

LES SYNDROMES LYMPHOROLIFÉRATIFS

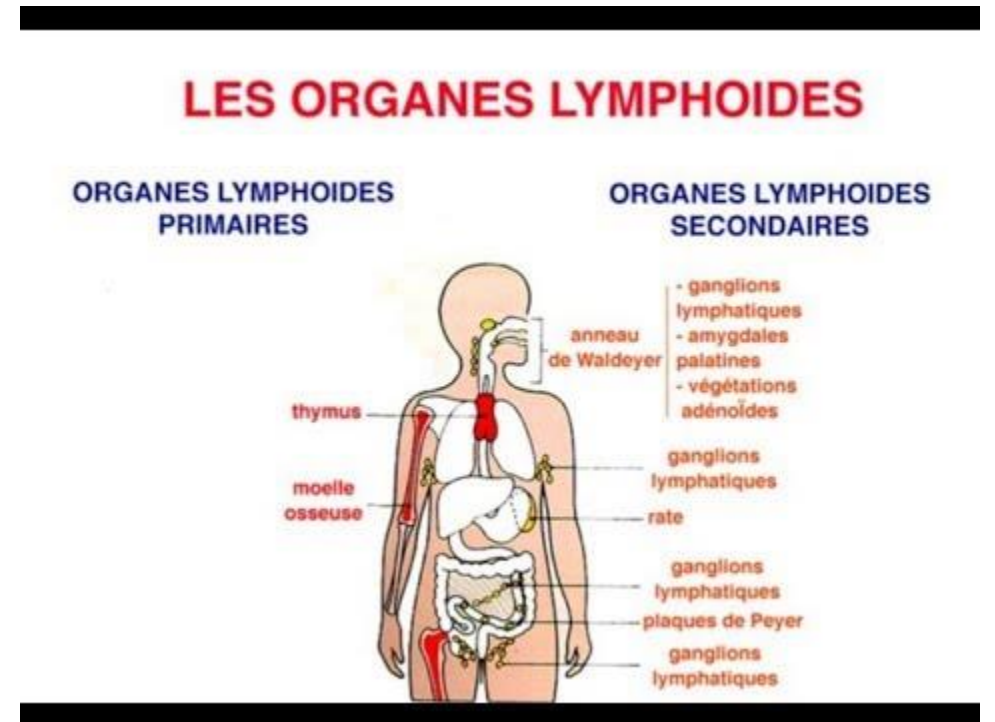
Dr SFAOUI

HEMATOLOGIE CHU ORAN

FACULTE DE MEDECINE ORAN

DEFINITION:

- Les syndromes lymphoprolifératifs sont des hémopathies malignes du tissu lymphoïde

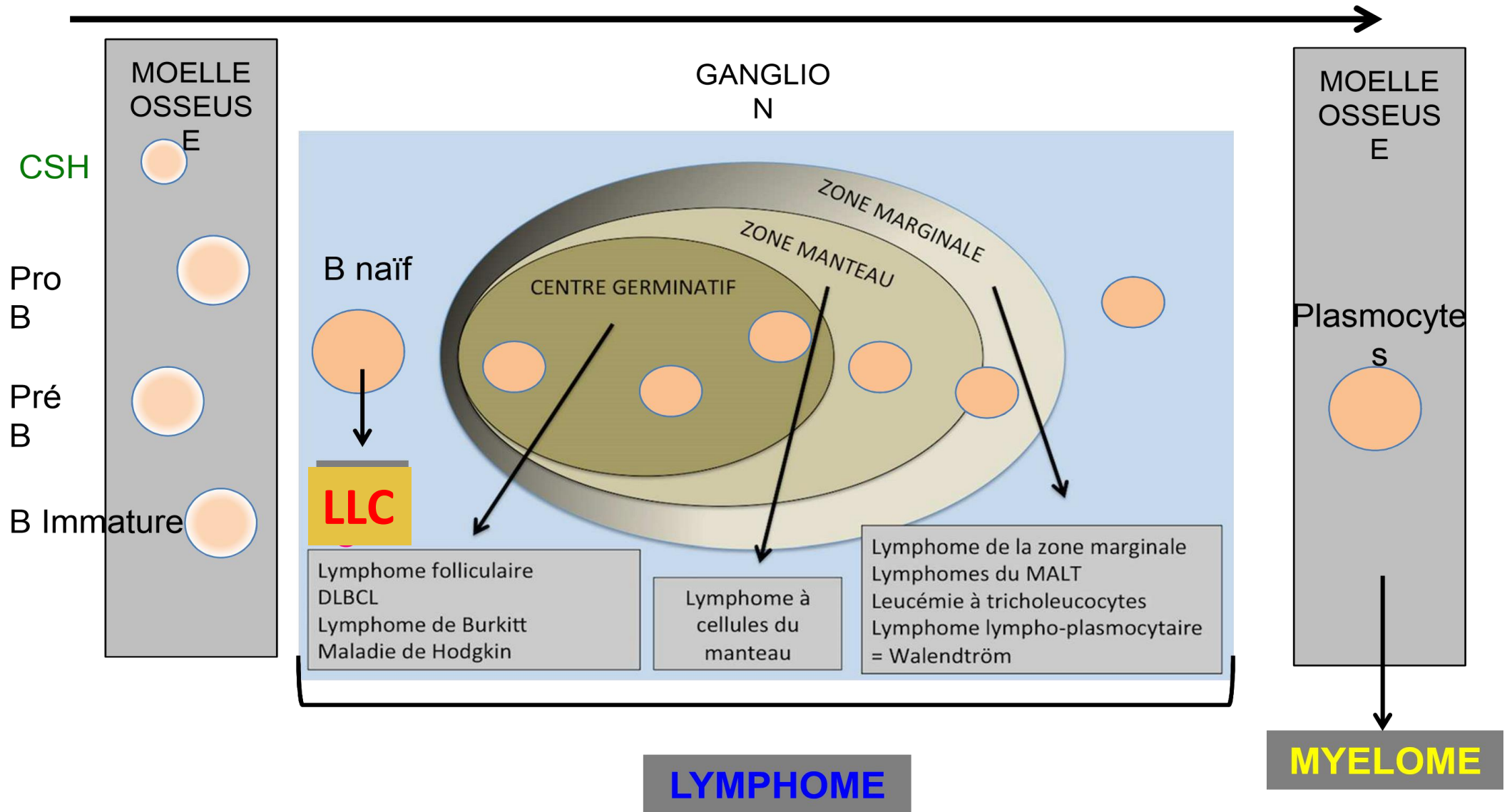


- Proliférations monoclonales au sein du tissu lymphoïde de cellules lymphoïdes de phénotypes B (95%) ou T (5%) matures

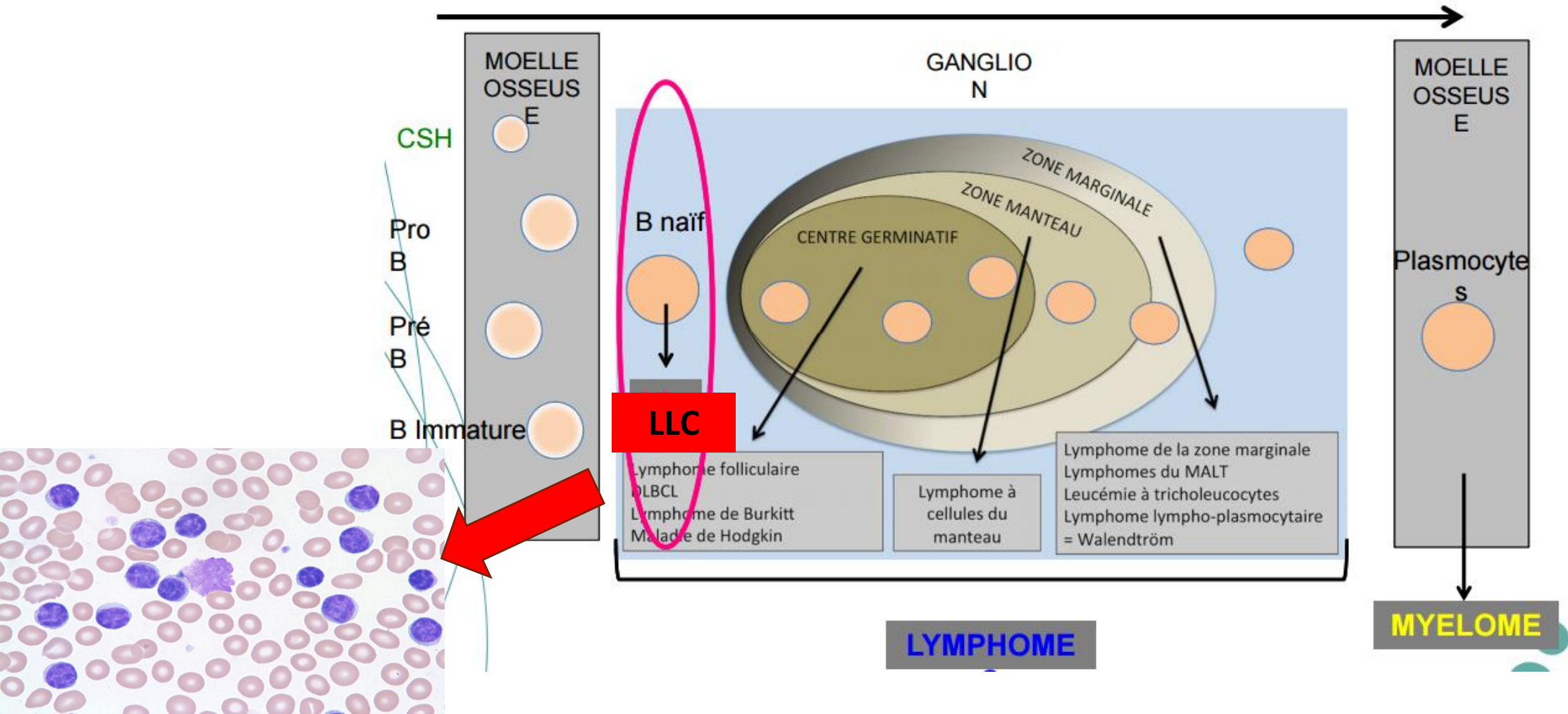
3 GRANDS GROUPES

- LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE et autres leucémies chroniques
- MYELOME MULTIPLE et autres gammopathies monoclonales
- LYMPHOME HODGKINIEN ET NON HODGKINIEN(seront étudiés dans le cour suivant)

GENERATION DES SLP



I- LEUCEMIE LYMPHOIDE CHRONIQUE

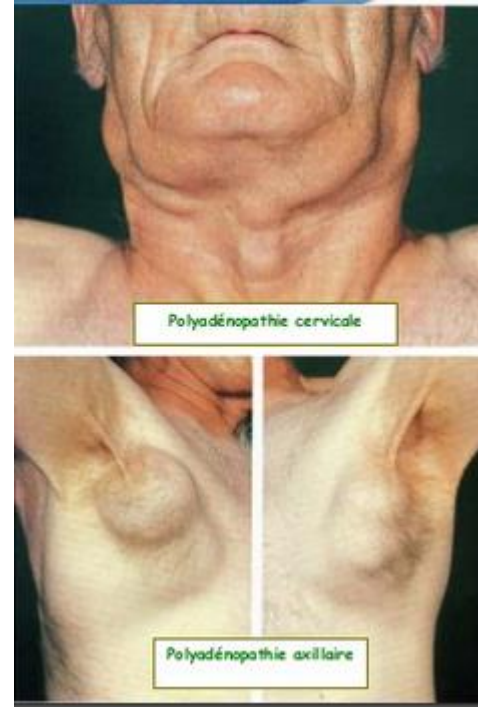


DEFINITION:

- Hémopathie lymphoïde maligne chronique caractérisée par la prolifération **monoclonale** de **lymphocytes B matures** qui s'accumule dans la moelle osseuse, le sang, les ganglions et la rate avec une **lymphocytose** périphérique supérieure à **5000/mm³**.
- Fréquente +++ (la plus fréquente des leucémies)
- Sujet âgé (absente chez l'enfant)
- Évolution lente
- Incurable
- Risque de transformation en maladie agressive

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

- Souvent, **découverte fortuite** d'une lymphocytose sanguine asymptomatique lors de la réalisation d'une NFS
- Apparition de signes cliniques de la maladie : **adénopathie, splénomégalie.**
- Lors d'une complication: anémie, thrombopénie, infection...



EXAMEN CLINIQUE

- **ADENOPATHIES**: diffuses, bilatérales et symétriques sans signes inflammatoires ni compressifs
- **SPLENOMEGALIE**: de taille modérée
- Rarement, une hépatomégalie
- Atteinte de certains organes est possible....

EXAMEN PARA-CLINIQUE

- **NFS:**

HYPERLEUCOCYTOSE avec
HYPERLYMPHOCYTOSE >5000/mm³ CHRONIQUE
(au moins deux prélèvements à 3 mois d'intervalle)

Hémoglobine normale ou anémie normocytaire
normochrome

Taux de plaquettes normal ou diminué

- **FROTTIS DE SANG PERIPHERIQUE:** lymphocytes
matures avec ombres GUEMBRECHT

Sexe : Femme Age : 63

Globules rouges :

Nb : 4.300.000

Hb : 12,5

Ht : 39

VGM : 91

CGM : 29

TGM : 32

Réticulo : 0,8 %

Globules blancs :

Nb : 56.000

Formule (%)

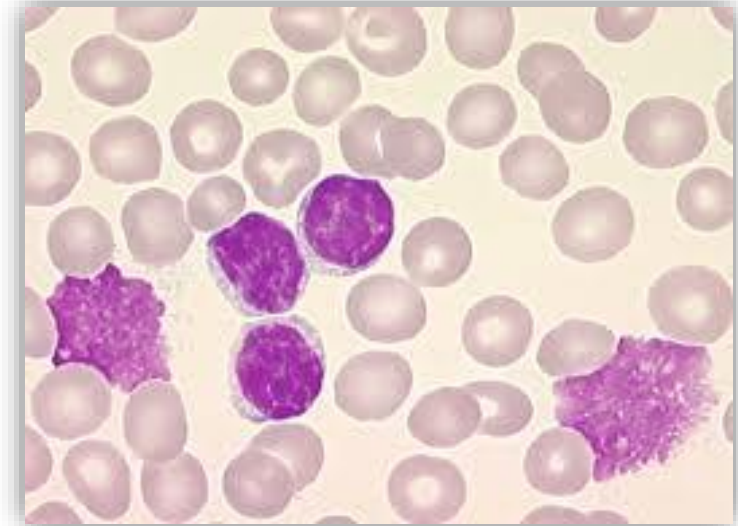
PN : 9 PE : 1

PB :

Ly : 88

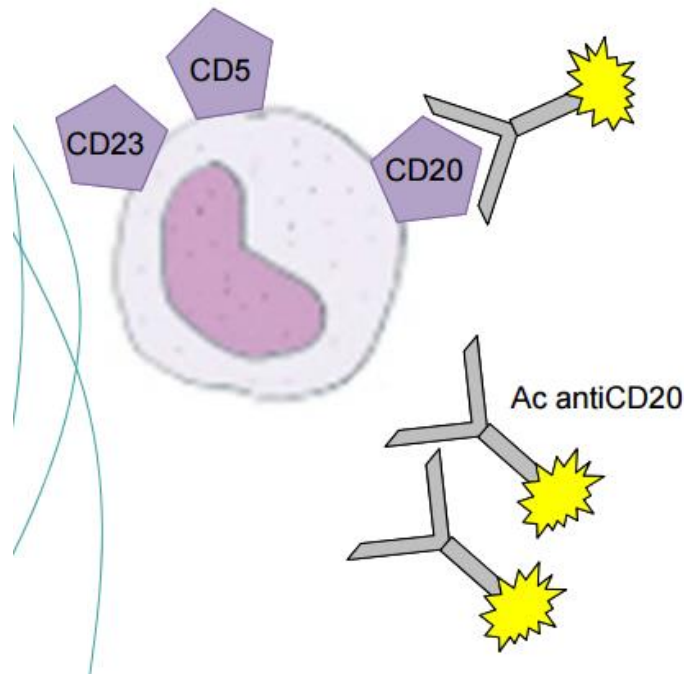
Mo : 2

Plaquettes : 140.000



DIAGNOSTIC POSITIF: IMMUNOPHENOTYPAGE

→ Détection d'antigènes présents à la surface d'une cellule à l'aide d'anticorps marqués par des molécules fluorescentes.



Antigènes à la surface des lymphocytes
= **Cluster de Differentiation** "CD"
→ Donne le phénotype de la cellule

Immunophénotypage avec anticorps
anti-CD20 → marquage fluorescent

→ Détermination de l'identité du
lymphocyte responsable du SLP



SCORE DE MATUTES

	1 POINT	0 POINT
CD5	+	-
CD23	+	-
CD22(CD79b)	FAIBLE EXPRESSION	FORT EXPRESSION
FMC7	-	+
Ig de surface	FAIBLE EXPRESSION	FORT EXPRESSION

- Si le score est supérieur ou égale à 4, le diagnostic de LLC est retenu.
- Si le score est inférieur à 3, le diagnostic de LLC est écarté.
- Si le score est égal à 3, le diagnostic de LLC est retenu si les cellules lymphoïdes expriment les molécules CD5, CD23, CD43 et CD 200, et si la recherche de l'expression de cycline D1 est négative.

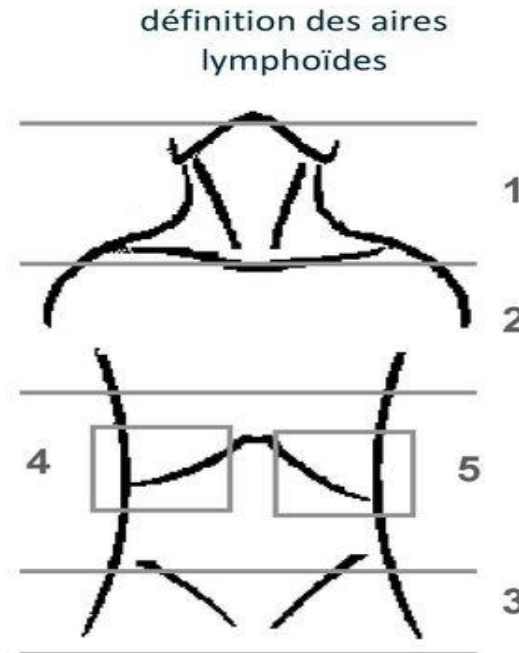
AUTRES EXAMENS COMPLEMENTAIRES

- Actuellement, la ponction sternale et la biopsie médullaire ne sont plus nécessaires pour le diagnostic et ne sont plus pratiquées systématiquement, mais elles gardent leur utilité dans l'exploration d'une anémie ou une thrombopénie associée.
- Autres bilans:
 - Téléthorax et échographie abdomino-pelvienne : recherche d'un syndrome tumoral profond.
 - Électrophorèse des protéines sériques: peut être normale ou montre une hypo gammaglobulinémie qui favorise les infections à répétition.
 - Recherche systématique d'un auto-anticorps anti-érythrocytaire par un TEST DE COOMBS DIRECT avec ou sans perturbation du bilan d'hémolyse.

CLASSIFICATION ANATOMO-CLINIQUE DE BINET

- 1- cervicale
- 2- axillaire
- 3- inguinale
- 4- hépatomégalie
- 5- splénomégalie

stade A	Hb \geq 100 g/l et plaq \geq 100 x 10 ⁹ /l < 3 aires lymphoïdes atteintes
stade B	Hb \geq 100 g/l et plaq \geq 100 x 10 ⁹ /l \geq 3 aires lymphoïdes atteintes
stade C	Hb < 100 g/l et/ou plaq < 100 x 10 ⁹ /l quel que soit le nombre d'aires lymphoïdes atteintes



70 à 80% de stades A au moment du diagnostic

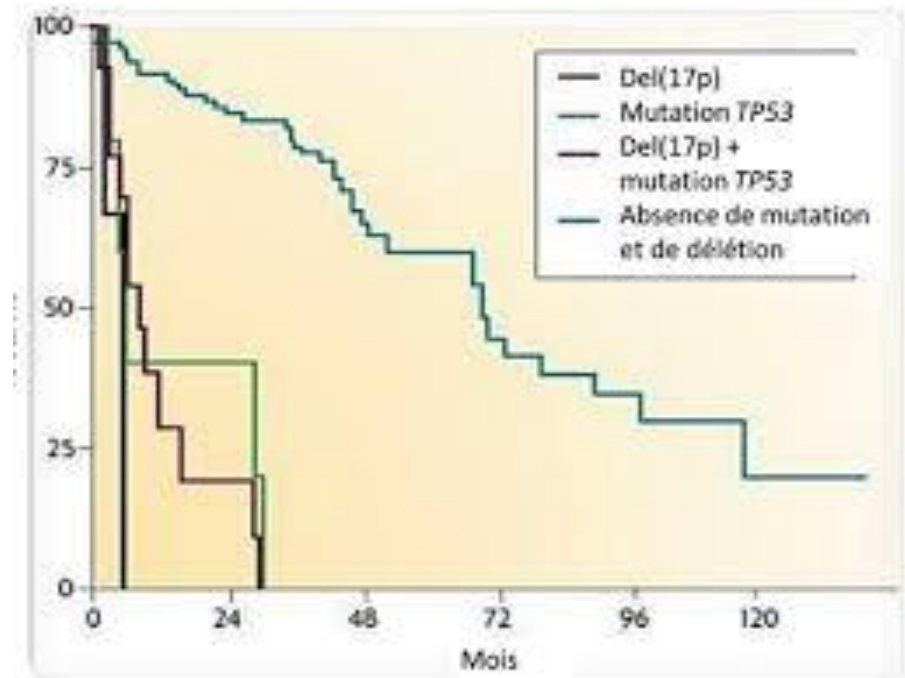
	%	SURVIE
STADE A	55 %	10 ANS
STADE B	30 %	7 ANS
STADE C	15 %	2 ANS

CLASSIFICATION DE RAI MODIFIE

Stade	Définition	Survie Médiane	% LLC
0	Lymphocytose > 5000	> 10 ans	31 %
I	Lymphocytose > 5000 + ADP	9	35 %
II	Lymphocytose > 5000 + SMG et/ou HMG	5	26 %
III	Lymphocytose > 5000 + Hb < 11 g/dl	2	6 %
IV	Lymphocytose > 5000 + Pq < 100 000/ml	2	2 %

NOUVEAU FACTEUR PRONOSTIQUE

- ETUDE GENETIQUE: CARYOTYPE
- Délétion 17p et/ou mutation TP53 sont de **mauvais pronostic**
- Résistance à la chimiothérapie conventionnelle



COMPLICATIONS:

- 1- **HEMATOLOGIQUES**: anémie et/ou thrombopénie par envahissement médullaire
- 2- **INFECTIONS**: très fréquentes , dues à un trouble de l'immunité retardée et à une hypo gammaglobulinémie, souvent dues à des germes encapsulés
- 3- **AUTO-IMMUNES**: AHAI, PTI, Erythroblastopénie (AUTO-ANTICORPS)
- 4- **SYNDROME DE RICHTER**: transformation en lymphome agressif de mauvais pronostic
- 5- **CANCERS SECONDAIRES**: association fréquente, doit être suspecté devant toute localisation inhabituelle qui ne touche pas le sang, MO, ou ganglion

Critères d'évolutivité du NCI

- En 1996, le National Cancer Institute (NCI) a proposé une définition des formes agressives de la maladie, Sont considérées agressives les formes comportant au moins un signe suivant :

Perte de poids > à 10 % dans les six derniers mois	Insuffisance médullaire (anémie ou thrombopénie)
Fatigue extrême (incapacité d'assurer les activités quotidiennes)	Anémie auto-immune ou thrombopénie répondant mal aux corticoïdes
Fièvre à 38 °C pendant 15 jours sans infection évidente	Splénomégalie massive (d'au moins 6 cm au-dessous du rebord costal)
Sueurs nocturnes sans preuve d'infection	Augmentation rapide de la lymphocytose sanguine d'au moins 50 % en 2 mois ou temps de doublement inférieur à 6 mois

TRAITEMENT:

- **TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE:** antibiotiques, transfusion de CG/CP
- **TRAITEMENT DES COMPLICATIONS:**
 - AHAI/PTI/ Erythroblastopénie: corticoïdes
 - hypogammaglobulinémie sévère symptomatique:
Immunoglobulines en IV
- **PAS DE CHIMIOTHERAPIE:** ou **Abstention thérapeutique** pour les stades:
 - A de BINET
 - Stades 0 et 1 de RAI
 - Absence de critères d'agressivité de la maladie.

TRAITEMENT:

- **CHIMIOThERAPIE** pour les stades agressives (critères NCI)
 - **sujets âgés et ou fragiles (comorbidités): monochimiothérapie:**
RITUXIMAB (Ac anti CD20)- CHLORAMINOPHENE(alkylant per os)
RITUXIMAB (Ac anti CD20)- BENDAMUSTINE (BR)
 - **sujets jeunes en bon état général (FIT): polychimiothérapie**
RITUXIMAB- FLUDARABINE-CYCLOPHOSPHAMIDE (RFC)
RITUXIMAB-BENDAMUSTINE (BR)
RITUXIMAB- ADRIAMYCINE-VINCRISTINE-CYCLOPHOSPHAMIDE (R-CHOP)
 - **Anomalie génétique: Del 17p-P 53:** nouvelles molécules : IBRUTINIB (thérapie ciblée)
- **GREFFE DE MOELLE ALLOGENIQUE:** chez les sujets jeunes <50 ans avec donneur HLA compatible et LLC agressive/mauvais pronostic, traitement curateur mais risque de mortalité important lié à la procédure lourde de la greffe.

Autres syndromes chroniques leucémisés

➔ Proliférations Lymphoïdes B

Leucémie lymphoïde chronique classique.
Leucémie Prolymphocytaire.
Forme leucémique des lymphomes folliculaires.
Forme leucémique des lymphomes du manteau.
Leucémie à Tricholeucocytes.
Lymphome splénique à lymphocytes villeux.
Macroglobulinémie de Waldenström.
Leucémie à plasmocytes.

➔ Proliférations Lymphoïdes T

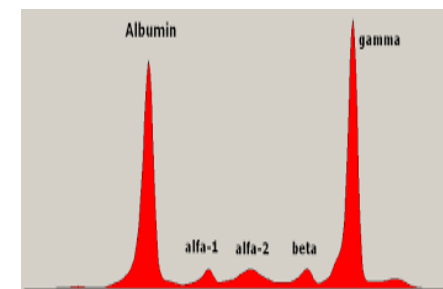
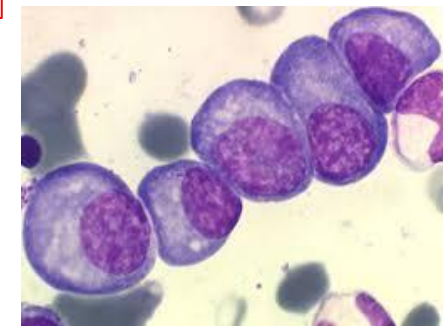
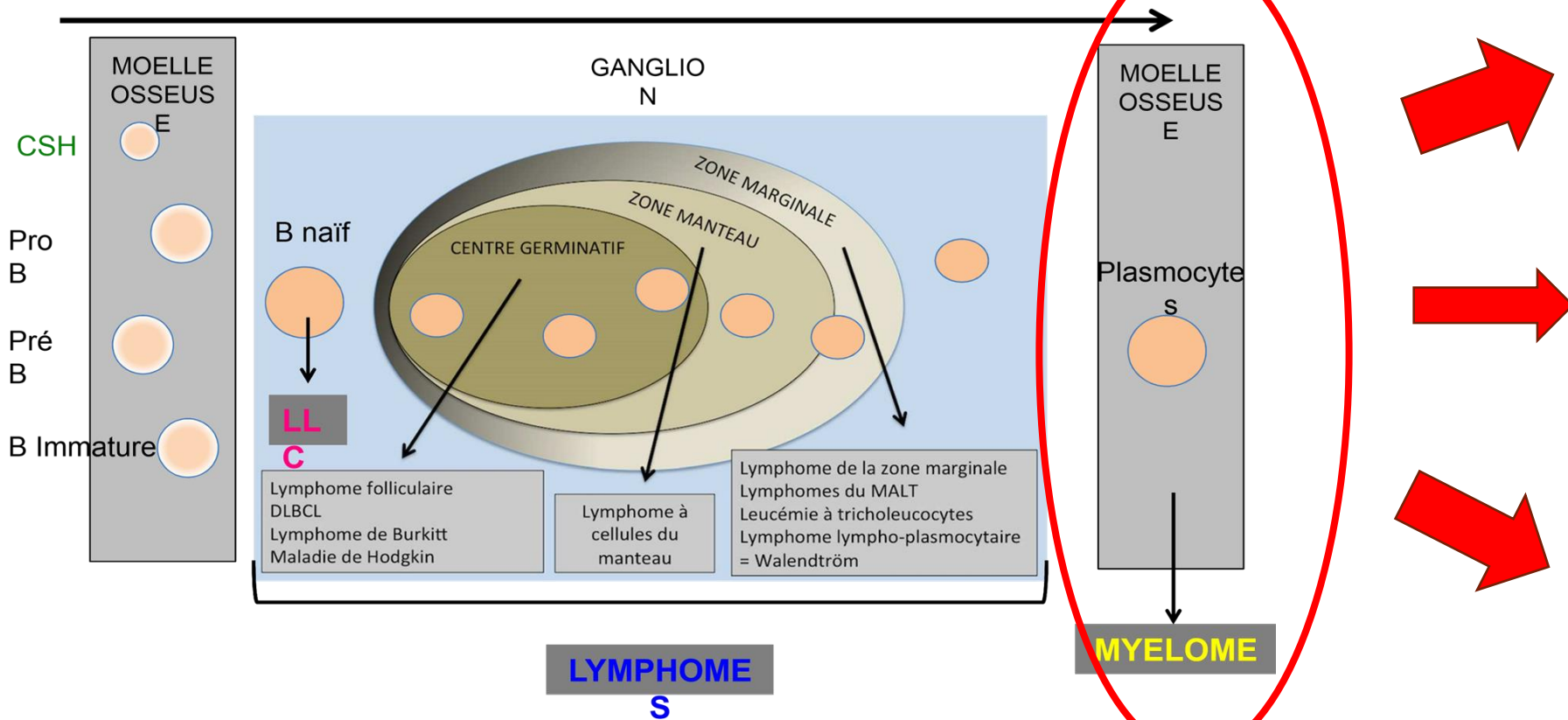
Leucémie / lymphome T de l'adulte.
Leucémie Prolymphocytaire.
Lymphocytose à LGL.
Syndrome de Sézary.

Des différences de phénotype entre les différents SLPC-B

	FL	MCL	MALT	SMZL	SLL/CLL
CD20	+	+	+	+	+
CD5	-	+	-	-	+
CD43	-	+	+/-	-	+
CD10	+	-	-	-	-
CD23	-/+	-	-	-	+
Bcl-6	+	-	-	-	-
Bcl-2	+	+	+	+	+
IgH expression	G,M,M+D,A	M+D	M	M+D,M	M+D
Cyclin D1	-	+	-	-	-
Ki67	Low	Low-medium	Low	Low	Low

II- MYELOME MULTIPLE : OU MALADIE DE KAHLER

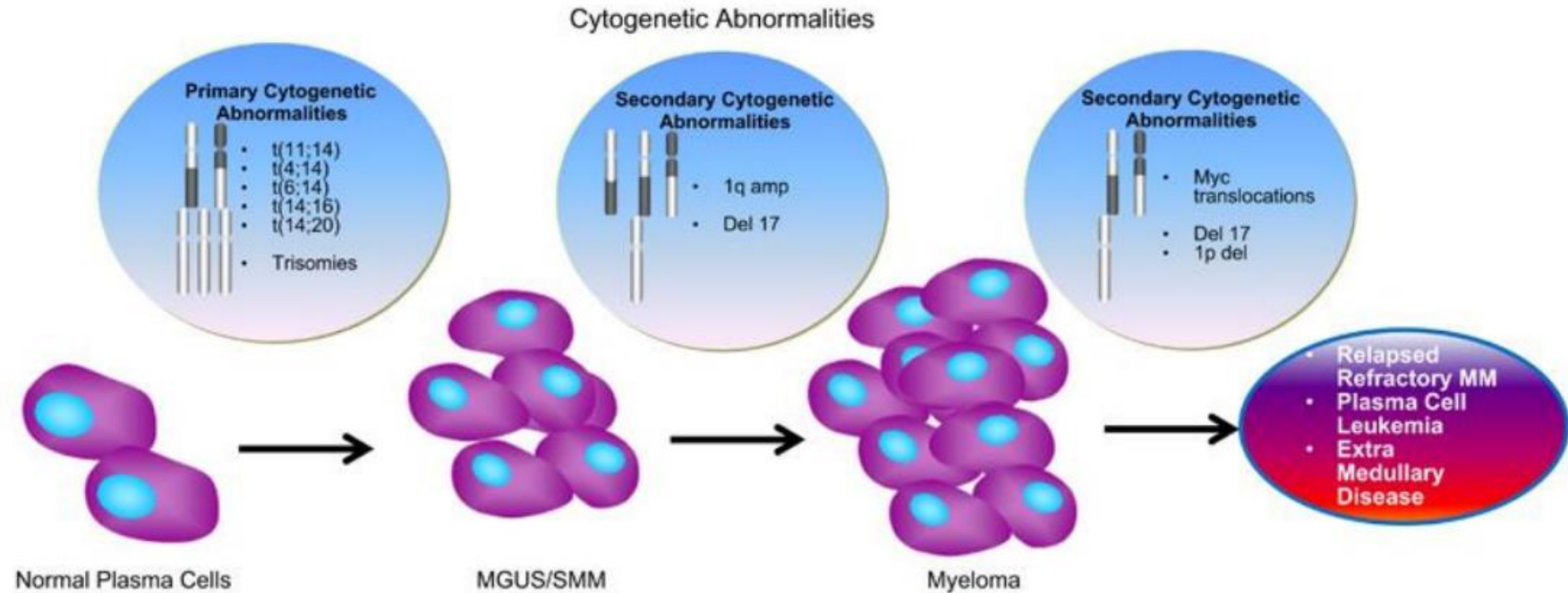
GENERATION DES SLP



DEFINITION:

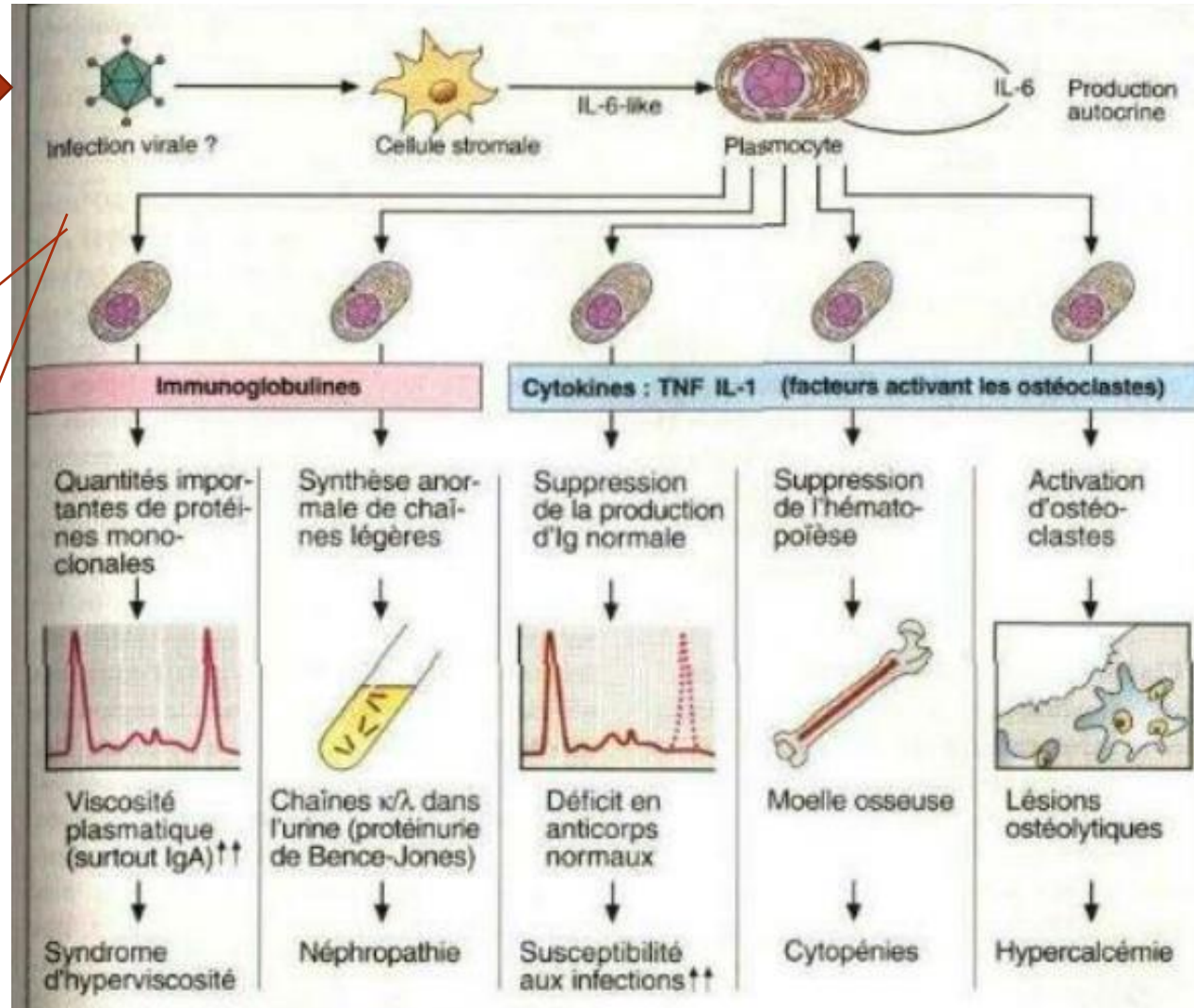
- Le myélome multiple ou maladie de KAHLER est un hémopathie maligne lymphoïde B caractérisée par la prolifération tumorale **monoclonale** de **plasmocytes anormaux** essentiellement au niveau de la moelle osseuse qui secrètent le plus souvent une **immunoglobuline (Ig) monoclonale** et responsable de **lésions osseuses lytiques**.
- 10-15 % des hémopathies.
- Age moyen de diagnostic: 65 ans
- Incidence 2/100 000 habitants (incidence accroit avec l'âge)
- Légère prédominance masculine.
- Pronostic redoutable

PHYSIOPATHOLOGIE:



L'oncogénèse passe par une phase de transformation de plasmocytes normaux en plasmocytes anormaux sans manifestations cliniques appelée gammopathie monoclonale bénigne ou de signification indéterminée MGUS. Puis il y'aurait de nouveau passage de la forme bénigne à une forme maligne symptomatique.

PHYSIOPATHOLOGIE:



Stimulation virale ou autres entraîne des altérations cytogénétiques et stimulation cellules stromales

Infiltration médullaire des plasmocytes est responsable de cytopénie

Infiltration extra médullaire des plasmocytes est responsable de plasmocytomes

Interleukine 6 a un effet anti apoptotique et prolonge la survie des plasmocytes

NB: les chaînes légères kappa ou lambda sont secrétées et réabsorbées au niveau des reins, leurs accumulation et précipitation dans les tubules est à l'origine de néphropathie

NB: les chaînes lourdes ne sont pas filtrées par le rein, leurs accumulations sérique est responsable d'hyperviscosité et de manifestations auto-immunes

CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

- **MANIFESTATIONS OSTEO-ARTICULAIRES:**
 - Douleurs osseuses
 - Douleurs articulaires
 - Fractures osseuses
 - Tumeurs osseuses
- **MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES: CYTOPENIE**
 - anémie
 - thrombopénie avec/ sans syndrome hémorragique
- **MANIFESTATION RENALE**
 - Protéinurie
 - Insuffisance rénale
- **ALTERATION DE L'ETAT GENERAL**
- **BILAN BIOLOGIQUE SYSTEMATIQUE:**
 - VS accélérée
 - Anémie,
 - Hypercalcémie

EXAMEN CLINIQUE

MYELOME SYMPTOMATIQUE

1- MANIFESTATIONS OSSEUSES:

- DOULEURS OSSEUSES: 70% mécaniques, intenses rebelles aux antalgiques, le plus souvent rachis
- FRACTURES SPONTANÉES: surtout os longs 1/3 cas
- DÉFORMATIONS OSSEUSES: crane, cotes, sternum, clavicules

2- MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES:

- Syndrome anémique
- Syndrome hémorragique: épistaxis, purpura, en rapport avec thrombopénie ou trouble d'hémostase

3- MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES: par compression radiculaire ou médullaire, paresthésie, paraplégie, syndrome de queue de cheval ou par neuropathie périphérique .

4- MANIFESTATIONS GÉNÉRALES: asthénie-amaigrissement, altération de l'état général,, , susceptibilité aux infections



EXAMENS BIOLOGIQUES:

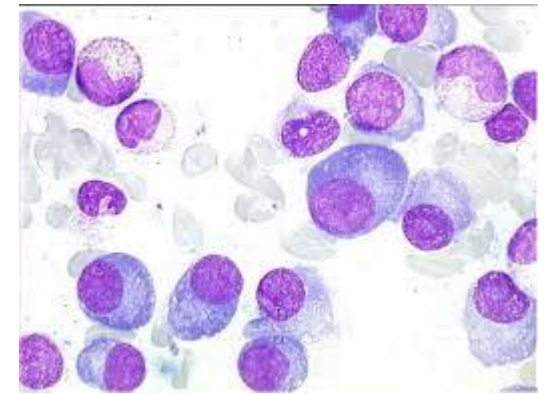
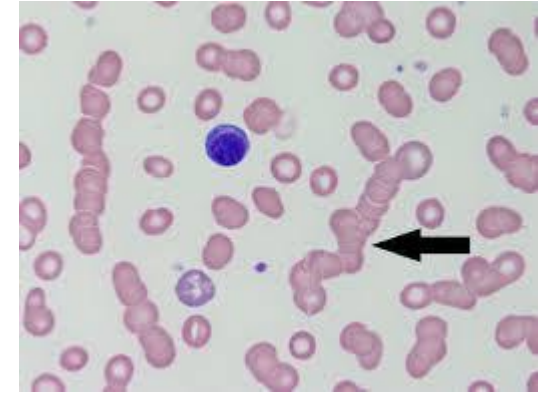
1- NFS:

Anémie (70% cas) normocytaire normochrome

2- **FSP**: rouleaux érythrocytaires (dus à la présence dans le plasma de protéines de haut poids moléculaires)

3- Médullogramme:

Infiltration par plasmocytes tumoraux



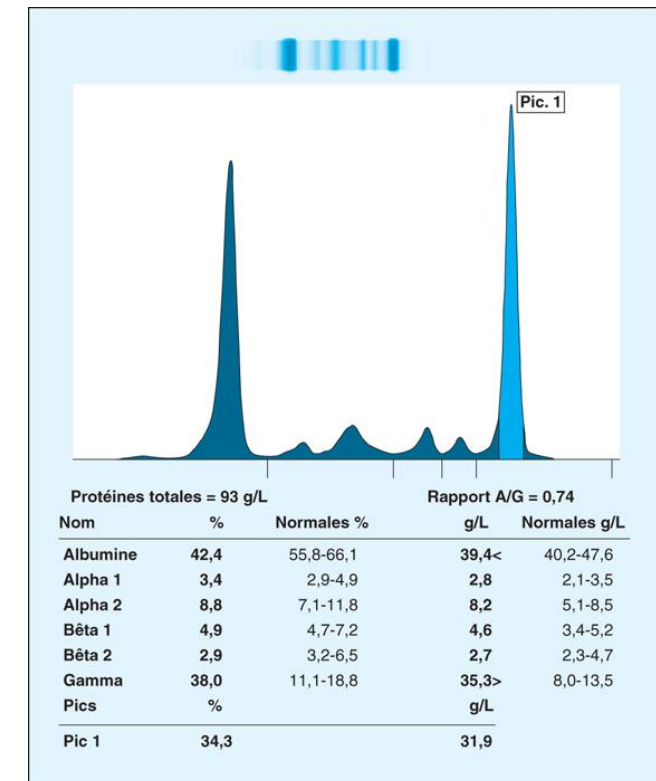
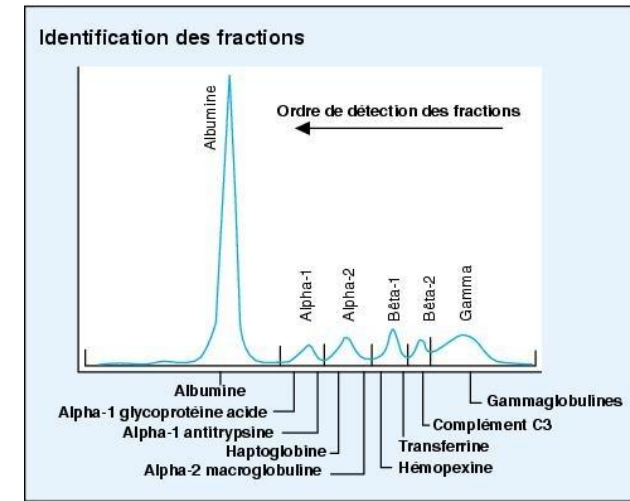
EXAMENS BIOCHIMIQUES

1- VS accélérée >50mm

2- HYPERPROTIDEMIE

3- ELECTROPHORESE DES PROTEINES SERIQUES:

Pic monoclonal étroit en position β ou γ (80% cas)



4- IMMUNO-ELECTROPHORESE: détermine la classe d'immunoglobuline anormale et le type de chaîne légère K > L

Ig G : 55%, Ig A 26%, Ig D 3%

5- recherche d'anomalie urinaire en particulier les chaînes légères urinaires 14%

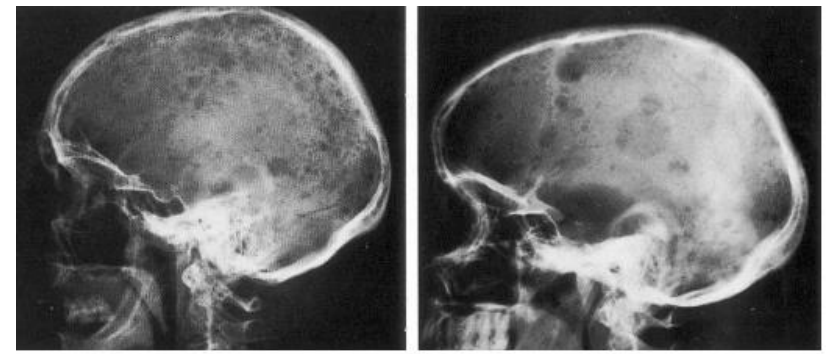
- Protéinurie et protéinurie thermolabile de BENCE JONES 17% cas
- Immunoélectrophorèse des protéines urinaires

6- AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES:

- Un bilan rénal perturbé : élévation de la créatinémie
- Une hyper calcémie.

BILAN RADIOLOGIQUE

- RADIOGRAPHIES STANDARDS: crane, os long, squelette axial
- Zones lytiques diffuses à l'emporte pièce sans liseré ostéocondensant
- Déminéralisation diffuse
- Fractures
- Tassements vertébraux
- Tumeurs osseuses
- IRM MEDULLAIRE: compression et/ou masse médullaire



DIAGNOSTIC POSITIF: ANCIENS CRITERES

- CRITERES MAJEURS:

- Plasmocytome sur biopsie
- Plasmocytose médullaire >30%
- Composant monoclonal Ig G > 35 g/l, Ig A > 20 g/l, BJ > 1 g/24H

- CRITERES MINEURS:

- Plasmocytose médullaire 10-30%
- Pic monoclonal Ig G < 35g/l, Ig A < 20 g/l, BJ < 1 g/24h
- Lésions osseuses lytiques

DIAGNOSTIC POSITIF SI :

- 2 critères majeurs
- Ou 1 critère majeur et 1 critère mineur
- Ou 3 critères mineurs dont la plasmocytose et le pic

DIAGNOSTIC POSITIF: NVX CRITERES IMWG 2014

- PLASMOCYTOSE MEDULLAIRE > 10% OU BIOPSIE D'UN PLASMOCYTOME

+

- Au moins un signe CRAB:

C: hypercalcémie

R: insuffisance rénale

A: anémie

B: lésions osseuses (Bone)

ET/ OU

- Au moins un marqueur de malignité:

lésion focale IRM >1

plasmocytose médullaire 60%

ratio chaines légères libres Kappa/Lambda > 100

FORMES CLINIQUES

1% par an d'évolution en MM sympto

MGUS



Myélome asymptomatique



Myélome symptomatique

Pic monoclonal < 30 G/L
Plasmocytose médullaire < 10%
Pas de critère CRAB

Pic monoclonal ≥ 30 G/L et/ou
Plasmocytose méd ≥ 10%
Pas de critères CRAB

Plasmocytose méd ≥ 10%
+
≥ 1 critère(s) CRAB

CRAB

Ca²⁺ > 2.75
Rein, creat > 173
Anémie < 100 g/L
Bone osteolytic
lesion

Urgences diagnostiques

IRA
Hypercalcémie
Syndrome d'hyperviscosité
Compression médullaire

Bilan initial

Sang: Creat, Alb, Ca, EPS avec quantification du pic, Immunofixation, dosage des Ig, dosage CLL kappa et lambda + ratio
Urines: PU des 24 heures, EPU + BJ.
Moelle: myelogramme, cytogénétique++
Imagerie: Rx squelette +/- IRM

Diagnostic différentiel pic monoclonal

SLP: LLC et lymphome
Waldenström (Ig M)
Infections transitoires

Formes particulières

MM à CL
MM non sécrétant
Leucémie à plasmocytes (plasmo sg > 2 G/L)
POEMS (lésions ostéocondensantes)

PU de Bence Jones: chaînes légères libres (CLL) urinaires monoclonales

CLASSIFICATIONS ET FACTEURS PRONOSTIQUES

Classification de Durie et Salmon (1975-2005)

Stade I ($< 0.6 \times 10^{12}$ cellules/mm²)

1/ Hb > 10 g/100ml

2/ Calcémie < 3 mmol/l

3/ Absence de lésion osseuse ou de tumeur plasmocytaire

4/ Ig: IgG < 50 g/L, IgA < 30 g/L, BJ < 4 g/24h

Stade II (entre 0.6 et 1.3×10^{12} cellules/mm²): Absence de l'un des critères I mais aucun des critères de stade III

Stade III ($> 1.2 \times 10^{12}$ cellules/mm²)

1/ Hb < 8.5 g/100ml

2/ Calcémie > 3 mmol/l

3/ Lésions osseuses multiples

4/ Ig: IgG > 70 g/L, IgA > 50 g/L, BJ > 12 4g/24h

CLASSIFICATIONS ET FACTEURS PRONOSTIQUES

Index pronostique International: ISS

Stade I: β 2microglobuline \leq 3,5 mg/l et albumine $>$ 3,5 g/dl

Survie médiane de 62 mois

Stade II: β 2microglobuline $<$ 3,5 mg/l et une albumine $<$ 3,5 g/dl
ou une β 2microglobuline entre 3,5 et 5,5 mg/l

Survie médiane de 44 mois

Stade III: β 2microglobuline $>$ 5,5 mg/l

Survie médiane de 29 mois

- La cytogénétique est le facteur pronostique majeur

Mauvais pronostic: **t(4,14),t(14,16),Del17p13,**
t(14,20)Amplification 1q21Del 13

Bon pronostic: t(11,14),t(11,14),t(6,14)Hyperdiploidie

TRAITEMENT

- **TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE: selon complications**
 - anémie: transfusion, érythropoïétine
 - Infections: antibiotiques
 - Douleur: antalgiques par palier, souvent recours aux morphiniques
 - Douleurs osseuses réfractaires: radiothérapie osseuse
 - Fractures pathologiques: chirurgie orthopédique (ostéosynthèse, fixateur...)
 - Compression médullaire: radiothérapie ou laminectomie
 - Hypercalcémie: (urgence) corticoïdes , biphosphanates
 - Hyperviscosité: plasmaphérèse

TRAITEMENT

- **TRAITEMENT CURATEUR:**

- **ABSTENSION** pour les stades I, les formes indolentes, asymptomatiques

- **CHIMIOTHÉRAPIE:**

- < 65 ans : chimiothérapie intensive type VCD (Velcade-cyclophosphamide-dexaméthasone) ou VTD (velcade-thalidomide-dexaméthasone) suivie d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques puis un traitement d'entretien.

- > 65 ans : chimiothérapie moins intensive à base de Melphalan

Les rechutes sont fréquentes

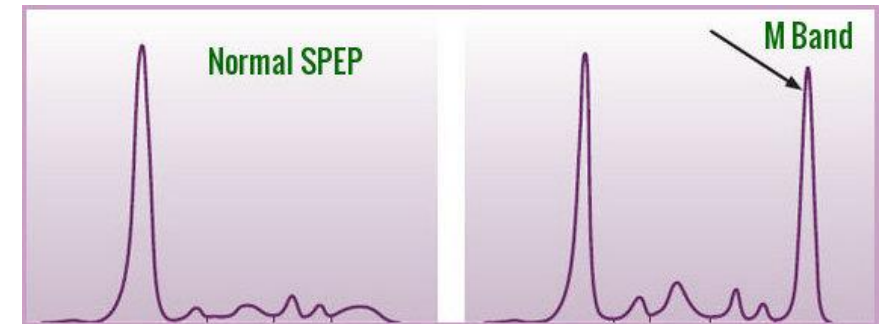
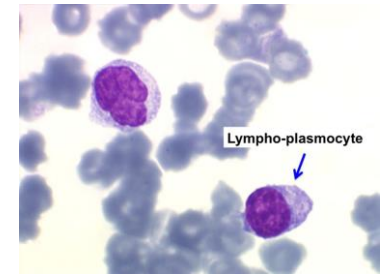
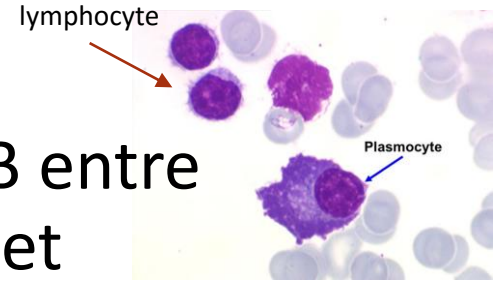
III- MALADIE DE WALDENSTROM

- Syndrome lympho-prolifératif chronique caractérisé par une prolifération monoclonale de lymphocytes B à différenciation plasmocytaire qui secrètent une immunoglobuline monoclonale typique Ig M > 5 g/dl
- Classée forme **frontière entre LLC et MYELOME**
- RARE: 1 MW / 10 myélome ou LLC
- **Signes cliniques:**
 - Signes généraux: asthénie, F°, infections, amaigrissement
 - Hyperviscosité(Ig M : grosse molécule) vertiges, céphalées, surdité, troubles visuels, épistaxis...
 - Envahissement tumoral: poly ADP, splénomégalie
 - Manifestations liées à l'activité Ac de Ig M: anti myéline (neuropathie), anti GR (hémolyse), vascularite, anti PLQ ou anti Willebrand (hémorragie)
 - Cryosyndrome (image)



EXAMENS BIOLOGIQUES:

- **NFS**: anémie fréquente normocytaire normochrome, GB entre 4000- 15000/mm³ avec hyper lymphocytose dans 30% et plaquettes normales ou diminuées
- **Myélogramme**: infiltration > 30% de cellules lymphoïdes polymorphes(lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes)
- **BOM**: infiltration diffuse avec une fibrose dans 50% cas
- **Vs** accélérée
- **Hyper protidémie**
- **Électrophorèse des protéines**: pic monoclonal à Ig M > 5 g/l



- **TRAITEMENT:**

- PLASMAPHERESE/ pour épurer l'Ig M lors d'hyperviscosité importante, de complications neurologiques ou de troubles d'hémostase importants.

- traitement symptomatique: transfusion de CG, CP, antibiotiques ou corticoïdes en cas de manifestations auto-immunes

- CHIMIOTHERAPIE: à base de chloraminophène, Melphalan, Cyclophosphamide, Fludarabine, RITUXIMAB et/ou BENDAMUSTINE