

Syndromes Lymphoprolifératifs

Tissu lymphoïde:

- Structure ganglionnaire ou intra-tissulaire au sein de laquelle les lympho T et B élaborent la réponse immunitaire anti-infectieuse.
- MO : tissu lymphoïde
- Lympho B: production anticorps (humoral)
- Lympho T: Immunité cellulaire (cytotoxique et auxiliaire).

Définition

- Hémopathies malignes du tissu lymphoïde.
- Prolifération monoclonale au sein d'un tissu lymphoïde de cellules lymphoïdes de phénotype B (85%) ou T (15%)
- matures, bloqués à un stade de différenciation de la lymphopoïèse

Caractéristiques communes

- Leur fréquence est en nette augmentation par rapport aux sd myéloprolifératifs.
- Anomalies et déficit immunitaires fréquents et variable selon les pathologies.
- Le pronostic est très hétérogène.

Classification

- Histologie, Phénotype, Données moléculaires
- Localisation initiale: médullaire, ganglionnaire ou extra-ganglionnaire
- Evolution clinique
- Réalisant les hémopathies lymphoïdes médullaires et les hémopathies lymphoïdes ganglionnaires (ou extra gg).

Sd LymphoP

sites de prolifération

- Leucémie Lymphoïde chronique(MO)
- Myélome Multiple(MO)
- Maladie de Waldstrom(MO)
- Lymphome Non Hodgkinien(Tissu L ggaire ou extra ggaire)
- Lymphome Diffus Grandes Cellules
- Lymphome Folliculaire
- Lymphome de Burkitt
- Lymphome lymphoblastique
- Maladie de Hodgkin(T L ggaire ou extra ggaire)

Leucémie lymphoïde chronique (LLC)

Généralités

- Prolifération médullaire et sanguine de petits lymphocytes B matures.
- Défaut d'apoptose ++++
- Pas de blocage au stade blastique
- Pathologie du sujet âgé ++++
- Evolution chronique +++

LLC: Population

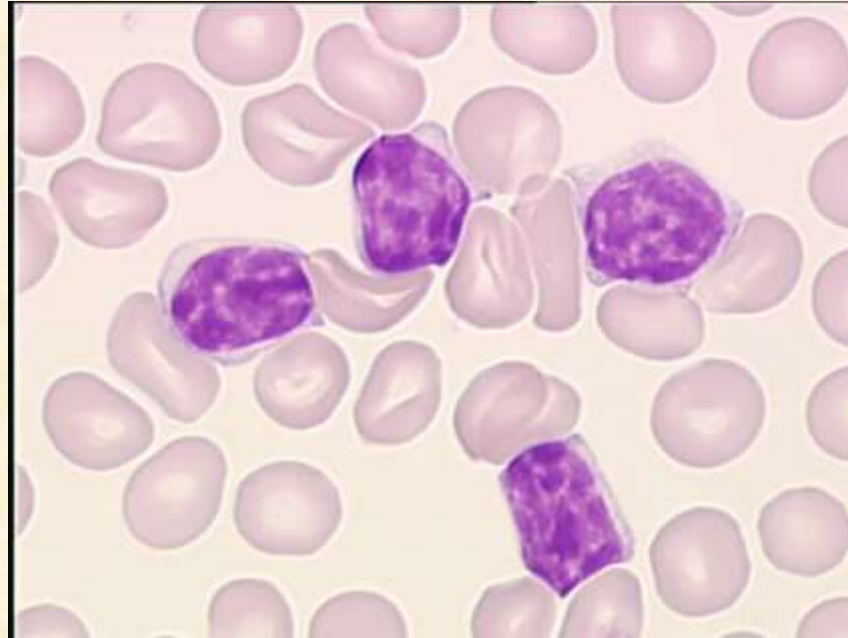
- Pic de Fréquence: 60 ans/65 ans
- Rarissime avant 40 ans
- N'existe pas chez l'enfant +++
- Incidence :5 cas / 100 000 /an
- Homme > Femme (3/2)
- Plus fréquentes dans les pays développés.

LLC: Présentation clinique

- Souvent asymptomatique (découverte fortuite sur NFS)
- Polyadénopathies (plutôt petites) +/-SPM
- Complications:
- Infections++++
- Anémie hémolytique autoimmune (CD+)
- Autres.....

LLC: Diagnostic

- FNS: Augmentation du nombre de lymphocytes (Hyperlymphocytose > 5G/L).
- Cytologie = Petits lymphocytes
- Diagnostic sur le Sang par :
 - ✓ Immunophénotypage (reconnaissance des Ag de Surface (classe de différenciation)
CD19+(=B)CD20+CD23+/CD5+/Ig de surface+
mais faible
 - ✓ Myélogramme inutile (envahissement médullaire).
 - ✓ Anomalies immunologiques.



CD19+, CD5+, CD23+, slg faible

LLC: Evolution

- La principale complication = Infections (1ère cause de mortalité)
Surveillance+++/ Sensibiliser+++
Streptocoques-Pneumocoque
- Retentissement médullaire: Anémie –
Thrombopénie; Pancytopénie
- Hémolyse
- Transformation: LNH Grandes cellules

LLC: Classification

□ Classification de Binet:

■ Stade A:

< 3 aires ganglionnaires.

■ Stade B

>ou= 3 aires ganglionnaires .

■ Stade C

✓ Anémie (hb<10g/dl) et/ou

✓ Thrombopénie (plaq<100 G/L)

LLC: Traitement

- **Stade A:** Abstention (GB < 100G/L)
- **Stade B:** Chimiothérapie orale
Chloraminophène,...
- **Stade C:** Polychimiothérapie
 - ✓ Mini-CHOP, Fludarabine, nouvelles drogues
 - ✓ Sujets jeunes: Allogreffe, Autogreffe,...

LLC: Pronostic

- **Stade A:** Rejoint celui de la population générale >10 ans
- **Stade B:** Survie médiane 3-4 ans
- **Stade C:** Survie médiane 18 mois
- Pas de guérison à ce jour

MYELOME MULTIPLE MALADIE DE KAHLER

Généralités

- Hémopathie maligne caractérisée par une prolifération plasmocytaire maligne localisée dans la moelle osseuse avec une sécrétion d'une Ig monoclonale.
- Incidence : 1 à 2 pour 100 000 habitant par an.
- Age moyen : 60 à 65 ans.
- Prédisposition masculine.

Physiopathologie

- Prolifération de plasmocyte myélomateuse ➔ sécrétion des activateurs d'ostéoclastes ➔ lésions osseuses et une hypercalcémie .
- Sécrétion importante d'une Ig monoclonale par les plasmocytes anormaux ➔ hyperviscosité sanguine
 - ➔ troubles oculaires
 - ➔ atteinte rénale
- Sécrétion d'une para protéine dans le sérum et les urines
- Déficit de l'immunité humorale (⚡de synthèse des Ig normales)

Clinique

- Manifestation osseuses :
 - ☛ douleurs osseuses (crâne, bassin...)
 - ☛ fractures spontanées /minime traumatisme
 - ☛ tumeurs osseuses rares
- Insuffisance rénale
- Complications neurologiques ou infectieuses.

Diagnostic biologique

Bilan hématologique :

Hémogramme : GR : anémie (60% modérée normocytaire arégénérative)

GB : leucocytose variable souvent normale.

PLQ : souvent normaux, parfois diminuées.

Frottis sanguin :

GR en rouleaux ou en piles d'assiettes.

Medullogramme : Indispensable au diagnostic

- **MO riche avec infiltration plasmocytaire taux $\geq 15\%$ « dg évident »**
- Plasmocytes sont soit : normaux / aspect pathologique « cellules de mott »

biopsie osseuse :

Si la MO est pauvre avec une infiltration légère (10 – 15%)

Diagnostic biologique

Bilan protidique :

☛ Au niveau sanguin :

- ✓ VS très accélérées > 100 mm (1ere heure)
- ✓ Protidémie élevée > 100 g/l
- ✓ Electrophorèse des protéines : pic monoclonal
- ✓ Analyse immuno-electrophoretique (AIE) confirme l'existence d'une Ig monoclonale et permet le typage :
 - type IgG OU IgA
 - Type Kappa ou Lumbda
 - Chaîne légères isolées
- ✓ Dosage des Ig normaux : ↘ des Ig

Diagnostic biologique

☛ Au niveau urinaire :

- ✓ Dosage de la protéinurie des 24 heures
- ✓ Electrophorèse urinaire des protéines
- ✓ AIE des urines : la protéine de Bence Jons
« 60% des cas »

Diagnostic biologique

Autre examens :

- Etude de la fonction rénale « créatinine »
- Bilan phosphocalcique : Ca ↗ , P normal ou ↗
- Examen radiologique : lacune osseuse (os plat...)
- Examen de l'hémostase : TS ↗

(anomalie fonctionnelle des plaquettes)

CRITERES DIAGNOSTIQUES DE MM : RA Kyle

Critères majeurs	Critères mineurs
A- plasmocytome sur biopsie tissulaire	a- plasmocytome médullaire 10 à 30%
B- plasmocytome médullaire > 30%	b- pic monoclonal « < © »
C- Pic monoclonal des Ig : > 35 g/l pour IgG > 20 g/l pour IgA	c- lésions osseuses ostéolytiques
	d- ↓ des Ig normales

Diagnostic du myélome :

- au moins 01 critère majeur et 01 mineur
- 03 critères mineurs incluant a et b

Diagnostic différentiel

- ☛ Maladie de WALDENSTROM.
- ☛ Gammopathies monoclonales dites bénignes.
- ☛ Gammopathies polyclonales, sans pic électrophoretique
(parasitose : Kala-Azar, trypanosomiase) ou de cirrhose.

Evolution et TRT

- ✓ Le MM reste une affection de pronostic très défavorable.
- ✓ Médiane de survie n'étant que de 02 ans.
- ✓ L'évolution est marquée surtout par les complications :
 - ☛ compression médullaire
 - ☛ atteinte rénale
 - ☛ infection fréquentes « causes de décès »

TRT

- ◆ Chimiothérapie
- ◆ Traitement symptomatique
 - « antibiothérapie, plasmaphérèse... »
- ◆ Allogreffe de MO +++

Macroglobulinémie de Waldenstrom

Généralités

- ◆ Hémopathie maligne = prolifération maligne lympho-plasmocytaire médullaire, caractérisée par une sécrétion d'une IgM monoclonale sérique (taux > 5g/l).
- ◆ moins fréquente que le MM ou la LLC , atteint surtout les sujets > 50 ans avec une prédominance masculine.

Physiopathologie

- ◆ Prolifération des cellules lymphoïdes B polymorphes (lymphocytes, lymphoplasmocytes et plasmocytes) à différentes proportions suite soit :
stimulation répétée par un antigène ?
anomalie de la régulation ?
 ➔ adénopathie, SPM, HPM
- ◆ La lymphocytose circulante n'est pas constante
- ◆ le taux élevé d'IgM monoclonal sérique ➔ hyperviscosité

Clinique

- Affection reste latente pendant longtemps sans retentissement clinique / parfois découverte fortuitement.
- ◆ signe généraux : asthénie, infection, hémorragies, complications...
- ◆ signe tumoral : adénopathies « modérées », SPM , HPM ?
- ◆ signes d'hyperviscosité : si taux $> 30\text{g/l}$ → complications neurologiques et oculaires.

Diagnostic biologique

Bilan hématologique :

Hémogramme :

- ✓ Anémie (10g/dl d'Hb) normocytaire normochrome
- ✓ leucocytose normale dans 70 à 90% des cas
- ✓ thrombopénie modérée

Frottis sanguin : • GR en rouleaux non spécifiques

- Pas de forme lympho-plasmocytaire

Diagnostic biologique

Myélogramme :

- ✓ richesse normale, diminuée dans 20% des cas
- ✓ infiltration polymorphe des cellules lymphoïdes « 30-100% des éléments nucléés »
- ✓ parfois la ponction est blanche → PBO (infiltration souvent diffuse, quelque fois nodulaire).

Hémostase : . Temps de saignement allongé

. TCK et TQ parfois allongés

VS accélérée souvent > 100 mm la 1ere heure.

Diagnostic biologique

B- Bilan protidique :

- ◆ Taux des protéines > 80g/l
- ◆ Pic à base étroite (β ou δ) en électrophorèse
- ◆ AIE : IgM ↗
- ◆ dans les urines : protéine de Bence Jones

« 10% des cas »

Diagnostic différentiel

- ◆ LLC : hyper lymphocytose sanguine et pas de polymorphisme
- ◆ M M : lésions osseuses, pic IgG , IgA
- ◆ Macroglobulinémie poly clonale :
sans pic électrophorétique.
- ◆ Macroglobulinémie monoclonale bénigne :
absence d'infiltration lymphoïde

Evolution et TRT

- ✓ évolution généralement lente, peut être stable sur plusieurs années
- ✓ complications : insuffisance médullaire, infections, insuffisance rénale...
- ✓ Traitement : . ATB , Plasmaphérèse
. chimiothérapie.

Maladie de Hodgkin (MDH)

Définition

- Affection maligne chronique du tissu lymphoïde caractérisée par la présence de cellules spécifiques : **les cellules de Reed –Sternberg** .
- Ces cellules sont d'origine lymphocytaire B
- Etiologie inconnue.

MDH: Population

- Survient à tout âge
- Pic entre 20 et 40 ans
- Risque augmenté chez population HIV

Maladie de Hodgkin

- Symptômes:

 - Fièvre, Prurit, Sueurs, Perte de poids

- Signes physique:

 - Adénopathies+++

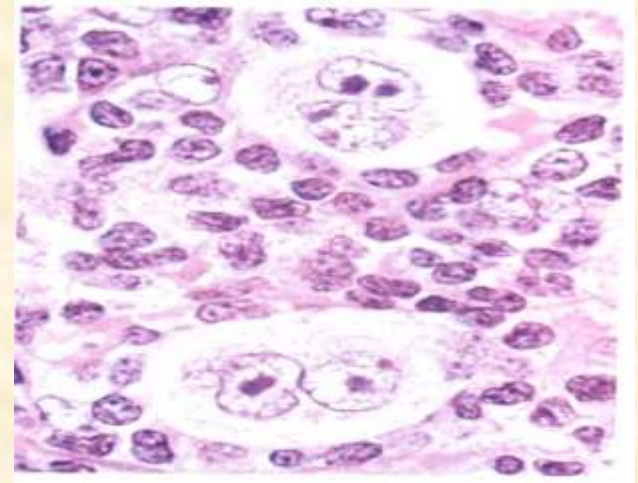
 - SPM

 - Dyspnée, signes respiratoires (Médiastin)

Mal. Hodgkin: Diagnostic

- Cyto-ponction :orientation

Cellules de Reed-Sternberg+++



- Diagnostic = Biopsie ganglionnaire
- ✓ Histologie : Cellules de Reed-Sternberg+++
+ Type histologique
- ✓ Immuno-marquage: CD30+,

MDH: Principes de TRT

- Maladie chimiosensible et radiosensible
- PolyChimio,
- Radiothérapie+++ localisée
- Autogreffe : rechutes
- Allogreffe : rechutes +sujets jeunes
- Tendances:
 - Diminuer toxicité Tt forme localisée
 - Intensifier les formes étendues

PRONOSTIC

- Très bon pour les stades sans signes généraux
- Survie à 5 ans est $> 95\%$
- Survie à 10 ans est $=$ à 90% \Rightarrow guérison!!!
- Problème des complications à long terme ++++

Lymphome Non Hodgkinien (LNH)

Définition

- Ce sont toutes les proliférations malignes du tissu lymphoïde autres que la maladie de Hodgkin .
- s'observent à tout âge, Incidence :14 /100 000/an .
- Certains sont d'évolution aigue !!! .
- Pronostic et traitement variables en fonction du type de LNH .

Clinique

- Adénopathies
- Hépto-splénomégalie
- Localisation extra-ganglionnaire (ORL , digestive , osseuse , cutanée , SNC)
- Signes Généraux: Sueurs, Fièvre, perte de poids

Diagnostic

- Cyto-ponction : Orientation
- Biopsie ganglionnaire (ou d'une structure lymphoïde) : diagnostic +++
 - Examen histologique++++
 - Examen en Immuno - Histo – Chimie :
- CD20 -> B
- CD3 -> T

LNH: Localisations

- LNH ganglionnaire
- LNH extra-ganglionnaires
- MALT (Poumons, Tube digestif)
- LNH Cérébraux
- LNH Hépatiques
- LNH osseux

LNH: Traitement

- Poly-chimiothérapie
- Dose-Intensité
- Intensification Thérapeutique
- Autogreffe/ Allogreffe/Mini-allogreffe
- Anticorps monoclonaux:
 - antiCD20: Mabthera
- Immunothérapie
 - > Interféron LNH folliculaire
 - > Autres à venir

LNH de type Burkitt : un modèle à part

- Prolifération B mature
- Un modèle d'onco-genèse: t(8,14)
- Lien EBV
- Grande incidence: population HIV
- Très chimio-sensible
- Très bon Pronostic (enfant +++)

LNH LYMPHOBLASTIQUE

- Lymphome de Haut grade de malignité
- Lymphome du sujet adulte jeune
- Prolifération cellulaire ressemble à celle des LAL
(point de départ de la prolifération est différent).
- Le tableau clinique est identique à celui des LA et pose un problème de dg différentiel .
- TRT identique à celui des LA