

Lymphomes malins

D^r Richard Delarue

Service d'hématologie adultes, centre hospitalier universitaire Necker, 75015 Paris, France

richard.delarue@nck.aphp.fr

Objectifs

- Diagnostiquer un lymphome malin.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les lymphomes représentent la pathologie maligne hématologique la plus fréquente. Les taux d'incidence standardisés des lymphomes non hodgkiniens sont de 12,1/100 000 chez l'homme et de 8,2/100 000 chez la femme. Le sex-ratio est de 1,2 (données InVS, février 2008). Il s'agit du sixième cancer le plus fréquent dans les pays européens, avec de grandes disparités géographiques. Cette incidence augmente depuis le début des années 1980 sans que l'on en comprenne précisément l'origine. Cette augmentation n'est pas liée à l'apparition de l'épidémie VIH ni au progrès des méthodes diagnostiques.

Les taux d'incidence standardisés des lymphomes hodgkiniens sont de 2,3/100 000 chez l'homme et de 2,5/100 000 chez la femme. Le sex-ratio est de 0,92 (données InVS, février 2008). Cette incidence diminue régulièrement depuis 30 ans pour l'homme, mais augmente chez les femmes, en faveur d'un facteur de risque spécifique, aujourd'hui non identifié.

CAUSES

La plupart des lymphomes n'ont pas de cause retrouvée. Cependant, certaines causes doivent être reconnues.

Pathologies infectieuses

1. Infections bactériennes

La plus connue est l'infection par *Helicobacter pylori* au niveau gastrique, qui est un agent étiologique direct du lymphome associé au tissu lymphoïde muqueux de l'estomac (lymphome du *mucosa-associated lymphoid tissue* [MALT]). Son rôle a pu être démontré par l'association forte entre ce type de lymphome et la présence d'une infection à *Helicobacter pylori*, au niveau de l'estomac, et par la guérison de certaines formes par un traitement antibiotique associé aux inhibiteurs de la pompe à protons.

D'autres agents infectieux bactériens ont été associés à certains types d'hémopathie lymphoïde. Il est important de noter que tous ces lymphomes appartiennent au groupe des lymphomes de la zone marginale (v. *infra*).

2. Infections virales

Historiquement, le virus d'Epstein-Barr (EBV) a été le premier associé à un lymphome : il s'agit du lymphome de Burkitt endémique en Afrique noire où 100 % des tumeurs expriment un antigène du virus de l'EBV. Dans les formes sporadiques présentes en Europe, environ 40 % de ces lymphomes sont associés à ce virus. L'EBV est, par ailleurs, associé à d'autres lymphomes : lymphome des cavités, lymphome des immunodéprimés et certains lymphomes hodgkiniens.

Le virus HTLV-1 est associé à une prolifération lymphomateuse T particulière, qui peut prendre plusieurs aspects, de l'hyperlymphocytose d'apparence bénigne à des formes très agressives ressemblant à une leucémie aiguë ou à un lymphome T. Le rétrovirus s'intègre dans des lymphocytes T, induit leur transformation, et est donc directement en cause dans la lymphomagenèse.

Le virus de l'hépatite C est associé d'un point de vue épidémiologique à la survenue d'hémopathies lymphoïdes B, en particulier des lymphomes spléniques à lymphocytes villeux qui font partie du groupe des lymphomes de la zone marginale. Ceci pourrait être une des explications à l'incidence élevée des lymphomes dans les pays à forte prévalence d'infection par le virus de l'hépatite C (HCV) comme l'Italie. Le simple traitement de l'hépatite C, à condition qu'il soit efficace, permet l'amélioration de l'hémopathie, voire sa guérison.

Le virus HHV8 (*human herpes virus*) a été associé à un type particulier de lymphome rarissime, le lymphome des cavités, que l'on trouve particulièrement chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Immunodépressions

Toutes les causes d'immunodépression représentent un risque accru de développer un lymphome. Il peut s'agir :

- d'immunodépression innée : déficit immunitaire ;
- d'immunodépression acquise virale (infection par le VIH) ou iatrogène (immunosuppression dans le cadre d'une transplantation d'organes ou du traitement d'une maladie inflammatoire).

Maladies associées

Certaines maladies auto-immunes ont un risque plus important de développer un lymphome. Citons, en particulier, le syndrome de Sjögren. Certaines maladies où intervient une anomalie de réparation de l'ADN, ont aussi un risque accru (ataxie-télangiectasie).

Causes environnementales

Peu de choses sont connues. Dans certaines populations exposées aux pesticides organochlorés et organophosphorés, le risque de développer un lymphome est statistiquement plus important (agriculteurs, viticulteurs...).

Rien n'a été démontré en ce qui concerne l'alimentation, le tabac, les lignes à haute tension, les radiations ionisantes, les teintures de cheveux aujourd'hui utilisées...

DIAGNOSTIC D'UN LYMPHOME

Circonstances de découverte

Le plus souvent, il s'agit d'un syndrome tumoral cliniquement palpable, essentiellement une ou plusieurs adénopathies superficielles. Ces adénopathies sont indolores, fermes, rondes et ne sont pas fixées aux plans profonds. Il peut s'agir aussi de la découverte à l'examen physique d'une splénomégalie - rarement symptomatique.

Ce syndrome tumoral peut siéger dans un organe extraganglionnaire, et virtuellement tous peuvent être atteints : masse hépatique, localisation digestive responsable de douleurs ou de saignement, masse pulmonaire responsable de signes fonctionnels respiratoires, lésions osseuses douloureuses, hypertrophie amygdalienne, masse testiculaire ou des seins, épanchements...

Ces adénopathies peuvent expliquer un syndrome compressif : syndrome cave supérieur, compression des voies urinaires, compression veineuse ou lymphatique au niveau pelvien se manifestant par des œdèmes des membres inférieurs.

Plus rarement, il s'agit de signes généraux (*v. infra*). Un prurit chronique, d'allure *sine materia*, doit faire évoquer un lymphome de Hodgkin.

Il n'y a pas de signe biologique d'appel. En particulier, le dosage de la lactate déshydrogénase (LDH) n'étant ni sensible, ni surtout spécifique, il ne doit pas être proposé comme dépistage.

Diagnostic histologique

Le ganglion est le plus souvent indolore, mobile, ferme. Il n'y a pas de lésion suspecte d'infection ou de tumeur dans le territoire drainé.

Le diagnostic d'un lymphome est uniquement histologique : il nécessite donc le plus souvent un prélèvement biopsique chirurgical ou sous contrôle radiologique par voie percutanée.

Cette biopsie, lorsqu'il s'agit d'un ganglion, ne doit pas être un curage ganglionnaire, puisque cet acte n'a aucun intérêt thérapeutique dans la prise en charge d'un lymphome.

Certaines règles sont importantes à adopter pour que le prélèvement histologique soit de la meilleure qualité possible, permettant à l'anatomopathologiste de rendre un diagnostic très précis (fig. 1) :

- il est toujours préférable de prélever un ganglion qu'un site extraganglionnaire : en effet, le diagnostic est aussi orienté par les modifications architecturales au niveau du ganglion atteint ;
- il faut, en règle générale, prendre le plus gros ganglion, c'est-à-dire celui qui a le plus de chance d'être représentatif de la pathologie. Ceci peut parfois être compliqué pour le chirurgien mais est de grande importance ;
- il vaut toujours mieux prendre un ganglion dans un site forcément pathologique (par exemple, un ganglion sus-claviculaire) que dans un site où il est assez habituel de voir des ganglions de petite taille comme au niveau inguinal ou au niveau axillaire.

En cas de difficulté à choisir le site à prélever, il est possible de s'aider avec des cytoponctions des différents ganglions présents et de choisir en fonction des résultats celui qui sera prélevé. Cette cytoponction ne suffit jamais au diagnostic.

QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER À L'EXAMEN ?

Voici une série de questions qui, à partir d'un exemple de cas clinique, pourrait concerner l'item « Lymphomes malins ».

Les lymphomes, hodgkiniens ou non, sont des maladies fréquentes dont la présentation clinique et les circonstances de découverte peuvent être très polymorphes. Ceci explique donc que ces pathologies peuvent tout à fait faire l'objet d'un dossier à l'ECN en suivant le mode de la transversalité...

Cas clinique

Un jeune homme de 20 ans vous est adressé pour prise en charge d'un syn-

drome médiastinal radiologique. Il n'a aucun antécédent particulier. Son histoire actuelle débute il y a environ trois semaines avec une dyspnée initialement d'effort, puis s'aggravant progressivement pour devenir permanente. Une radiographie pulmonaire retrouve un parenchyme pulmonaire normal, et une tumeur volumineuse siégeant dans le médiastin moyen.

- 1 Quels signes cliniques en rapport avec une compression des organes au voisinage de la tumeur peut-on retrouver ?
- 2 Décrivez votre examen clinique.
- 3 Vous suspectez un lymphome de Hodgkin. Quelle est l'étape diagnostique primordiale à ce stade ?
- 4 Le diagnostic est confirmé. Il n'existe aucun point d'appel particulier. Quel est le bilan paraclinique nécessaire et suffisant à la mise en route du traitement ?

Éléments de réponse dans un prochain numéro

Le prélèvement doit permettre aux anatomopathologistes et aux différents biologistes qui seront impliqués dans le diagnostic de réaliser toutes les techniques nécessaires : histologie standard, mais aussi immuno-histochimie et parfois étude cytogénétique ou moléculaire. Il doit être adressé au laboratoire d'anatomopathologie dans les meilleures conditions, c'est-à-dire frais (et surtout pas fixé), et doit être préparé par les anatomopathologistes. Cette préparation ganglionnaire nécessite la réalisation d'apposition sur lame, de la fixation d'un fragment (idéalement dans le formol), et de la congélation d'un fragment. Il peut aussi être utile, si une cytogénétique est nécessaire, d'avoir un prélèvement mis en culture (RPMI).

PRISE EN CHARGE INITIALE

Le patient est revu après que le diagnostic de lymphome a été porté. Les différents éléments importants de sa prise en charge sont alors cliniques, biologiques et radiologiques.

Bilan clinique

Les trois éléments fondamentaux de l'examen clinique initial sont :

- l'évaluation de l'ensemble des aires ganglionnaires (cervicales, sus-claviculaires, axillaires, inguinales et parfois épitrochléennes) ainsi que la présence ou non d'une splénomégalie. Ces différentes atteintes doivent être consignées sur un schéma précis, qui doit être daté. Sera ajoutée l'analyse des amygdales. Tout autre site extraganglionnaire suspect est précisé (testicule, sein, peau...);
- la présence de signes généraux qui sont évalués sur la présence d'une fièvre vespérale, le plus souvent aux alentours de 38 °C, durant plus de 8 jours, sur des sueurs nocturnes qui obligent typiquement le patient à changer la literie ou de vêtements la nuit, et sur la présence d'un amaigrissement de plus de 10 %, involontaire, sur le dernier mois ;

POINTS FORTS

à retenir

- Les lymphomes, hodgkiniens et non hodgkiniens, sont des maladies fréquentes dont l'incidence ne cesse de croître depuis 30 ans. C'est la sixième cause de cancer en France.
- Même si leurs origines sont largement inconnues, leurs rôles d'agents pathogènes doivent être évoqués dans certaines situations. Une éventuelle immunodépression sous-jacente doit aussi toujours être recherchée.
- Le diagnostic est histologique sur un fragment de biopsie ganglionnaire. Ce ganglion doit être « technique » correctement pour que les différents hématopathologistes et biologistes aboutissent au diagnostic le plus précis.
- Le bilan initial est :
 - clinique : aires ganglionnaires, signes généraux ;
 - biologique : hémogrammes, LDH, bêta-2-microglobuline, électrophorèse des protéines sériques ;
 - sérologique : VIH, VHC, VHB ± HTLV-1 ;
 - morphologique : TDM ± TEP-scan ;
 - histologique : BOM (éventuellement biopsie digestive et cytologie du LCR).
- Il existe une quarantaine de types de lymphome, chacun ayant son traitement et son pronostic propre.

- l'évaluation de l'état général : plusieurs échelles sont disponibles, la plus couramment utilisée est celle de l'OMS (tableau 1). Cette échelle doit être adaptée en fonction de l'âge du patient : on ne peut pas demander la même chose à un jeune étudiant et à un vieux monsieur de 80 ans...

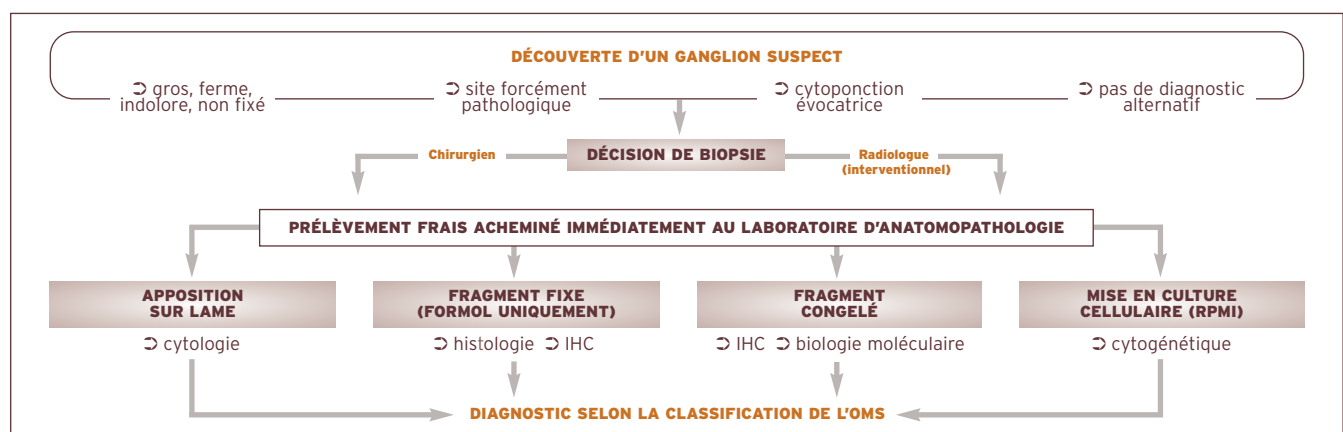


Figure 1 Prise en charge diagnostique des lymphomes (IHC : immuno-histochimie).

Examens biologiques

Les différents examens biologiques nécessaires à la prise en charge d'un lymphome sont :

- l'hémogramme, qui va rechercher la diminution d'une ou plusieurs lignées, ou la présence d'une hyperlymphocytose. Il est systématiquement complété d'un frottis sanguin à la recherche d'une population anormale circulante ;
- le dosage des LDH : il a un intérêt pronostique majeur ;
- le dosage de la bêta-2-microglobuline : là aussi, son intérêt est pronostique, souvent parallèle au dosage des LDH ;
- l'électrophorèse des protéines sériques : elle permet la recherche d'une immunoglobuline monoclonale qui sera précisée par une immunofixation ou une immunoélectrophorèse, et permet aussi le dosage de l'albumine sérique, qui est un facteur pronostique de toutes les hémopathies lymphoïdes ;
- la détermination des sérologies VIH et contre les hépatites B et C : la sérologie VIH est importante, puisque le traitement d'un lymphome associé à l'infection par le VIH passe par le traitement des deux pathologies. La détermination de la sérologie du virus de l'hépatite B est importante, et ce d'autant qu'une chimiothérapie avec du rituximab est envisagée, le risque étant le développement d'une hépatite aiguë. La détermination de la sérologie du virus de l'hépatite C peut également être utile, en particulier pour des formes classiquement associées à cette infection ;
- la sérologie du virus HTLV-1 est utile lorsqu'il s'agit d'un lymphome T ;
- la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique : c'est un facteur pronostique important pour les lymphomes de Hodgkin, mais ne présente pas d'intérêt dans les lymphomes non hodgkiniens ;
- la recherche d'un syndrome de lyse (hyperuricémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie) est nécessaire lorsqu'il s'agit d'un lymphome agressif (lymphome de Burkitt surtout).

Tableau 1 Échelle du *Performans Status* de l'OMS

Performans Status	ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ
0	Normale
1	Patient symptomatique mais activités quotidiennes normales
2	Symptômes présents, le patient doit rester alité moins de 50 % de la journée
3	Symptômes présents, le patient doit rester alité plus de 50 % de la journée
4	Alité en permanence, activités simples (toilette...) impossibles - Nécessité d'une aide permanente

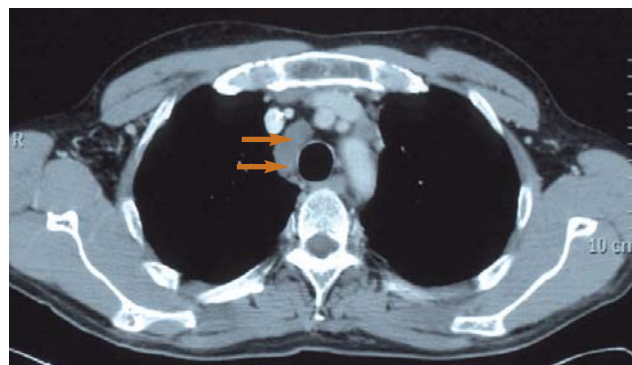


Figure 2 Adénopathies médiastinales (→) : lymphome de Hodgkin (TDM thoracique).



Figure 3 Adénopathies rétropéritonéales (→) et mésentériques (→) : lymphome folliculaire (TDM abdominal).

Examens radiologiques

Le bilan morphologique fait appel à la tomodensitométrie (fig. 2, 3, 4). Elle doit être thoraco-abdomino-pelvienne, éventuellement complétée par une imagerie ORL. Cette tomodensitométrie doit être réalisée avec une injection de produit de contraste iodé. Si elle n'est pas possible (insuffisance rénale), il est recommandé de réaliser soit un scanner sans injection, mais cela n'est pas l'idéal, soit une imagerie thoracique par scanner et une imagerie abdomino-pelvienne par IRM.

La tomographie par émission de positons (TEP) [fig. 5], et surtout les TEP aujourd'hui couplées à la tomodensitométrie, sont de plus en plus nécessaires à la prise en charge des patients atteints de lymphome. Un dérivé du glucose marqué avec du fluor radioactif ayant pour caractéristiques de s'intégrer aux cellules à fort niveau de métabolisme, et en particulier aux cellules tumorales, est injecté. Tous les lymphomes de haut grade et les lymphomes de Hodgkin fixent parfaitement bien le traceur. Ceci est moins connu pour l'instant pour les lymphomes de bas grade. La place de cet examen dans le cadre du bilan initial n'est pas bien codifiée aujourd'hui, c'est avant tout un examen indispensable pour évaluer l'efficacité et la réponse au traitement.



Figure 4 Splénomégalie hétérogène nodulaire : lymphome diffus à grandes cellules B (TDM abdominal).

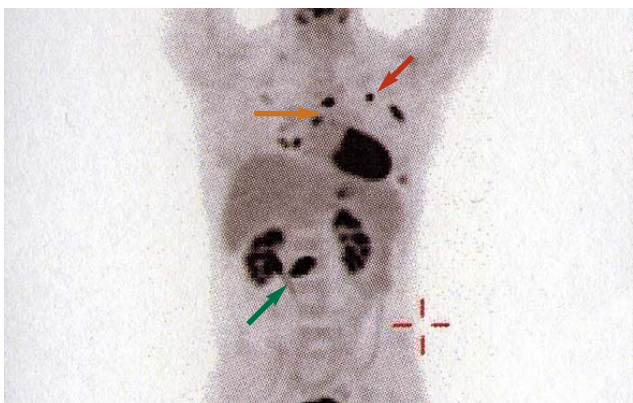


Figure 5 Fixations ganglionnaire, médiastinale (→), pulmonaire (→) et vertébrale (→) : lymphome de Hodgkin (TEP).

Autres examens

La biopsie ostéomédullaire est systématique au diagnostic de toutes les formes de lymphome. Elle permet d'évaluer la présence ou non d'une atteinte de la moelle osseuse, mais aussi d'évaluer la richesse médullaire avant un traitement myélotoxique.

Les endoscopies digestives peuvent être utiles au bilan d'extension de certains types de lymphome : lymphome du MALT, lymphome du manteau (50 % des patients ont une atteinte digestive au diagnostic).

La ponction lombaire permet une étude cytologique du liquide céphalorachidien ; elle est indispensable pour tous les lymphomes agressifs, qu'ils soient de phénotype T ou B.

CLASSIFICATION ANATOMOCLINIQUE DES LYMPHOMES

La classification des lymphomes est celle de l'OMS ; elle intègre des données non seulement histologiques mais aussi immunohistochimiques, cytogénétiques, moléculaires, avec une forte corrélation clinique. Elle sera prochainement mise à jour.

Plutôt que de donner une liste exhaustive des différents types de lymphomes de la classification, la figure 6 rappelle les principales entités avec leur fréquence respective.

Pour chacune des formes sont précisés les principaux éléments anatomopathologiques, immunohistochimiques, cytogénétiques et moléculaires permettant leur diagnostic.

ÉTUDE ANALYTIQUE DES PRINCIPAUX LYMPHOMES

Lymphome hodgkinien

Son incidence est de l'ordre de 2 à 3 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an en France avec 2 pics de fréquence : troisième et septième décade.

Le tableau clinique le plus fréquent est celui d'adénopathies médiastino-cervicales, parfois responsables d'un syndrome compressif, et en particulier d'un syndrome cave supérieur (œdème en pèlerine, circulation veineuse collatérale cave supérieure avec turgescence jugulaire). Ce syndrome compressif peut aussi expliquer une réaction péricardique, ou des symptômes respiratoires en rapport avec une compression trachéale ou des bronches souches.

Plus rarement, il s'agit d'adénopathies sous-diaphragmatiques plus ou moins associées à une atteinte splénique ou extraganglionnaire initiale.

Le diagnostic est porté sur une biopsie ganglionnaire.

Les deux sous-types histologiques les plus fréquents sont les formes scléronodulaires où de larges bandes de sclérose délimitent des nodules au sein du ganglion, et les formes à cellularité mixte. Les cellules caractéristiques dites de Sternberg et de Hodgkin permettent de porter le diagnostic. Ce sont des cellules de très grande taille au noyau bilobé pour les cellules de Sternberg, au nucléole proéminent. Leur phénotype est le plus souvent CD30+, CD15+, et CD20+ dans environ 15 % des cas. Une expression d'un marqueur d'EBV est aussi fréquente (LMP pour *latent membrane protein*, EBV).

Le bilan initial est peu différent de celui d'un autre lymphome. La détermination du syndrome inflammatoire biologique par la vitesse de sédimentation est un facteur pronostique, en particulier des formes localisées.

Le pronostic dépend du stade et est différent s'il s'agit d'un stade localisé I-II ou disséminé III-IV (classification d'Ann-Arbor : tableau 2).

Dans les stades localisés, les principaux éléments pronostiques sont la présence d'un syndrome inflammatoire biologique, d'une masse tumorale étendue « Bulky » supérieure à 10 cm, le nombre d'aires ganglionnaires atteintes, l'âge.

Dans les formes disséminées, il existe un score à 7 variables dont les éléments de mauvais pronostic sont l'âge (> 45 ans), le sexe (homme), le stade (IV), la leucocytose (> 15 000/mm³), la lymphocytose (< 600/mm³ ou à 8 %), l'albuminémie (< 40 g/L) et l'hémoglobine (< 10,5 g/dL).

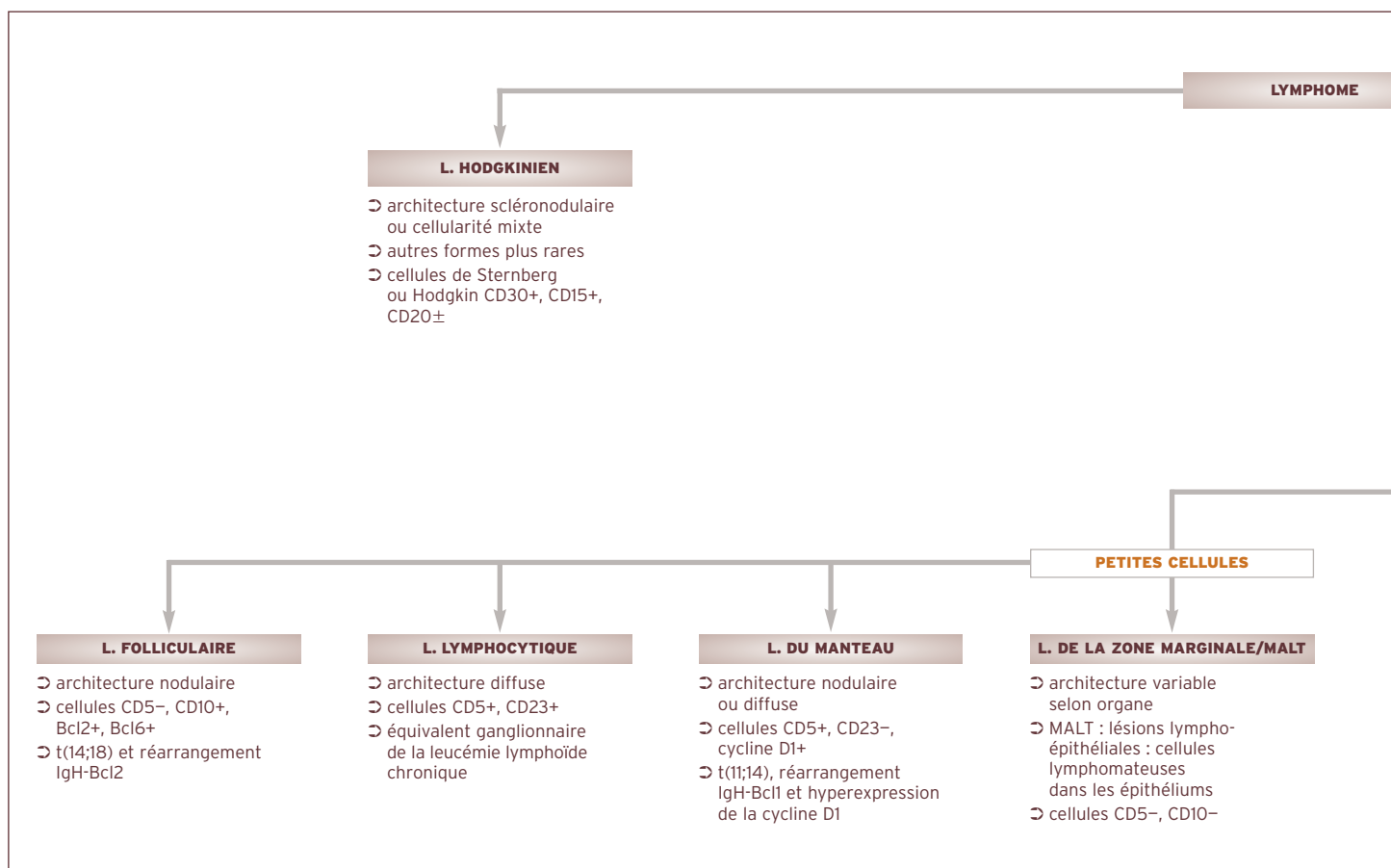


Figure 6 Schéma simplifié de la classification OMS des lymphomes.

Lymphome à grandes cellules B

C'est le prototype du lymphome agressif. Il représente environ 35 % des lymphomes non hodgkiniens.

La présentation histologique est souvent assez facile, faite d'un tapis de grandes cellules qui présentent, comme marqueur, l'antigène CD20. Les autres marqueurs immunohistochimiques couramment évalués (Bcl2, CD10, Bcl6...) n'ont pas d'intérêt diagnostique et leur rôle pronostique est en cours d'évaluation. Ce groupe est cependant plus hétérogène qu'il ne paraît et le démembrement de certains groupes pourrait modifier prochainement leur approche diagnostique et thérapeutique. Dans ce groupe se trouvent des formes issues de la transformation de lymphomes indolents (folliculaire...), d'emblée au diagnostic ou pendant leur suivi.

L'atteinte ganglionnaire peut siéger n'importe où, et la présence d'une atteinte extraganglionnaire au diagnostic est relativement fréquente (poumons, estomac, foie, moelle osseuse...).

La prise en charge initiale n'est pas différente de celle exposée dans le chapitre correspondant. La détermination du pronostic initial fait appel au score de l'index pronostique international ajusté à l'âge qui tient compte du stade (I ou II vs III ou IV), des

LDH (normales ou élevées) et de l'état général selon l'échelle de l'OMS (0 ou 1 vs ≥ 2).

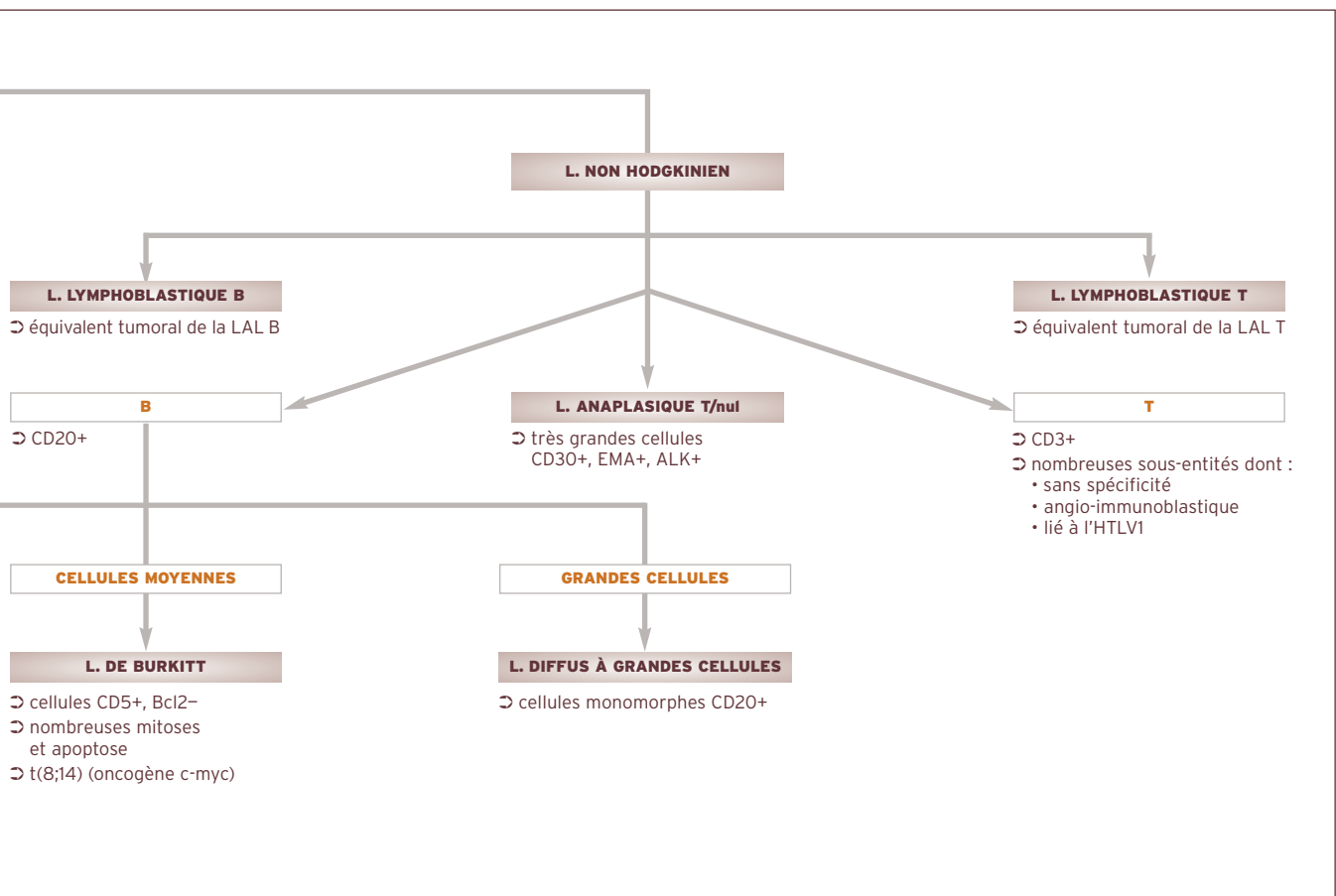
Les traitements sont décidés en fonction de l'âge et de cet indice pronostique international.

Lymphome folliculaire

Il s'agit du principal lymphome indolent, correspondant à environ 25 % des patients atteints de lymphome.

La présentation clinique initiale est souvent celle d'un patient en bon état général qui présente une polyadénopathie disséminée et, d'une manière assez fréquente, une masse abdominale parfois extrêmement volumineuse et souvent totalement asymptomatique. L'atteinte ganglionnaire médiastinale est moins fréquente. L'atteinte médullaire est aussi fréquente.

Le diagnostic histologique montre une prolifération ganglionnaire d'architecture nodulaire faite de petites cellules. Celles-ci expriment, outre l'antigène CD20, les antigènes Bcl2 et CD10 mais n'expriment pas l'antigène CD5. Il existe une translocation récurrente t(14;18) aboutissant à un réarrangement IgH-Bcl2 et à une hyperexpression de Bcl2.



Plusieurs scores pronostiques du lymphome folliculaire existent. Le plus récent est le FLIPI (pour *follicular lymphoma international prognostic index*) : il prend en compte l'âge, le taux d'hémoglobine, les LDH, le stade et le nombre de sites ganglionnaires atteints.

Lymphome T

Il représente environ 15 % des lymphomes.

Il existe de nombreux sous-types histologiques qui ne seront pas détaillés ici. Leur point commun est un pronostic extrêmement sévère, quels que soient la présentation ou le sous-type.

Il est important de penser à vérifier la sérologie du virus HTLV1, en particulier pour les patients venant des zones d'endémie (Caraïbes, Afrique noire, Asie du Sud-Est).

Lymphome du manteau

Il s'agit d'un lymphome de présentation bien particulière qui correspond à 5 à 7 % des diagnostics de lymphome.

Les éléments plus particulièrement associés à ce diagnostic sont la présence dans environ 90 % des cas d'une atteinte médullaire, dans 50 % des cas d'une atteinte leucémique, et dans 50 %

des cas d'une atteinte digestive qui doit être recherchée (ancienne polypose lymphomatoïde).

Histologiquement, il s'agit le plus souvent d'une prolifération nodulaire, les nodules étant de taille très variable. Les cellules expriment les antigènes CD20 et CD5 mais n'expriment pas le CD23. Le marquage par un anticorps anticycline D1 est une aide précieuse au diagnostic. La cytogénétique montre une translocation t(11;14) et, en biologie moléculaire, il existe un réarrangement IgH-Bcl1 associé à une hyperexpression de la cycline D1 dans la majorité des cas.

Lymphome de Burkitt

Il s'agit d'un lymphome de très haut grade de malignité, plus fréquent chez les enfants et les sujets infectés par le VIH.

Le temps de doublement tumoral est très rapide. L'atteinte initiale est surtout ganglionnaire (cervicale), abdominale, neuro-méningée, et médullaire (présentation ressemblant à une leucémie aiguë).

Histologiquement, il s'agit d'une prolifération monomorphe de cellules de taille moyenne. Il existe de très nombreuses images

de mitoses et d'apoptose. Les cellules expriment le CD20, mais n'expriment pas Bcl2. La cytogénétique permet d'affirmer le diagnostic, en montrant un réarrangement de l'oncogène *c-myc* situé sur le chromosome 8 avec la chaîne lourde des immunoglobulines (t(8 ;14)) ou l'une des deux chaînes légères (t(2 ;8) ou (8 ;22)).

Le pronostic vital est souvent engagé lors de la prise en charge (syndrome compressif, syndrome de lyse...) mais à condition de suivre un traitement très intense, basé sur le méthotrexate à fortes doses, le pronostic est bon.

Lymphome de la zone marginale

On trouve dans ce groupe les lymphomes associés aux tissus lymphoïdes des muqueuses (lymphome du MALT), les lymphomes spléniques à lymphocytes villeux, les lymphomes ganglionnaires de la zone marginale.

La majorité des lymphomes pour lesquels un lien avec un agent infectieux bactérien ou viral (HCV) a été démontré se trouve dans cette catégorie.

Il existe fréquemment une immunoglobuline monoclonale, essentiellement une IgM. Certaines anomalies cytogénétiques et/ou moléculaires sont récurrentes. Leur importance a essentiellement été démontrée pour les lymphomes du MALT de l'estomac, d'où l'obligation d'une étude cytogénétique au diagnostic pour ces patients.

Autres formes

Les lymphomes lymphocytiques représentent l'équivalent purement tumoral ganglionnaire de la leucémie lymphoïde chronique avec laquelle ils partagent les facteurs pronostiques et l'attitude thérapeutique.

Les lymphomes lymphoblastiques (essentiellement T) représentent l'équivalent purement tumoral des leucémies aiguës lymphoblastiques et ils doivent être pris en charge de la même manière.

Les lymphomes anaplasiques sont des lymphomes de présentation ganglionnaire et fréquemment cutanée. Le pronostic est bon lorsqu'il est associé à l'expression d'une protéine, ALK, détectable en immunohistochimie.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE INITIALE

Quelques grandes notions sont importantes à connaître, en particulier pour pouvoir délivrer initialement une information claire et loyale au patient chez qui vient d'être diagnostiqué un lymphome.

Le traitement d'un lymphome fait appel, dans quasiment tous les cas, à un traitement systémique, et essentiellement à de la chimiothérapie et/ou à de l'immunothérapie. Les indications de radiothérapie sont marginales, et le traitement d'un lymphome n'est jamais chirurgical.

La décision de traitement est prise en fonction de l'histologie initiale, du bilan d'extension et surtout des différents indices pronostiques.

Tableau 2 Classification d'Ann Arbor

Stade I	Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire ou d'un seul site extraganglionnaire
Stade II	Atteinte d'au moins 2 sites ganglionnaires, du même côté du diaphragme.
Stade III	Atteinte d'au moins 2 sites ganglionnaires, des 2 côtés du diaphragme
Stade IV	Atteinte extraganglionnaire avec atteinte ganglionnaire non en contiguïté ou 2 atteintes extraganglionnaires non contiguës
A	Absence de signes généraux
B	Présence de signes généraux (au moins 1) → fièvre vespérale → sueurs nocturnes → amaigrissement
a	Absence de syndrome inflammatoire biologique
b	Présence d'un syndrome inflammatoire biologique

Il est important et fondamental pour le patient qu'il puisse être inclus dans des protocoles de recherche clinique qui permettent aujourd'hui des améliorations thérapeutiques constantes par une meilleure définition des stratégies de traitement, de leur surveillance et l'accès aux nouveautés thérapeutiques.

En fonction des différents traitements, un bilan peut être nécessaire avant sa mise en route, par exemple le contrôle de la fonction ventriculaire gauche en cas d'utilisation des anthracyclines. La mise en place d'une chambre implantable pour faciliter les perfusions peut aussi être nécessaire. Une cryopréservation de sperme au CECOS (Centre d'étude et de conservation des œufs et du sperme) doit être proposé à tous les hommes. Un blocage artificiel de l'ovulation chez les femmes non ménopausées est discuté, mais recommandé.

Les pourcentages d'efficacité et de réussite du traitement sont éminemment variables en fonction des pathologies. Certaines notions sont cependant utiles à connaître :

- un lymphome hodgkinien a, en particulier dans les stades localisés, une chance de guérison en particulier extrêmement forte, supérieure à 90 %, et les différents protocoles aujourd'hui tentent de diminuer l'intensité du traitement pour arriver au même résultat. Cependant, il existe des patients (très rares) réfractaires au traitement avec un pronostic extrêmement mauvais ;
- un lymphome diffus, à grandes cellules, bénéficie souvent très rapidement d'une immunochimiothérapie comportant du rituximab (anticorps monoclonal anti-CD20) et des anthracyclines (protocole RCHOP avec du rituximab, du cyclophosphamide, de la doxorubicine, de la vincristine et des stéroïdes [Prednisone], le plus souvent une cure tous les 21 jours pendant 6 à 8 cures). Une procédure de greffe de cellules souches hématopoïétiques

autologues peut parfois être nécessaire chez les patients les plus gravement atteints (IPI = 2 ou 3). Lorsqu'une rémission complète est obtenue et que celle-ci dure plus de 2 ans, la probabilité d'une guérison définitive est très élevée. En revanche, les formes réfractaires ou rechutant précocement sont de très mauvais pronostic. Le pronostic va globalement de 90 % de survie à 5 ans, pour un lymphome localisé chez un patient jeune, à 40 à 50 % pour une forme de mauvais pronostic chez un patient âgé (IPI = 3) ;

- les lymphomes indolents et en particulier les lymphomes folliculaires ont une histoire naturelle complètement différente. Même si la médiane de survie au diagnostic d'un patient atteint d'un lymphome folliculaire est probablement aujourd'hui aux alentours de 15 ans, c'est une maladie qui ne guérit jamais, évoluant avec des périodes d'activité de la maladie et des périodes de rémission plus ou moins prolongée. L'impact d'une telle évolution est d'autant plus important que le patient est jeune au diagnostic. Les possibilités thérapeutiques sont très variées, de l'abstention à la greffe de moelle. ■

L'auteur déclare avoir reçu des honoraires des laboratoires Roche.

Pour en savoir plus

► Le lymphome hodgkinien

Brice P, Collin P

Paris : ed John Libbey Eurotext, 2004.

► Les lymphomes malins non hodgkiniens

Reyes F

Paris : ed John Libbey Eurotext, 2000.

► Lymphomes

Monographie (Rev Prat 2009;59:à paraître)

MINI TEST DE LECTURE

A / VRAI ou FAUX ?

- 1 L'incidence des lymphomes croît régulièrement depuis 30 ans.
- 2 La réalisation d'une fibroscopie gastrique avec recherche initiale d'*Helicobacter pylori* est systématique dans le bilan initial d'un lymphome à grandes cellules.
- 3 La fixation au TEP-scan d'un ganglion lymphomateux est peu différente de celle d'un ganglion normal.
- 4 Le risque de rechute d'un lymphome à grandes cellules, en rémission complète à l'issue du traitement, est maximal dans les 2 premières années.
- 5 Le pronostic d'un lymphome folliculaire est indépendant du nombre de sites ganglionnaires atteints.
- 6 Le lymphome T a un pronostic moins bon que le lymphome B.

B / QCM

Parmi les examens biologiques suivants, le(s)quel(s) permet(tent) d'évaluer le pronostic d'un lymphome au diagnostic ?

- 1 LDH
- 2 alpha-fœto-protéine
- 3 bêta-hCG
- 4 bêta-2-microglobuline
- 5 ACE

Réponses : A : V, F, F, V, F, V / B : 1, 4.

MINI TEST DE LECTURE de la question 45, p. 1131

A / VRAI ou FAUX ?

- 1 Le delirium tremens se traite avec des neuroleptiques en première intention.
- 2 Les benzodiazépines sont le traitement de première intention dans le sevrage thérapeutique.
- 3 Le cannabis est une cause de schizophrénie.

B / VRAI ou FAUX ?

- 1 La cocaïne a comme principal effet clinique la sédation.
- 2 Les traitements de substitution aux opiacés peuvent être détournés de leur usage.
- 3 Le dopage ne concerne que les sportifs.

C / QCM

Parmi les manifestations suivantes, lesquelles retrouve-t-on dans le syndrome de sevrage en héroïne ?

- 1 Bâillements.
- 2 Rhinorrhée.
- 3 Crampes musculaires.
- 4 Anxiété.
- 5 Insomnie.

Réponses : A : F, V, F / B : F, V, F / C : 1, 2, 3, 4, 5.