Université Ferhat Abbes 1 Faculté de médecine de Sétif Département de médecine

Cours graduation: Module d'onco-hématologie

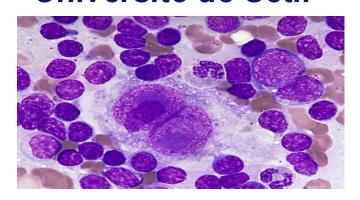
Année universitaire: 2022- 2023



LES LYMPHOMES

Pr HAMOUDA H
Faculté de médecine de Sétif
Université de Sétif







MALADIE D'HODGKIN

DR HAMOUDA. H

PLAN DE LA QUESTION

- 1. DEFINITION
- 2. EPIDEMIOLOGIE
- 3. ETIOPATHOGENIE
- 4. PHYSIOPATHOLOGIE
- 5. MODE D'EXTENSION
- 4. ETUDE CLINIQUE (TDD : Forme ganglionnaire)
- **5 DIAGNOSTIC POSITIF**
- 6 DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL
- 7. BILAN D'EXTENSION ET CLASSIFICATIONS
- 8. FORMES CLINIQUES
- 9. TRAITEMENT
- 10. CONCLUSION

DEFINITION

- Le lymphome de Hodgkin (LH où MH) est une hémopathie maligne caractérisée par la présence de cellules de Reed Sternberg (CRS) dont l'origine lymphoïde B est démontré.
- Décrite en 1832 : T Hodgkin.
- Elle est parmi les hémopathies malignes ou les chances de guérison sont très élevées grâce aux progrès thérapeutiques qui ne cessent de s'améliorer.

EPIDEMIOLOGIE

- LH représente 1% des cancers.
- -Incidence Europe 2-5 cas/100000 hbts/an chez l'homme et 1-2 cas chez la femme.
- Incidence Algérie: 1,21cas/ 100 000 hbts/an(2018).
- Se voit à tout âge, à l'exception (<2 ans et > 80 ans).
- Europe: bimodale avec un pic à la 3^{ème} décennie et un autre entre 60- 65 ans.
- Algérie: la moyenne d'âge: 33 ans (Pic: 16-30 ans).
- Sex ratio (H/F) de 1,5 à 2.

ETIO PATHOGENIE

- > Etiologie inconnue
- Facteurs incriminés :
- ✓ Infection par l'Epstein barr virus (EBV) : génome de l'EBV dans la CRS (20 à 50% des cas).

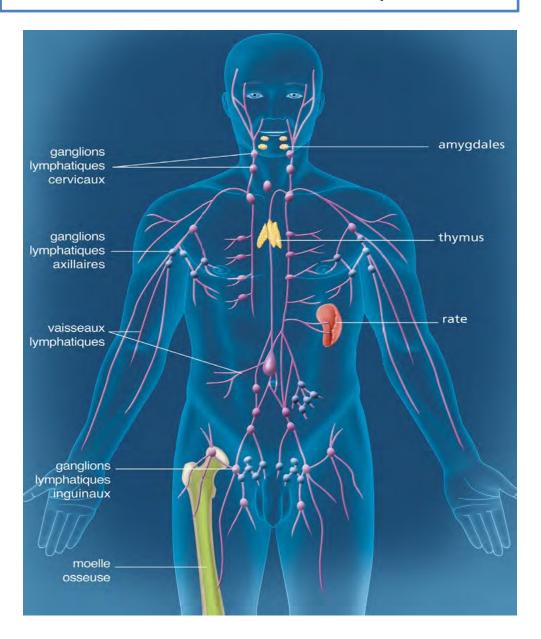
✓ Génétique: Existence de cas familiaux et l'existence d'une liaison à certains groupes « HLA » (risque plus élevé chez les jumeaux homozygotes).

PHYSIOPATHOLOGIE

La nature maligne de la CRS :

- Monoclonale par étude de réarrangement des gènes des Ig.
- Dérive des cellules germinales de la lignée B.
- Co-expression des antigènes (Ag) de cellules lymphoïdes activées (CD30) et le marqueur histio- monocytaire (CD15). qui ne sont pas spécifiques mais utiles au diagnostic.
- -Expression de IL3 dans tous les cas de MH : aurait un rôle dans la croissance des cellules tumorales.
- Déficit acquis de l'immunité cellulaire: anergie à IDRT.
- Conservation relative de l'immunité humorale (taux d'Ig normal ou élevé).

SYSTÈME LYMPHATIQUE



MODE D'EXTENSION

❖ Début nodal (territoire ganglionnaire):

- Intra thoracique et cerv bas (65%), Cervical haut ou moyen(25%), Inguino-crural ou lombaire (5%), Axillaire(5%);
- Extension à partir de la localisation primaire se fait:
- ◆ voie Lymphatique : proche en proche
- ♦ Contiguïté : Effraction de la capsule du ganglion s'étend par contiguïté d'un ganglion à l'autre ou à un viscère adjacent.

♦ Hématogène :

Extension par voie sanguine : Atteinte de la rate et les viscères (moelle osseuse, le foie, le poumon, l'os).

ETUDE CLINIQUE

Circonstances de découverte: Début est insidieux et progressif.

- ♦ Une ADP localisé (80%) en cervical, s'associe à des ADPs médiastinales (> 60% des cas).
- ♦ ADP Médiastinale (10% des cas), le plus souvent sur une radiographie thoracique de routine ou à l'occasion de signes de compression (toux, syndrome cave supérieure).
- ♦ Signes généraux (10 à 20%): Fièvre non infectieuse prolongée, Sueurs nocturnes mouillant le linge ou un amaigrissement.
- ◆ Cytopénies auto-immunes (anémie ou thrombopénie immune)
- ◆ Compression médullaire révélatrice rare d'une masse abdominale.

ETUDE CLINIQUE

Examen Clinique:

Caractéristiques de l'ADP: territoire localisé ou généralisé, isolée ou associée à d'autres signes tumoraux (SPM, HPM) et des signes généraux.

Les adénopathies:

- Asymétriques
- Indolores, fermes, non adhérentes
- Sans signes inflammatoires locaux (péri-adénite).



► Les signes généraux (SG) :

témoignent de l'évolutivité de la maladie;

- Amaigrissement: > 10% du poids corporel en moins de 6 mois.
- Fièvre > 38° sans foyer infectieux (vespéro-nocturne).
- Sueurs nocturnes profuses mouillant le linge.

DIAGNOSTIC POSITIF

- ► Orientation cytologique par la ponction d'un ganglion: cellules de Reed –Sternberg (CRS), l'Absence de CRS n'élimine pas le diagnostic.
- ► Confirmation histologique/ Immunohistochimique (IHC) par la biopsie du ganglion:

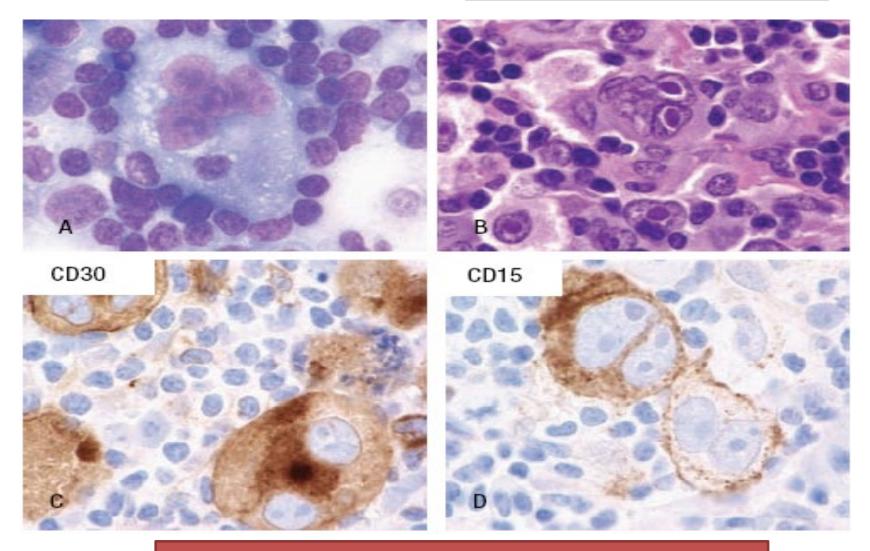
La classification de LUKES-RYE décrit quatre sous types :

- •Type 1 : La forme diffuse riche en lymphocytes (5%)
- •Type 2 : La forme scléro nodulaire avec fibrose et cellules lacunaires (60%)
- •Type 3 : La forme à cellularité mixte (30%)
- •Type 4 : La forme avec déplétion lymphoïde (5%) Dgc différentiel avec les carcinomes.
- ► IHC: les CRS expriment faiblement les marqueurs lymphoïdes B (CD20), L'expression du CD15 (80%). Le CD30 plus fréquent.
- l'EMA et ALK négatifs: élimine le LNH anaplasique.

ICONNOGRAPHIE

Aspect cytologique

Aspect Histologique



Aspect Immunohistochimique: IHC

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Pathologies bénignes :

- Viroses : MNI, HIV, ADPs sont souvent au niveau de la chaine cervicale postérieure: douloureuses avec un contexte infectieux (fièvre).
- Tuberculose ganglionnaire : ADP isolée souvent cervicale avec signes cutanés inflammatoires et une IDR positive.

- Sarcoïdose : ADP cervicales ou médiastinales hilaires symétriques

Pathologies malignes :

- Métastase ganglionnaire : des tumeurs solides et adhérentes .
- LNH de haut grade : présentation clinique, l'âge et le mode évolutif plus rapide. intérêt de l'anapath.
- LLC: Les adénopathies sont souvent généralisées, symétriques, d'évolution chronique et un état général conservé.

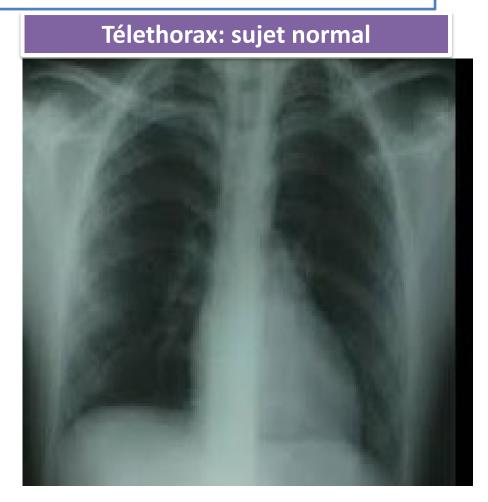
- **□** Examen somatique clinique
- Aires ganglionnaires, la Rate et le foie et examen ORL spécialisé
- Recherche de signes généraux.
 - Fièvre non infectieuse prolongée
 - Sueurs nocturnes mouillant le linge
 - Amaigrissement.

Radiologie du thorax

Très utile pour déterminer l'extension d'un LH

La radiographie du thorax

- > Rechercher une atteinte pleuro-parenchymateuse.
- ➤ Elargissement médiastinale.
- ✓ évaluer IMT en cm sur la ligne de D5-D6 vertébrale.
- ✓Son importance à plus de 0,33=masse Bulky=
- ✓ Impact pronostic.



Radiologie du thorax

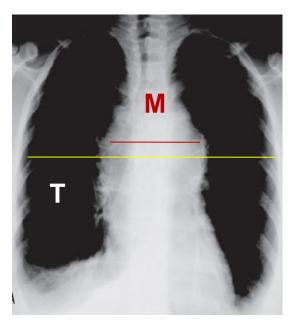
Très utile pour déterminer l'extension d'un LH.

La radiographie du thorax

- Rechercher une atteinte pleuro-parenchymateuse
- > Elargissement médiastinale.
- ✓ évaluer IMT en cm sur la ligne de D5-D6 vertébrale.
- √ Son importance à plus de
- 0,33=masse Bulky=
- ✓ Impact pronostic.

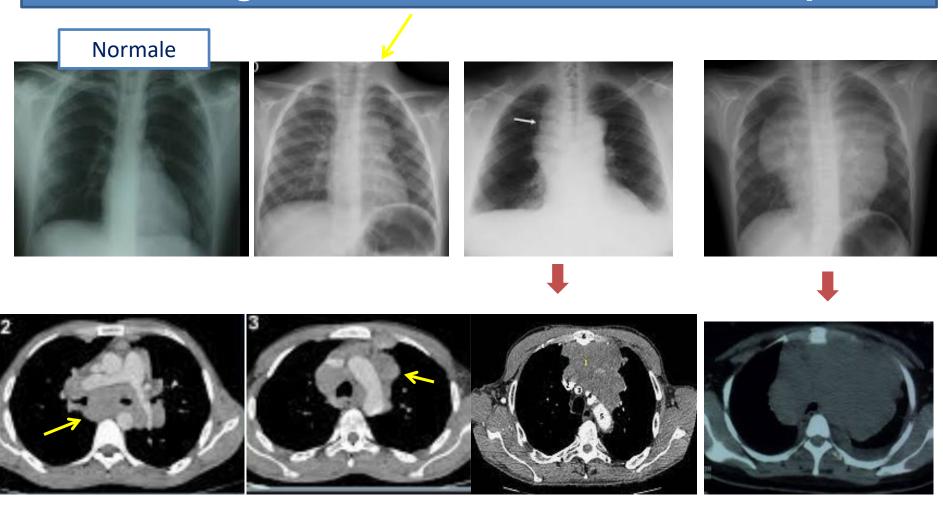
Télethorax: sujet normal







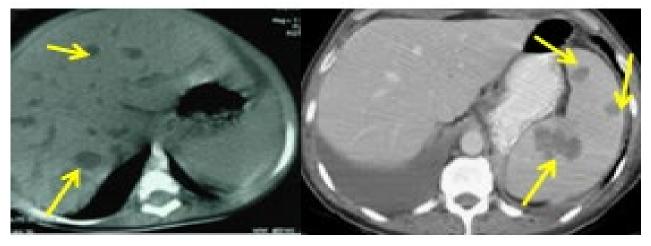
Radiologie du thorax + Scanner thoracique



TDM ABDOMINALE







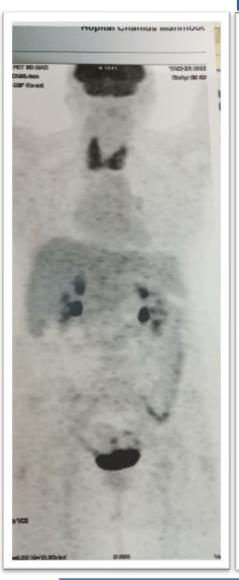
Pet scan à FDG (FDG ou [18F]-fluoro-2 deoxyglucose-D-glucose)

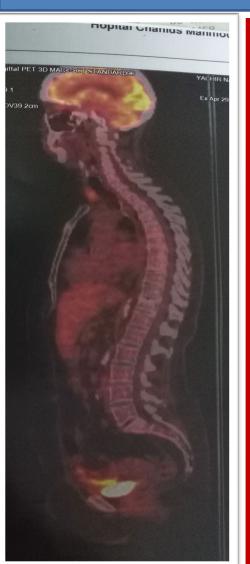
✓ Etudier l'hypermétabolisme des ADPs tumorales et les autres organes par le calcul de la Suv max (Index d'intensité du métabolisme glucidique).

✓ Avantages:

- sensibilité nettement supérieure par rapport à la TDM.
- Bonne stadification.
- Evaluation de l'efficacité thérapeutique.

PET-SCAN







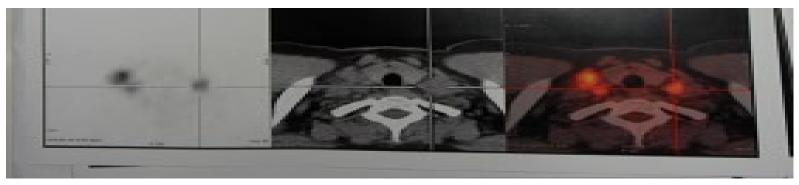


PET- scan Normale

PET- scan Normale

PET- Scan







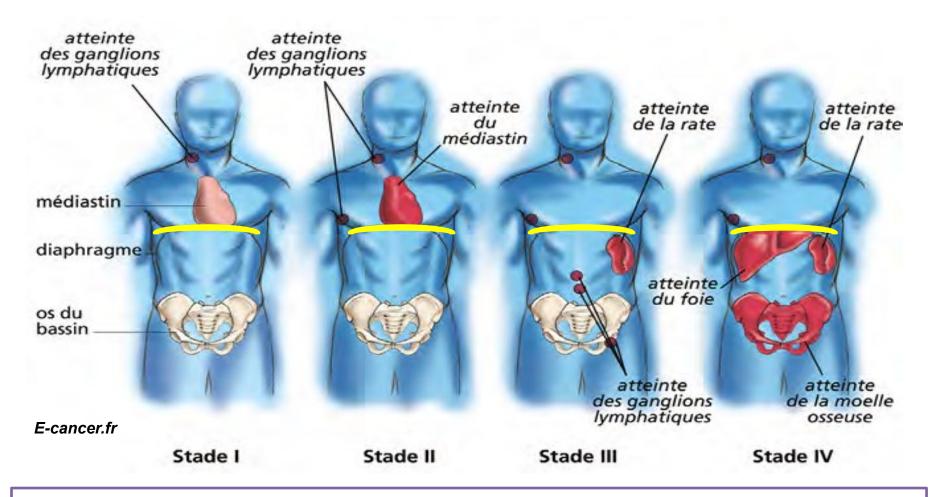
PET-Scan

- L'évaluation repose sur l'échelle de Deauville.
- En comparant la fixation intense du Glucose par la tumeur par rapport à celle du médiastin et du foie.

Score	Degré de fixation
Score 1	Pas de fixation
Score 2	Fixation ≤ Médiastin
Score 3	Fixation > médiastin mais ≤ Foie
Score 4	Fixation > Foie
Score 5	Fixation >> Foie et/ou progression

- Biopsie de moelle osseuse (extension médullaire), non indiquée dans les stades localisés IA, IIA et si le Pet -scan initial est réalisé.
- Bilan biologique très utile dans la classification : Taux Ph ALc : ≥ 3: Localisation hépatique VS > 50mm 1h, Fibrinémie > 5g/l, Fer sérique < 0,7mg/l, tx de GB> 12000/ mm3 avec PNN> 70% en dehors d'une cause infectieuse, Taux d'Alb < 40/l, Une hyperα 2 > 10G ou γGlobuline> 20g/l.
- Autres bilans Pré thérapeutique:
- Bilan hépatique, rénal, sérologies (hépatites B/C et HIV).
- Spermogramme.
- Avis de cardiologie et EFR avant toute chimiothérapie.
- Sérologie Covid 19

CLASSIFICATION DU LYMPHOME H- Ann Arbor



Outre le stade AC, Que signifient les lettres A, B, E et X au diagnostic?

A: Absence des 3 signes d'évolutivité ; B: Présence d'un et plus

E: atteinte d'un organe contigu à une ADP

X: masse volumineuse > 10cm ou IMT ≥ 0,33

CLASSIFICATION Ann Arbor

STADE I: Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire (exemple cervical gauche).

STADE II: Atteinte de plusieurs territoires GGL du même côté du diaphragme.

STADE III: Atteinte ganglionnaire en sus et sous diaphragmatique.

NB: La rate est prise comme un territoire ganglionnaire sous diaphragmatique.

STADE IV : Atteinte viscérale (un seul viscère suffit) associée : moelle osseuse, foie, poumon, Os.

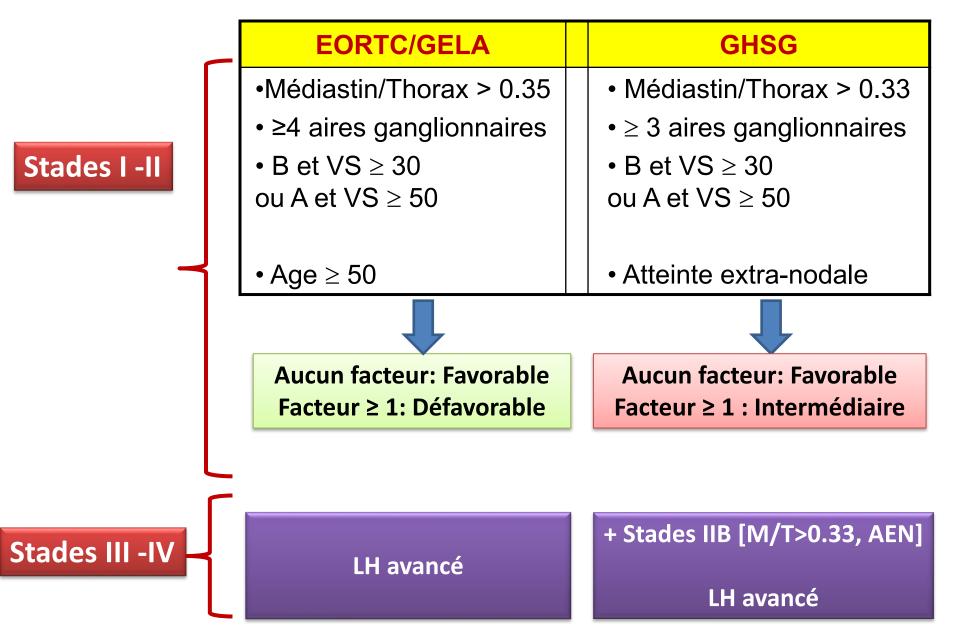
- E: atteinte d'un viscère par contiguïté.
- X (Bulky): IMT ≥ 0,33 ou masse ganglionnaire ≥ 10cm.
- * B: La présence d'un seul ou plus de signes d'évolutivités cliniques
- * b: La présence de 2 et plus de signes d'évolutivité biologiques.

CLASSIFICATION PRONOSTIC

Il existe plusieurs selon les écoles ; EORTC, GSGH, SPI, GEOLMS

Stades localisés	Stades avancés
CRITERES EORTC	CRITERES Score Pc internat(SPI)
Masse GGL>10cm, IMT≥ 0,33	Tx Alb < 40g/l
VS> 50mm/ VS> 30mm avec signes B	Tx HB < 10,5 g/dl
Aires GGL envahies ≥ 4	Lymphopénie < 600/mm³
Age ≥ 50 ans	$GB > 15000/mm^3$
	Age > 45 ans
Groupe Favorable: 0 facteur Groupe défavorable: ≥ 1 Facteur	Sexe Masculin
	Stades III, IV
	Favorable ≤ 2 , défavorable ≥ 3

CLASSIFICATION PRONOSTIC DU LH



FORMES CLINIQUES

Formes symptomatiques

☐ Forme fébrile pure: fièvre prolongée ondulante et un bilan d'infectieux négatif.

La recherche d'adénopathies profondes est impérative.

☐ Forme avec SPM clinique isolée :

Rare, s'accompagne souvent de fièvre et d'une cytopénie voir une pancytopénie. La SPM est souvent nodulaire associée à des ADPs profondes.

☐ Forme ictérique :

- ✓ Localisation hépatique de la maladie
- ✓ Compression des voies biliaires extra hépatiques par des ADPs
- ✓ AHAI à auto-Ac chauds à Test de coombs positif.

FORMES CLINIQUES

Formes selon le terrain :

- Forme de la femme enceinte :

La chimiothérapie et risque de foeto et d'embyotoxicité.

- Avant le 3ème mois : Avort Therap si la vie mére en jeu...
- Entre le 3 5^{ème} mois: Trt peut être envisagé par velbé voir protocole ABVD(Consentement+++).
- -> 6mois, si la maladie est localisée: expectative et Trt après l'accouchement.

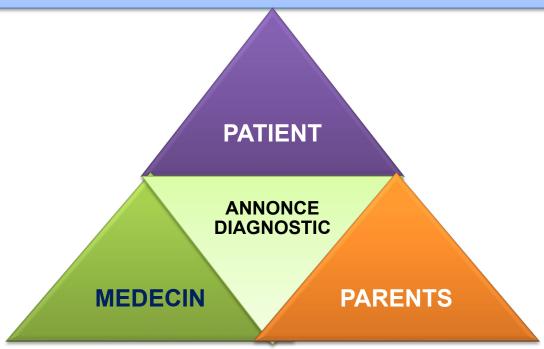
- Forme du sujet HIV positif :

L'incidence de la MH plus élevée à celle de la population générale. Le traitement repose sur le protocole standard ABVD associé à la trithérapie.

COMMENT SERA-T-ELLE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ?

La prise en charge au niveau du service d'hématologie par une équipe spécialisée

L'annonce: Dialoguer avec patient sur la maladie, les modalités du traitement, les effets immédiats liés au traitement afin de l'impliquer comme acteur important dans la prise en charge et impliquer les proches pour le soutien moral.



TRAITEMENT

❖ BUT

Guérison des formes localisées avec moins d'effets secondaires aux traitements. Pour les formes avancées, l'espoir de guérison est moindre mais les chances de survie prolongée sont fortes.

MOYENS

□ Traitement Symptomatique

- Anti émétisants :
- Antagonistes des récepteurs de sérotonine : Zophren (ondansetron).
- Neuroleptiques: Largactil (Chlorpromazine) Cp 25 et 100 mg per os.
- **Produit sanguins**: pour lutter contre les effets secondaires de la CT (CG, CUP, Albumine).
- Facteurs de croissance: GCSF: 20µg/Kg en SC post chxt / Aplasie.
- Contraception orale chez la femme en âge de procréer
- Cryo préservation des spermatozoïdes, ovariopéxie (en cas de radiothérapie programmée).

COMMENT SERA-T-ELLE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE SPECIFIQUE ?

Les choix thérapeutiques selon le stade du lymphome au moment du diagnostic et la classe pronostic.

➤ La chimiothérapie

Les réponses possibles au traitement

▶ La radiothérapie

- La greffe de moelle osseuse ou de cellules souches : en cas de rechute ou de réponse insuffisante.
- ▶La thérapie ciblée: anti CD30 et anti PD1

COMMENT SERA-T-ELLE LA PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE SPECIFIQUE?

Le choix du protocole de la chimiothérapie dépend de :

- L'âge au diagnostic (<60 ans et ≥ 60 ans).</p>
- L'état général selon le statut de performance (PS)
- Le stade de la maladie et les signes généraux : I-II vs III-IV
- La masse tumorale Bulky ou non.



Disponibilité et accès à la TEP SCAN

Modalités de choix et de prescription de la CT dans le LH

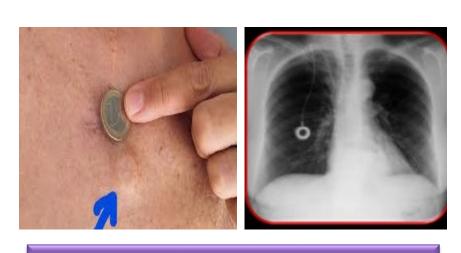
Protocole ABVD «Gold standard»: Chimiothérapie administrée en deux temps et par cycle (toutes les deux semaines à J1 et J15). Les cycles sont répétés tous les 28 jours.

Protocole BEACOPP renforcé: protocole allemand, moins utilisé que l'ABVD. Cycles répétés tout les 21 jours. Certains médicaments sont administrés les trois premiers jours de suite et d'autres à J8.

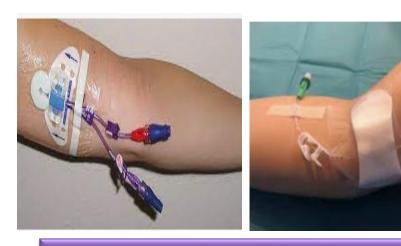
Médicaments sont administrés par voie orale et/ou par voie intraveineuse ou sous-cutanée.

Modalités de choix et de prescription de la CT dans le LH

Pour but de préserver le capital veineux: il est recommandé de mettre en place une chambre implantable percutanée (CIP) « port-à-cath®



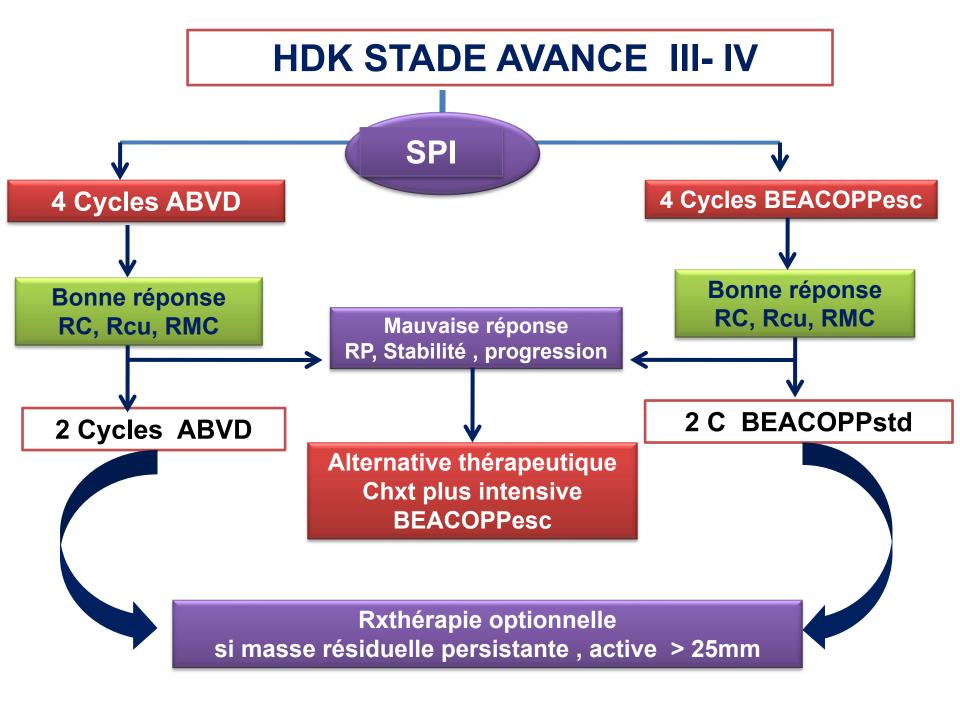
Chambre implantable



PICC- line

<u>Deux risques</u> Thromboses/ infectieux

HDK STADE LOCALISE I- II EORTC Pronostic défavorable **Pronostic favorable** 4 Cycles ABVD 3 Cycles ABVD Mauvaise réponse RP, Stabilité, progression Bonne réponse Bonne réponse RC, Rcu, RMC RC, Rcu, RMC Alternative thérapeutique **Chxt plus intensive BEACOPPesc Rxthérapie 30 Grays Rxthérapie 36 Grys** Rxthérapie 36 Grys Bons répondeurs



LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

Myélotoxicité (OMS***): surveillance et le support hématopoïétique.

- ► Rôle et réflexes du médecin généraliste
- ❖ Toute fièvre en post cure (5-10 jours) avec ou sans foyer infectieux penser à la neutropénie(sévère): Demande d'une FNS.
- * Toute infection même banale chez un neutropénique= urgence thérapeutique: ne pas la sous estimée!!!.
- ❖ Une ecchymose ou hémorragie muqueuse post cure: indicateur d'une thrombopénie (souvent sévère)= FNS / transfusion de plaquettes sans demander l'aval du médecin traitant.
- * Toute anémie (Hb à moins de 8g/dl): A transfuser par des CG

LES EFFETS INDÉSIRABLES DE LA CHIMIOTHÉRAPIE

- **□** Soutien psychologique et Traitement symptomatique:
- > Alopécie, troubles digestifs et de transit: communs à plusieurs drogues.
- ☐ A moyen et à long termes:
- ✓ Stérilité.
- **✓** Hypothyroïdie
- ✓ Cardiotoxicité.
- **✓** Fibrose pulmonaire.
- ✓Kc secondaires induits par CT et RT.

LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS LNH

DEFINITION

Les lymphomes non Hodgkiniens (LNH): Hémopathies malignes lymphoïdes de formes hétérogène qui se développent a partir d'une cellule lymphoïde B(85%) ou T/NK (15%).

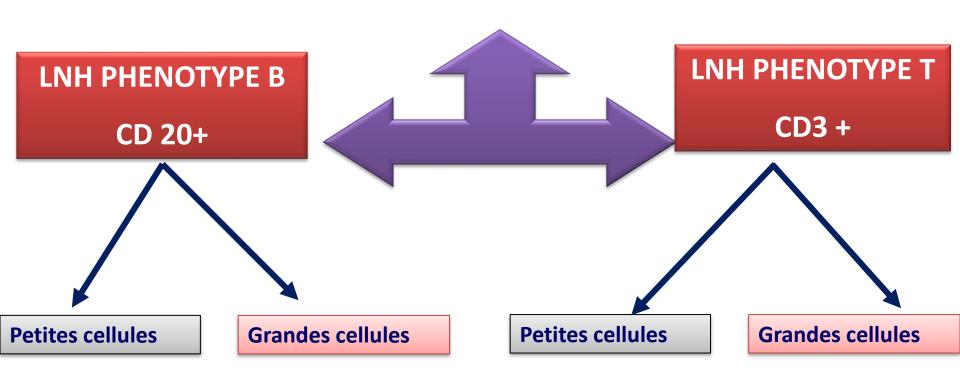
Il existe deux formes:

- -LNH ganglionnaires sont les fréquents. Regroupant les LNH agressifs et indolents.
- LNH extra-ganglionnaire: qui sont par ordre: Digestif, ORL, cutané et autres a degré moindre.

EPIDEMIOLOGIE ET PATHOGENIE

- Les LNH occupent le 2éme rang après les leucémies aigues, sont 3- 5 fois plus fréquents que l'HDK et la LLC.
- Leur incidence est en augmentation a l'échelle mondiale.
- Fréquence: plus chez l'homme que la femme. Survient à tous les ages. Les LNH indolents sont les formes du sujets âgés.
- L'étiologie est comme tous les cancers: inconnue!!
- Les facteurs favorisants:
 - Les maladies dys-immunitaires acquises, les Traitements immunosuppresseurs et les radiations
 - Autres facteurs: Virus (HIV, HTLV1, EBV), HP

LA CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE



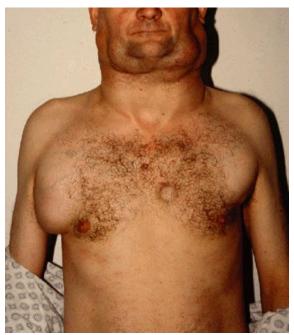
CLINIQUE

En général, la présentation de la maladie débute par une ADP unique ou multiple. De localisation périphérique ou profonde. Parfois l'atteinte peut être extra-ganglionnaire.

Circonstances:

- Une ADP ou un amas d'adps d'évolution rapide parfois volumineuses avec signes compressifs, surtout au niveau cervical:= LNH agressifs(grandes cellules).
- Des adénopathies généralisées de tailles variables d'installation progressive se voient chez les sujets âgés= LNH indolents(à petites cellules).
- Signes généraux avec adénopathies profondes (médiastinales ou abdominales).
- Localisation Extra-GGI: ORL, Digestif, Os et autres.











PARA- CLINIQUE Histologie- biologie

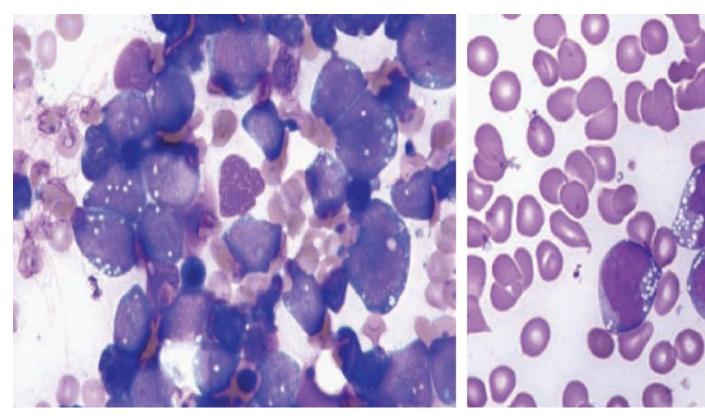
Le Diagnostic repose sur :

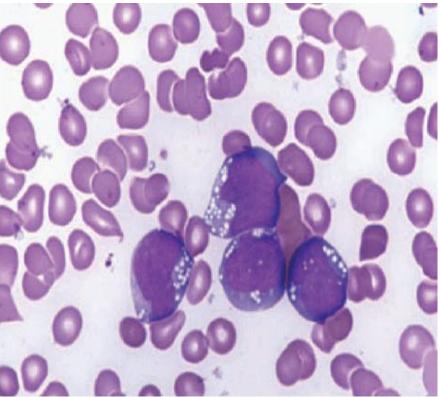
- -1- La cyto- Histologie: confirme le LNH et élimine les autres pathologies.
- 2- L'immunohistochimie:confirme la nature hématologique de la pathologie par l'expression du CD45 et la négativité des autres marqueurs de Kc
- Le phénotype B(expression CD19, CD20, CD21 et CD10).
- Le phénotype T(expression des CD3, CD2, CD5, CD7, CD8, CD4)
- 3- La biologie moléculaire et la cytogénétique: apportent d'autres renseignements : clonalité et anomalies chromosomiques qui ont des spécificité pour certains LNH. Exp t(8, 14) dans LNH de Burkitt.

- 4- Autres Bilans:

- L'hémogramme: met en évidence une anémie souvent de type inflammatoire et élimine une leucémie aigue ou une LLC.

CYTOLOGIE: CELLULES DU LYMPHOME DE BURKITT





BILAN D'EXTENSION

Outre les données cliniques (interrogatoire + Examen somatique) il est nécessaire de demander:

- -Taux de LDH et B2microglobuline: Reflètent le degré d'expansion tumorale.
- Le Bilan hépatique , surtout le taux de Phosphatases Alcaline: recherche d'atteinte hépatique.
- L'étude du LCR surtout dans les LNH agressifs GGL et même ORL.
- La biopsie de moelle osseuse: Recherche d'atteinte médullaire.
- Bilan radiologique: Idem au bilan de la maladie de Hodgkin.
- Autres Bilans : en fonction de l'organe atteint surtout dans les LNH Extra- ganglionnaire.

FACTEURS PRONOSTICS

Obligation de déterminer les facteurs pour le choix thérapeutique. Il existe plusieurs . Parmi lesquels:

- -L'age > 60 ans.
- L'indice d'activité (PS)= état général >ou = 2
- Stade avancé III- IV.
- Le nombre de site extra-GGL atteints >ou = 2
- Le volume de la masse tumorale > 10 cm
- Le taux de LDH> 300 UI/I.

NB: La classification du LNH GGL est comme la maladie de Hodgkin(Ann-Arbor)

TRAITEMENT

<u>Dans les LNH indolents du sujets agés</u>: Le traitement va de l'abstention à la monochimiothérapie voir une polychimiothérapie.

Dans les LNH agressifs et d'évolution rapide :

Le traitement dépend du stade de la maladie et du phénotype B ou T

* Dans les LNH de phénotype B(CD20+) stades localisés:

La chimiothérapie type CHOP + anti CD20(Rituximab®: Ac monoclonal): Cure / 21 jours . Total 4- 6 cures + /- Radiothérapie des sites atteints.

* Dans les LNH de phénotype B stades étendus(III- IV): CHOP/21jours 8 cures + Rituximab.

Dans les LNH de phénotype T: Idem au phéno B mais sans Rituximab

Dans les échecs: pour les deux cas : Chimiothérapie intensive + Autogreffe de cellules souches.

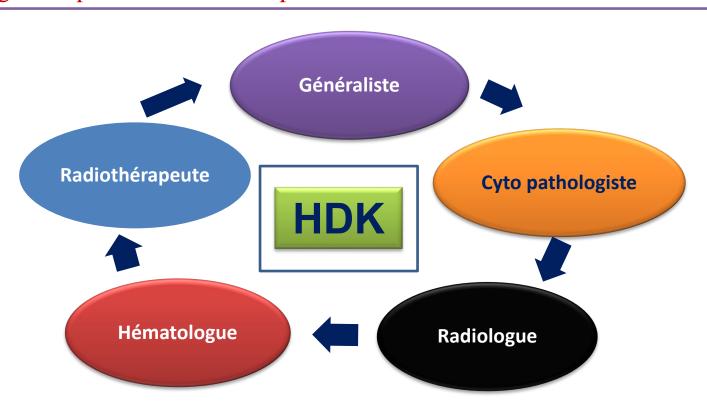
RESULTATS

- ►LNH indolents du sujet âgé: sont incurables mais la survie peut être prolongée en raison de l'index mitotique très lent des cellules.
- ►LNH agressifs du sujet âgé ; résultats ne sont pas bons , en raison de la mauvaise tolérance au traitement et le risque toxique élevé.
- ►LNH agressifs du sujet jeune: Les chances de rémission prolongée sont très élevées et guérison dans 50% des cas.
- ► LNH agressif de l'enfant type Burkitt: Les chances de guérison sont très élevées.

CONCLUSION

LH pathologie hautement curable Les progrès actuels de la TEP Scan et les nouvelles stratégies de prise en charge ont permis d'améliorer les résultats thérapeutiques avec une réduction significative des effets toxiques iatrogènes.

Objectif du cours est d'enrichir les connaissances du médecin et de l'aider à accompagner le patient dans cette épreuve.



MERCI POUR VOTRE ATTENTION