

Le lymphome Hodgkinien

Définition

Le lymphome de Hodgkin est un lymphome malin de type B, caractérisé par

Une prolifération de grandes cellules appelées cellules de Reed Sternberg au sein d'un infiltrat inflammatoire

Une présentation clinique le plus souvent localisée.

Une extension avant tout lymphatique de proche en proche puis hématogène expliquant l'atteinte viscérale

Une évolution lente et chronique

Pronostic souvent favorable

Epidémiologie

L'épidémiologie du lymphome de Hodgkin est caractérisée par :

Une incidence de 3 nouveaux cas par an/100 000 habitants

Une prédominance masculine sex ratio : 1,4

La maladie peut survenir à tout âge, cependant on note la présence de deux pics de fréquence selon l'âge :

Adolescents et adultes jeunes (15 à 30 ans) et les sujets âgés plus de 50 ans

L'étiologie est inconnue, mais il existe des facteurs de risque associés :

Infection par l'HIV et EBV augmente le risque de survenue de la maladie.

Prédisposition génétique ; existence de cas familiaux (1% des cas)

Circonstances de découverte et principaux tableaux cliniques

Adénopathies superficielles (80% des cas) : adénopathie isolée ou poly adénopathies généralement cervicale ou sus claviculaire ; les adénopathies sont ferme, indolores, non adhérentes et asymétriques

Adénopathies médiastinales isolées (10 à 15% des cas) :

De découverte radiologique systématique,

Parfois le cliché thoracique est motivé par une gêne rétro sternale

Plus rarement des signes de compression médiastinale (toux, dyspnée,

Cet aspect implique un prélèvement par médiastinoscopie, beaucoup plus rarement par thoracotomie.

Les signes généraux

Fièvre isolée et prolongée

Sueurs profuses et nocturnes

Amaigrissement significatif > 10% du poids du corps

Plus rarement un prurit

Diagnostic de certitude

Cyto ponction : examen d'orientation, montre un granulome inflammatoire fait de PNn, PNe, de plasmocytes, histiocytes, de lymphocytes et des Cellules de Reed Sternberg, cellules de grande taille 40 µm de diamètre à noyau clair multilobé ou bilobé nucléolé donnant l'aspect en miroir.

Des variantes cytologiques de la cellule de Reed Sternberg peuvent être observées (cellules de Hodgkin, cellules Lacunaires)

Biopsie ganglionnaire : indispensable au diagnostic

L'étude histologique montre :

Un remaniement de l'architecture ganglionnaire

Un granulome inflammatoire et des cellules tumorales de Reed Sternberg

L'étude immunohistochimique sur des blocs congelés avec des anticorps monoclonaux

détecte la présence d'antigènes spécifiques des cellules tumorales qui expriment

Le CD30 (100%) et le CD15 (75%).

Peu ou pas le CD 20,

Pas CD 45 et l'EMA

Classification histopathologie

Type 1 : Forme diffuse à prédominance lymphocytaire avec peu de cellules de Sternberg

Type 2 : Scléro nodulaire, présence d'une fibrose collagène et une composition cellulaire variable 80%

Type 3 : Cellularite mixte : présence d'un granulome inflammatoire, des lymphocytes, des cellules de Sternberg 15%

Type 4 : Déplétion lymphocytaire, nombreuses cellules de Reed Sternberg

Bilan d'extension

Consiste à faire :

Un interrogatoire à la recherche de signes généraux

Examen clinique : Mensuration des adénopathies superficielles, rechercher une hépatomégalie, une splénomégalie

Examen ORL spécialisé en cas atteinte ganglionnaire cervicale

Un bilan radiologique : à la recherche de localisations ganglionnaires profondes (médiastin ales et/ou Sous-diaphragmatiques) ou extra-ganglionnaire (pulmonaire, hépatique).

Radio du thorax : à la recherche d'adénopathies médiatinales (calcul de l'index médiastino thoracique IMT), une atteinte pulmonaire, une atteinte pleurale

Scanner thoraco abdominal : précise l'atteinte médiatinal et abdominale.

Tomographie par émissions de positons : TEPscan à la 18 FDG qui tend à s'accumuler sur les tissus néoplasiques et les distingue des tissus avoisinants ce qui permet d'évaluer l'extension de la maladie et la réponse à la chimiothérapie.

Le score de Deauville permet d'évaluer la réponse au traitement :

Un score 4,5 : maladie évolutive

Un score à 1, 2,3 : réponse métabolique complète

Les prélèvements :

Biopsie ostéo médullaire : à la recherche d'un envahissement médullaire

Phosphatases alcalines : témoignent de l'atteinte hépatique si sup 2 x la normale

Classification anatomo clinique d'Ann Arbor

Stade I : atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus ou sous diaphragmatique ou d'une seule structure lymphoïde (rate, thymus, anneau de Waldeyer)

Stade II : atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires d'un même côté du diaphragme

Stade III : atteinte de plusieurs aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme

Stade IV : atteinte d'un ou plusieurs organes extra-lymphatiques (Foie, moelle osseuse, poumon)

A : absence B : présence de signes cliniques d'évolutivité

E : envahissement d'une structure extra lymphatique par contiguïté d'une atteinte ganglionnaire

X : atteinte ganglionnaire de plus de 10 cm de diamètre

Diagnostic différentiel

Se pose essentiellement avec :

Les autres types de lymphomes

Métastases ganglionnaires de cancer

Adénite infectieuse virale ou bactérienne spécifique ou non spécifique

Bilan pré thérapeutique

Consiste à demander

Un hémogramme complet montre une anémie inflammatoire 10g/dl, hyperleucocytose à PNn, une lymphopénie, une thrombocytose

Une vitesse de sédimentation accélérée

LDH (lactates déshydrogénases) élevées

Bilan hépatique et rénal, sérologie HIV

Echographie cardiaque

Facteurs pronostiques des stades avancés III/IV

– Sexe masculin

- Age \geq 45 ans

- un stade IV

- Hypoalbuminémie < 40 g/L

-Anémie < 10.5 g/dL

-Hyperleucocytose ≥ 15 G/L

-Lymphopénie < 0.6 G/L ou 8%

le groupe à risque standard (0, 1, 2 facteurs de risque)

le groupe à haut risque (au moins 3 facteurs de risque)

Traitement

Le traitement du lymphome de Hodgkin repose sur 2 méthodes thérapeutiques, souvent associées (chimiothérapie, radiothérapie)

Le but du traitement est l'obtention de la rémission complète.

La chimiothérapie : c'est une poly chimiothérapie qui associe plusieurs drogues.

Les protocoles utilisés sont :

ABVD : Adriamycine (Adriblatine®), Bléomycine, Vinblastine (Velbe®), Déticène®.

BEACOPP : Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine , prédnisone

La radiothérapie : la chimiothérapie est suivie d'une radiothérapie sur le lit tumoral initial (« involved Field radiations » : IFI). Les doses utilisées sont de 30 – 36 grays.

Les anticorps monoclonaux : Il s'agit d'anticorps anti CD 30 dirigés contre les cellules tumorales, indiqués dans les échecs au traitement classique.

Thérapie cellulaire : autogreffe de moelle osseuse dans le lymphome de Hodgkin en rechute ou réfractaire

Indications et résultats

L'indication dépend du stade et du pronostic

Pour les stades localisés I et II : 4 cures ABVD suivi d'une radiothérapie IFI.

Pour les stades avancés III et IV : 6 à 8 cures de chimiothérapie (ABVD ou BEACOPP).

La rémission complète(RC) est définie par la disparition du syndrome tumoral périphérique et profond initial.

La rémission complète est de 95% dans les stades localisés et 80% dans les stades étendus

La survie à 10 ans est de 95% dans les stades localisés, 70% dans les formes étendues

Toxicité et complications à long terme

Pendant le traitement :

Hématologique : cytopénies toxiques , anémie, neutropénie, thrombopénie.

Complications infectieuses : pendant et après le traitement (infections bactériennes et virale zona)

Toxicité digestive : nausées, vomissements.

Complications à long terme :

Toxicité cardio vasculaire : insuffisance cardiaque, péricardite, atteinte coronarienne

Toxicité pulmonaire : fibrose pulmonaire.

Toxicité thyroïdienne : hypothyroïdie

Stérilité et cancers secondaires.

Les lymphomes non hodgkiniens

Définition et épidémiologie

Les lymphomes non Hodgkinien sont des hémopathies malignes développées au dépend des cellules lymphoïdes B ou T rarement NK.

Ils touchent les organes lymphoïdes et les organes non lymphoïdes.

Ils sont caractérisés par une diversité clinique, histologique, pronostique et thérapeutique.

L'incidence est de 12-15 nouveaux cas / 100 000 habitants.

L'étiologie reste inconnue, cependant on retrouve des facteurs prédisposants :

- agents infectieux bactériens (*Helicobacter pylori*) ou surtout viraux (EBV, VIH, HTLV1, HVC, HHV8)
- agents toxiques environnementaux (pesticides, produits industriels)

L'âge moyen est 50-60 ans avec une prédominance masculine.

Circonstances de découverte et diagnostic

Les lymphomes non hodgkinien se révèlent par

Une atteinte ganglionnaire localisée ou diffuse dans (85% des cas)

Une atteinte extra ganglionnaire dans (15% des cas) : localisation digestive, ORL, cutanée

Diagnostic repose sur

La ponction ganglionnaire : examen d'orientation

La biopsie ganglionnaire : le prélèvement des tissus tumoraux permet de faire l'étude histologique, immuno histochimique (identification de structures membranaires ou cytoplasmiques CD), cytogénétique (recherche de translocation ou délétion) et biologie moléculaire.

Classification anatomo pathologique

On distingue les lymphomes indolents et les lymphomes agressifs

Les lymphomes agressifs : surviennent chez l'enfant et l'adulte jeune, sont caractérisés par une évolution aigue (lymphome lymphoblastique, lymphome de Burkitt, lymphome B diffus à grades cellules).

Les lymphomes indolents : surviennent chez le sujet âgé, jamais chez l'enfant, ils sont caractérisés par une évolution chronique et progressive (lymphome lymphocytaire, lymphome folliculaire, lymphome de la zone marginale).

La classification histologique actuellement en vigueur : classification OMS 2008, actualisée en 2016 permet de distinguer

Les lymphomes B : CD 20 – CD 19 - CD79

Les lymphomes T/NK : CD3 - CD 7- CD 5

Bilan d'extension

Clinique : examen clinique complet, mensuration des adénopathies, rechercher une SPM, une HPM, examen ORL, signes généraux.

Imagerie : télé thorax, scanner thoraco abdominal pelvien, Tep scan, IRM .

Biopsie ostéo médullaire, biopsie cutané, exploration digestive.

Bilan biologique : LDH, phosphatases alcalines, hémogramme, vitesse de sédimentation, sérologies, bilan hépatique et rénal.

Bilan cardiaque

Classification anatomoclinique

Au terme de ce bilan, les lymphomes ganglionnaires sont classés selon la classification Ann Arbor (I, II, III, IV)

A/B selon la présence ou l'absence de signes généraux.

Variétés de lymphome B

Parmi les lymphomes dits indolents :

Lymphomes folliculaires

Localisation ganglionnaire ou extra ganglionnaire.

Evolution lente

Lymphocytes murs, à noyau encochés : CD19+ CD5- CD10+ , (14,18) / Bcl2

Lymphomes de MALT

LNH indolent, localisations extraganglionnaires à point de départ des lymphocytes muqueux (digestives, poumon, sein, glandes, lacrymales)

Stimulation antigénique chronique - Helicobacter pylori- maladie auto-immune

Lymphocytes expriment: CD19+ CD5-CD23-CD10-, évolution vers lymphome leucémisé, t (11,18),

Bon pronostic: 85% survie à 5ans

Parmi les lymphomes dits agressifs :

Le lymphome diffus à grandes cellules B: 30-40% LNH

Un ensemble assez hétérogène de sous-types aux caractéristiques biologiques et moléculaires distinctes.

Expression: pan-B comme le CD20, le CD19, le CD79a, CD79b et le PAX-5

Localisation ganglionnaire, risque d'atteinte SNC

Score pronostic des lymphomes à grandes cellules B facteurs

Age > 60 ans

Le stade clinique d'Ann Arbor, III ou IV

Le score de performance : = ou > à 2

Un taux élevé de LDH (forte masse tumorale)

L'atteinte d'au moins 2 organes extra lymphoïde

Traitement

Le traitement des lymphomes malins non hodgkinien repose sur une poly chimiothérapie

Dont l'intensité dépend de l'âge du malade, du type histologique et du pronostic (CHOP, CVP)

Radiothérapie: le plus souvent en cas de maladie localisée associée à la chimiothérapie

L'introduction récente des anticorps monoclonaux anti CD20 (MABTHERA) associés à la chimiothérapie dans les lymphomes B laisse entrevoir de nouvelles possibilités thérapeutiques dites ciblées

Autogreffe : trouve son indication dans les lymphomes à grandes cellules B dans les lymphome à grandes cellules B en rechute ou réfractaire

