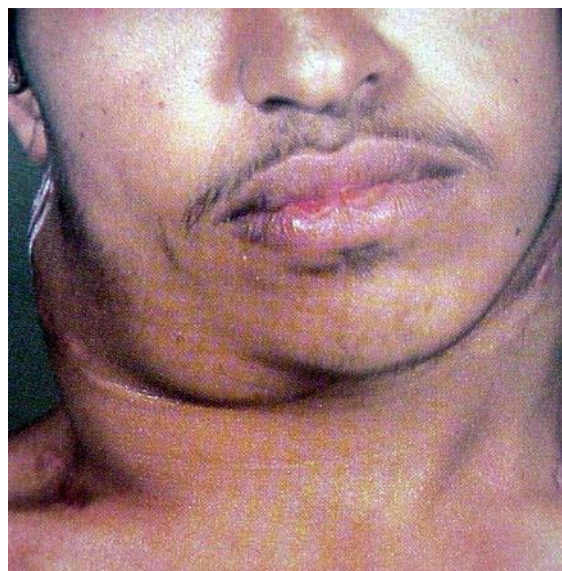
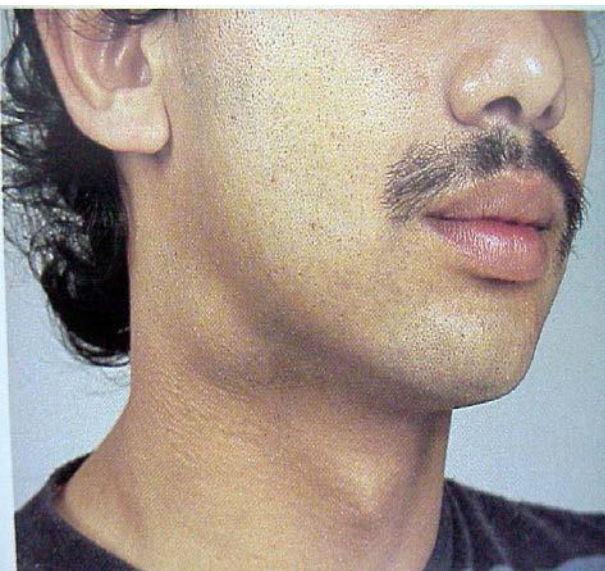
La présentation clinique peut être très variable :

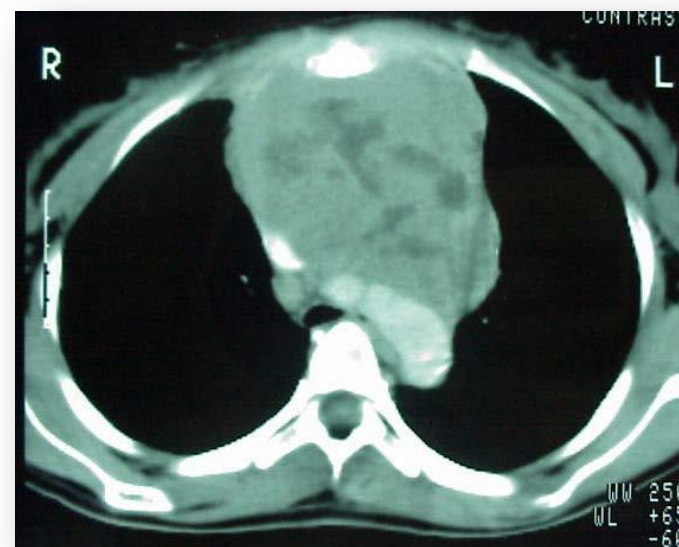
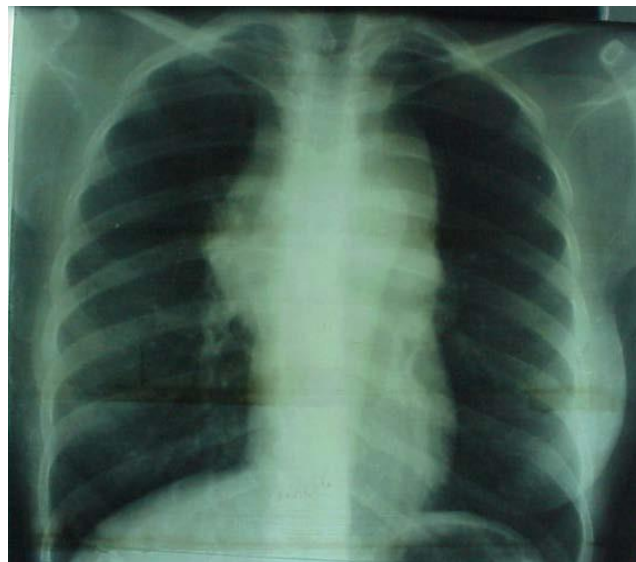
□ **Habituellement le diagnostic est posé suite à la découverte d'adénopathies** qui peuvent siéger dans toutes les aires ganglionnaires avec cependant une prédominance au niveau cervical et axillaire. Les adénopathies sont souvent multiples et quelquefois très volumineuses.

□ **Les atteintes extra-ganglionnaires sont fréquentes et peuvent concerner tous les tissus avec une prédilection particulière pour la moelle osseuse, la rate, le tube digestif, la sphère ORL, la peau, le poumon, le foie, la plèvre, l'os, les reins, le système nerveux central.**

□ **Localisations préférentielles extra-ganglionnaires :**

- les atteintes médullaires sont particulièrement fréquentes,
- Les atteintes du système nerveux central
- Les localisations abdominales sont essentiellement associées à des lymphomes B digestives.
- Les ORL





III-Diagnostic positif :

□ Biopsie :

- ☞ un ganglion à chaque fois que possible.
- ☞ les localisations extra-ganglionnaires ORL, digestive, cutanée
- +/- les localisations profondes uniquement si pas de prélèvement facile.

□ Conditions de biopsie +++ :

- ☞ **prélèvement large**
étude en paraffine (histologie) congélation +++(immuno-histochimie)
cytogénétique +++ et biologie moléculaire

- ☞ **faire une empreinte étude cytologique.**

□ Les LNH B 85%, LNH T 15%

III-Diagnostic positif (particularités histologiques):

L'Immuno-phénotypage:

C'est un examen essentiel pour le diagnostic précis de la lymphoprolifération.

- Les leucocytes portent des antigènes de membrane différents selon leur lignée d'origine et leur degré de maturation. La reconnaissance de ces antigènes par l'utilisation d'anticorps monoclonaux permet une identification précise des cellules impliquées.
- Les anticorps reconnaissant le même antigène sont regroupés en CD (cluster of différenciation = classe de différenciation). Par extension, la définition de CD s'étend à l'antigène leucocytaire reconnu. Il s'agit d'un domaine complexe : plus de 200 CD ont été reconnu, certains étant formés de plusieurs protéines (exemple le CD1 formé de 5 protéines appelées CD1a, CD1b, etc...). Ces antigènes leucocytaires sont des protéines qui ont été regroupés en plusieurs familles (superfamille des immunoglobulines, superfamille des récepteurs aux cytokines, superfamille des intégrines, ...).

- L'étude du réarrangement des gènes d'immunoglobulines dans les lymphomes B et des gènes des récepteurs T dans les lymphomes T, peut permettre de confirmer le caractère clonal d'une prolifération.
- La biologie moléculaire peut également détecter des anomalies chromosomiques lorsque les séquences nucléotidiques réarrangées sont bien caractérisées sur le plan moléculaire (translocation t(2 ;5) des lymphomes anaplasiques, translocation t(11 ; 14) des lymphomes du manteau, translocation t(14 ; 18) des lymphomes folliculaires).
- La biologie moléculaire permet enfin de détecter, après traitement, une maladie résiduelle minime échappant aux méthodes d'investigations morphologiques ou immunologiques conventionnelles.

IV-Facteurs pronostiques:

- ❖ l'augmentation des LDH
- ❖ l'augmentation de la bêta-2 microglobuline
- ❖ un âge > 60 ans
- ❖ une forte atteinte de l'état général
- ❖ une atteinte extra-ganglionnaire diffuse ou multiple

V-Formes cliniques:

séparation clinique en trois groupes :

- **les lymphomes de faible malignité:** l'apanage des sujet agés (exemples : lymphome à petits lymphocytes, lymphomes folliculaires, lymphome lymphoplasmocytoïde) caractérisés par une évolution lente mais aussi par une moindre sensibilité aux traitements.
- **les lymphomes de haute malignité** , l'apanage des sujet jeune et des enfants (lymphome lymphoblastique ou lymphome de Burkitt): évolution très agressive avec forte mortalité précoce mais aussi une grande chimiosensibilité. Les principes thérapeutiques sont identiques à ceux des leucémies aiguës. Il s'agit de réelles urgences thérapeutiques.
- **les lymphomes de malignité intermédiaires** (exemple : lymphome à grandes cellules B) se situent entre les deux groupes . Ils gardent une bonne chimiosensibilité et ont de ce fait le meilleur pronostic à long terme.

VI-Traitement:

- Poly-chimiothérapie dont l'intensité et la spécificité dépend du type de la tumeur.
- Thérapie ciblée: Anticorps monoclonal anti CD20 dans les LMNH B, associé le plus souvent à la chimiothérapie.
- Radiothérapie locorégionale sur les sites initiaux ; notamment dans les stades I-II après chimiothérapie. Rarement utilisée.
- Prophylaxie neuro-méningée : injections intra-thécales de chimiothérapie.