
Traitements des Lymphomes

I. Introduction :

Près de la moitié des cancers du sang sont des lymphomes (cancer du système lymphatique), avec environ 80 % de lymphomes non hodgkiniens (LNH) et 20% de lymphomes hodgkiniens (LH). Les lymphomes se caractérisent par la prolifération excessive des lymphocytes (B le plus souvent ou T) au niveau des ganglions, du foie, de la rate, plus rarement d'autres organes. Ils provoquent une augmentation de leur taille. Les principaux symptômes consistent donc en une augmentation de la taille des ganglions.

Le diagnostic repose sur l'analyse de la biopsie des ganglions atteints. Des examens d'imagerie – scanners et pet-scanners – seront réalisés pour évaluer l'extension de la maladie dans l'organisme.

Étant donné que les lymphocytes sont des cellules sanguines, elles peuvent se développer dans l'ensemble du corps : contrairement aux tumeurs solides, la notion de métastases n'existe pas dans cette sorte de cancer.

Les décisions thérapeutiques sont ensuite prises lors des réunions de concertation pluridisciplinaire (RCP) réunissant l'ensemble des spécialistes concernés.

II. Définition et Classification des Lymphomes :

Un lymphome est un cancer qui se développe au départ de certains globules blancs. Le terme "lymphome" provient des lymphocytes qui sont impliqués dans les défenses immunitaires de l'organisme contre les maladies et les infections. Ils circulent dans un réseau appelé le système lymphatique.

Lorsque des lymphocytes anormaux sont fabriqués, ils s'accumulent et finissent par former des lymphomes (tumeurs) dans les tissus lymphoïdes et en particulier dans les ganglions lymphatiques. La maladie apparaît initialement en un endroit déterminé, habituellement un ganglion lymphatique. Dans de rares cas, elle peut débuter ailleurs dans le système lymphatique: dans la rate, le foie ou la moelle osseuse. Les vaisseaux lymphatiques transportent les cellules cancéreuses vers les autres ganglions lymphatiques. Finalement, ces cellules peuvent parvenir dans le sang et se disséminer à travers l'ensemble de l'organisme.

Il existe de nombreux types de lymphomes, classés en deux catégories:

1. les lymphomes hodgkiniens (maladie de Hodgkin)

2. les lymphomes non hodgkiniens (les plus fréquents), eux-mêmes répartis en deux groupes:

- indolents (à évolution lente)
- agressifs (à évolution rapide)

III. Maladie de Hodgkin (MH) :

III.1. Physiopathologie :

- La MH est caractérisée par la présence de cellules de **Reed-Sternberg**, qui sont issues de lymphocytes B. Ces cellules se multiplient de manière monoclonale. Elles sont entourées de cellules plus petites, probablement réactionnelles, dont les différences définissent les sous types histologiques.
- Dans 1/3 des cas, les cellules expriment un antigène de l'EBV (virus d'Epstein-Barr).

III. 2. Terrain :

- 1^{er} pic entre 20 et 40 ans: sujets jeunes+++
- 2^{ème} pic après 40 ans

III.3.Facteurs de risque :

- Origine inconnue
- L'EBV est parfois mis en cause sans preuve formelle
- Toujours rechercher un VIH

III.4. Circonstances du diagnostic :

Mise en évidence de la cellule de Reed-Sternberg :

- 2 types:
 - Lymphomes de Hodgkin classiques (95%) avec 4 sous-types :
 - Scléro-nodulaire (65%)
 - Cellularité mixte (30%)
 - Prédominance lymphocytaire (4%)
 - Déplétion lymphocytaire (1 %)
 - Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire = lymphome de Poppema (5%)
- Adulte jeune
- Adénopathies indolores, asymétriques, souvent cervicales
- Fièvre au long cours avec altération de l'état général
- Syndrome tumoral médiastinal
- Parfois localisations pleura-pulmonaires, abdominales, osseuses
- Certains signes orientent fortement le diagnostic, mais ils sont rares:
 - Prurit des membres
 - Douleurs déclenchées par la prise d'alcool dans les aires ganglionnaires atteintes
- Radiographie thoracique : Volumineuse opacité médiastinale supérieure droite et Déforme la ligne para-médiastinale droite
- TDM thoracique avec injection de produit de contraste iodé : Existence d'une masse de densité tissulaire située dans le médiastin supérieur: latéro-trachéale droite → = Syndrome tumoral médiastinal.

IV. Lymphomes non hodgkiniens :

IV.1. Terrain et incidence :

Observé à tous les âges. L'incidence augmente dans les pays développés, Elle est plus élevée chez l'homme que chez la femme.

IV.2. Facteurs de risque :

- Infections :
 - Bactéries :
 - Helicobacter pylori : lymphome du MALT gastrique
 - Virus :
 - VIH : marque l'entrée au stade SIDA
 - EBV: lymphome de Burkitt
 - VHC : lymphome de la zone marginale
 - Autres: HHV8, HTLV-1
- Environnement: Pesticides
- Déficits immunitaires :
 - VIH
 - Traitements immunosuppresseurs
 - Congénital
 - Transplantation
 - Maladies auto-immunes

IV.3. Circonstances de diagnostic :

- Tout âge
- Adénopathies asymétriques, sans localisation préférentielle
- Splénomégalie et localisations viscérales fréquentes
- Syndrome compressif: syndrome cave supérieur
- Altération de l'état général
- Signes B
- Troubles digestifs (lymphome de Burkitt, lymphome folliculaire, lymphome à cellules du manteau)
- Atteintes cutanées

IV.4. Les différents types de Lymphomes non hodgkiniens :

IV.4.1. Lymphomes non hodgkiniens indolents :

1. Lymphomes folliculaires :

- Ils représentent 1/3 des lymphomes non hodgkiniens
- C'est le modèle de description des LNH indolents
- Les cellules lymphomateuses sont des petits lymphocytes B matures organisés en nodules (= follicules), avec un faible potentiel de multiplication : Cela explique que ce lymphome est souvent asymptomatique et évolue lentement sur des années
- Au caryotype ou en biologie moléculaire, on retrouve une translocation (14;18) dans plus de 80% des cas: Cette translocation correspond à une fusion du gène de chaîne lourde des immunoglobulines et du gène BCL-2 (gène inhibant l'apoptose et donc favorisant la survie cellulaire)
- Il existe un pic de fréquence du lymphome folliculaire vers l'âge de 60 ans
- On observe des adénopathies superficielles ou profondes, rarement compressives
- L'envahissement médullaire est très fréquent

2. Lymphome lymphocytaire :

- C'est l'équivalent d'une leucémie lymphoïde chronique pour le pronostic et le traitement
- La distinction avec les leucémies lymphoïdes chroniques est purement sémantique:
 - Si les cellules lymphoïdes envahissent majoritairement la moelle et le sang, on parle de leucémie lymphoïde chronique
 - Si les cellules lymphoïdes envahissent majoritairement les ganglions et les tissus, on parle de lymphome lymphocytaire.

3. Lymphome de la zone marginale :

- Il peut être:
 - Ganglionnaire
 - Splénique
 - Extra-nodal (= MALT cf. ci-dessous)

4. Lymphome du MALT

- Il est développé aux dépens du MALT = Tissu Lymphoïde Associé aux Muqueuses
- Il atteint surtout le tube digestif, de la bouche à l'anus, avec en particulier l'estomac, mais peut aussi atteindre la conjonctive, les glandes salivaires, la thyroïde
- Les lymphomes du MALT gastriques sont souvent liés à une stimulation antigénique prolongée par *Helicobacter pylori*
- Le traitement de ces lymphomes comporte donc systématiquement une éradication de l'*Helicobacter Pylori*

5. Lymphome lympho-plastocytaire :

- Il est proche de la maladie de Waldenström, mais le syndrome tumoral est plus important que dans cette maladie
- La présence d'un pic IgM est fréquente

6. Mycosis fongoïde :

- C'est un lymphome cutané T

IV.4.2. Lymphomes non hodgkiniens proches des leucémies aiguës :**1. Lymphomes lymphoblastiques :**

- C'est l'équivalent d'une leucémie aiguë lymphoblastique pour le pronostic et le traitement.
- Les cellules lymphomateuses sont des lymphoblastes = blastes lymphoïdes
- La distinction avec les leucémies aiguës lymphoblastiques est purement sémantique:
 - Si les blastes lymphoïdes envahissent majoritairement la moelle et le sang, on parle de leucémie aiguë lymphoblastique.
 - Si les blastes lymphoïdes envahissent majoritairement les ganglions et les tissus, on parle de lymphome lymphoblastique
- Ils peuvent être T ou B
- L'atteinte neuro-méningée est fréquente
- L'atteinte médiastinale est fréquente dans les lymphomes lymphoblastiques T

2. Lymphome de Burkitt :

- Les cellules lymphomateuses sont des blastes de grande taille, avec un cytoplasme très basophile et on observe la présence de volumineuses vacuoles

- Certaines formes sont provoquées par l'infection à EBV
- Dans la plupart des cas, on retrouve un réarrangement en 8q24 = remaniement du gène c-MYC
 - Le cas le plus fréquent est la translocation (8;14), où c-MYC fusionne avec le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines en 14q32
- La masse tumorale est souvent très importante et les blastes ont un temps de doublement court:
 - Le risque de syndrome de lyse est donc très important, spontanément, mais surtout à l'initiation de la chimiothérapie. Il doit impérativement être traité de manière préventive
- On retrouve fréquemment de volumineuses masses abdominales

IV.4.3. Lymphomes non hodgkiniens agressifs :

1. Lymphomes à grandes cellules B :

- Ils représentent 1/3 de l'ensemble des lymphomes: C'est le lymphome le plus fréquent
- C'est le modèle de description des LNH agressifs
- Ils peuvent survenir à tout âge
- Ils se révèlent par une atteinte ganglionnaire
- Les atteintes viscérales sont fréquentes avec, par ordre décroissant de fréquence:
 - Atteintes ORL
 - Atteintes digestives
 - Atteintes osseuses
 - Atteintes cutanées
- Les signes B sont également fréquents
- La masse tumorale peut être importante, il faut donc penser à prévenir un éventuel syndrome de lyse

2. Lymphome à cellules du manteau :

- Ce lymphome a longtemps été considéré comme un LNH indolent parce que les cellules lymphomateuses apparaissent petites et différenciées et que leur potentiel de multiplication est assez faible
- Cependant, le pronostic est sombre, avec une survie inférieure à 30% à 5 ans
- L'envahissement médullaire est très fréquent
- Une atteinte digestive peut être au 1er plan
- Sur le plan génétique, il est caractérisé par la translocation t(11;14), mettant en rapport le gène codant pour la cycline D1 et le gène codant pour la chaîne lourde des immunoglobulines

3. Lymphomes anaplasiques :

- Ils peuvent être cutanés primitifs

4. Lymphome T angio-immunoblastique:

- Il existe une hyperplasie vasculaire liée à la prolifération lymphomateuse
- L'atteinte est souvent d'emblée disséminée
- Les signes B sont fréquents
- Un syndrome d'activation macrophagique peut être présent

- Le tableau peut mimer celui d'une infection sévère, responsable d'une errance diagnostique initiale
- On observe classiquement une atteinte cutanée, soit tumorale, soit une simple éruption érythémateuse

5. Lymphome T périphérique sans spécificité :

- C'est, avec le lymphome T angio-immunoblastique, un des plus fréquents des lymphomes T
- Le diagnostic est retenu après avoir éliminé les autres lymphomes T plus caractéristiques. Il est souvent disséminé, avec une atteinte médullaire fréquente

6. Lymphomes NK/T :

- Ils sont souvent localisés dans les fosses nasales
- Ils sont associés à l'EBV et plus fréquents en Asie
- Il peut être cutané primitif ou systémique
- La positivité du marqueur Alk chez certains malades est de bon pronostic

7. Maladie de Sézary :

- C'est un lymphome T agressif, cutané et disséminé
- Il peut compliquer l'évolution d'un mycosis fongoïde
- Il est de mauvais pronostic
- Les cellules tumorales ont un aspect morphologique caractéristique avec un noyau « cérébriforme » (en forme de cerveau)

8. Lymphome cérébral :

- Le type histologique le plus fréquent est le lymphome B diffus à grandes cellules
- Il peut être primitif ou secondaire à un lymphome disséminé.

V. Diagnostic positif :**V.1. Clinique:**

- Syndrome tumoral :
 - ADP (adénopathie) : indolore, ferme, non inflammatoire, non compressive
 - HMG, SMG (hépatomégalie, splénomégalie)
 - Syndrome tumoral médiastinal, ORL, neurologique, testiculaire ou cutané
- Syndrome d'évolutivité des lymphomes = signes B:
 - Amaigrissement > 10% en 6 mois
 - Fièvre > 38° C pendant > 8 jours
 - Sueurs nocturnes
- Syndrome d'insuffisance médullaire: anémie, infections, hémorragies

V.2. Paraclinique :

- Biopsie chirurgicale d'une ADP pour analyse anatomopathologique

VI. Bilan :

- Biopsie chirurgicale d'une ADP (et non ponction)
- Bilan d'extension :
 - Imagerie : Scanner TDM (Tomodensimétrie)-TAP (thoraco-abdomino-pelvien) et TEP (tomographie par émission de position)
 - BOM (biopsie ostéo-médullaire)
 - Bilan phosphocalcique

- +/- Bilan d'extension neurologique: TDM cérébrale; IRM cérébrale
- Bilan d'évolutivité (pronostique):
 - CRP (protéine C réactive), Fg (Fibrinogène), LDH (lactate déshydrogénase), Béta2 microglobuline
- Bilan des complications :
 - FNS, ionogramme, fonction rénale, BH (bilan hépatique), EPP(Electrophorèse des protéines plasmatiques), hémostase
- Bilan étiologique:
 - Sérologie VIH toujours
 - +/- Pour LNH: recherche d'Helicobacter, EBV, VHC
- Bilan génétique (diagnostique et pronostique): caryotype FISH (Fluorescent In-Situ Hybridization), biologie moléculaire
- Bilan pré-thérapeutique:
 - Pré-transfusionnel : groupe ABO-Rhésus 2 déterminations
 - Pré-greffe : groupage HLA et sérologies (VIH, VHB, VHC, EBV, CMV-cytomegalovirus-, HTLV -human T-cell lymphotropic virus-)

VII. Classification en stades :

La classification en stade est importante pour établir le pronostic et le traitement des lymphomes et l'on a recours à la classification d'Ann Arbor :

➤ Classification d'Ann Arbor

Stade I	1 seule aire ganglionnaire
Stade II	2 aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
Stade III	Atteinte ganglionnaire sus- et sous-diaphragmatique
Stade IV	Atteinte viscérale

VIII. Prise en charge thérapeutique :

Le parcours personnalisé de soins est déterminé durant une réunion de concertation pluridisciplinaire RCP.

VIII.1. Traitement du Lymphome :

- Le traitement d'un lymphome dépend essentiellement de son type immuno-histologique et de son pronostic.
- On peut schématiquement opposer 2 types de prises en charge:
 - Pour les LNH indolents :
 - Leur évolution est très lente, un traitement n'est donc nécessaire qu'en cas de forte masse tumorale ou de complication
 - Même si on met le patient en rémission, la rechute est constante
 - Pour la maladie de Hodgkin et les LNH agressifs :

- Le but est de mettre le patient en rémission complète et de diminuer le risque de rechute
- Puis de diminuer le risque de rechute avec des cures de consolidations

VIII.2. Types de traitements :

➤ Poly-chimiothérapie :

- Les lymphomes sont des cancers globalement très chimio-sensibles
- Les chimiothérapies sont toujours associées à une corticothérapie à forte dose, qui a un effet antitumoral dans les lymphomes (au moins au début de la prise en charge thérapeutique)

➤ Immunothérapie:

- **Le rituximab = MABTHERA®** est un anticorps monoclonal anti-CD20
- Le CD20 est une molécule exprimée sur la plupart des lymphocytes B
- Ce traitement a révolutionné la prise en charge des lymphomes exprimant le CD20 à leur surface, en améliorant le taux de rémission complète et le taux de survie globale en association à la chimiothérapie conventionnelle

- Brentuximab vedotin :

- Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-CD30 couplé à un agent toxique, la monométhylauristatine E, qui est un poison du fuseau mitotique
- L'anticorps monoclonal permet de cibler les cellules tumorales exprimant le CD30 qui seront ainsi pénétrées, de manière sélective, par l'agent toxique, entraînant leur apoptose
- Il est indiqué chez les patients ayant une maladie de Hodgkin ou un lymphome T anaplasique à grandes cellules en rechute ou réfractaire

➤ Radiothérapie :

- Elle est utilisée dans les stades localisés

➤ Intensification et autogreffe :

- Conditionnement par une chimiothérapie intensive, puis autogreffe de cellules souches hématopoïétiques précédemment recueillies

➤ Allogreffe :

- Elle peut être proposée chez les patients de très mauvais pronostic et qui sont en bon état général

➤ Thérapies ciblées :

- **Idélalisib**: inhibiteur de la PI3Kinase (voie du BCR -Le récepteur des cellules B-), utilisé dans le lymphome folliculaire en rechute
- **Ibrutinib**: inhibiteur de la Bruton's Tyrosine Kinase (voie du BCR), utilisé dans le lymphome à cellules du manteau ou le lymphome lympho-plasmocytaire en rechute

Principaux protocoles utilisés pour les lymphomes (à titre indicatif)

LNH INDOLENTS	MALADIE DE HODGKIN	LNH AGRESSIFS
<ul style="list-style-type: none"> • Immuno-poly-chimiothérapie par : <ul style="list-style-type: none"> - R-FC : <ul style="list-style-type: none"> › Rituximab = MABTHERA® (uniquement lorsque le lymphome exprime le CD20) › Fludarabine › Cyclophosphamide = ENDOXAN® - R-CVP : <ul style="list-style-type: none"> › Rituximab = MABTHERA® (uniquement lorsque le lymphome exprime le CD20) › Cyclophosphamide = ENDOXAN® › Vincristine = ONCOVIN® › PREDNISONÉ® - R-CHOP : <ul style="list-style-type: none"> › Rituximab = MABTHERA® (uniquement lorsque le lymphome exprime le CD20) › Cyclophosphamide = ENDOXAN® › Doxorubicine › Vincristine = ONCOVIN® › PREDNISONÉ® • On utilise rarement la radiothérapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Les poly-chimiothérapies utilisées sont : <ul style="list-style-type: none"> - ABVD : <ul style="list-style-type: none"> › Doxorubicine = ADRIBLASTINE® › Bléomycine › Vinblastine = VELBE® › Dacarbazine = DETICENE® - BEACOPP : <ul style="list-style-type: none"> › Bléomycine › Etoposide › Doxorubicine = ADRIBLASTINE® › Cyclophosphamide › Vincristine = ONCOVIN® › Procarbazine › PREDNISONÉ® • Stades localisés (stades I et II) ↵ <ul style="list-style-type: none"> - Chimiothérapie et radiothérapie • Stades étendus (stades III et IV) : <ul style="list-style-type: none"> - Chimiothérapie renforcée en intensité de dose et en nombre de cure • L'autogreffe n'est utilisée que dans les rechutes 	<ul style="list-style-type: none"> • Poly-chimiothérapie par : <ul style="list-style-type: none"> - R-CHOP : <ul style="list-style-type: none"> › Rituximab = MABTHERA® (uniquement lorsque le lymphome exprime le CD20) › Cyclophosphamide = ENDOXAN® › Doxorubicine › Vincristine = ONCOVIN® › PREDNISONÉ® - R-ACVBP : <ul style="list-style-type: none"> › Rituximab = MABTHERA® (uniquement lorsque le lymphome exprime le CD20) › Doxorubicine = ADRIBLASTINE® › Cyclophosphamide › Vindésine › Bléomycine › PREDNISONÉ® • L'autogreffe est proposée d'emblée en consolidation si le lymphome est de mauvais pronostic • On utilise rarement la radiothérapie

VIII.2. Prise en charge thérapeutique des complications

VIII.2.1. Syndrome de lyse

➤ **Traitement étiologique et préventif :**

• Il comporte:

- Une hyperhydratation par sérum salé isotonique
- Un traitement hypo-uricémiant:
 - Rasburicase = FASTURTEC®
 - Allopurinol

• Une hyperhydratation et un traitement hypo-uricémiant sont systématiquement mis en place avant de débiter la chimiothérapie d'un lymphome, surtout s'il est à forte masse tumorale

➤ **Traitement symptomatique :**

• Traitement symptomatique de :

- L'hyperkaliémie
- L'hyperphosphorémie
- L'insuffisance rénale jusqu'à l'Épuration Extra-Rénale si nécessaire

• Alcalinisation uniquement en cas d'acidose métabolique, car elle favorise la formation de cristaux de phosphate de calcium

- L'hypocalcémie doit être respectée car sa supplémentation favorise également la formation de cristaux de phosphate de calcium.

VIII.2.2. Compressions

- Traitement étiologique
- Il est indispensable
- Traitement symptomatique :
- Les corticoïdes sont à la base du traitement symptomatique, ils ont 2 effets :
 - Effet antitumoral
 - Effet sur l'oedème réactionnel à la compression
- Cependant, il ne faut pas débiter la corticothérapie avant d'avoir réalisé les prélèvements diagnostiques (risque de négativer les prélèvements et de retarder le diagnostic étiologique)
- En cas de compression vasculaire avec thrombose d'amont, il faut mettre en place un traitement anticoagulant efficace

VIII.2.3. Insuffisance médullaire :

- **Transfusions**
- **Facteurs de croissance granulocytaire**
- On les utilise souvent en association avec la chimiothérapie pour diminuer la durée de la neutropénie secondaire à celle-ci

VIII.2.4. Déficit immunitaire global

- **Traitement prophylactique :**
- Eradication des foyers infectieux avant la chimiothérapie
- Isolement protecteur en cas de neutropénie < 500 PNN/mm³
- Traitement prophylactique à discuter selon le degré et le type d'immunodépression :
 - Prévention des infections à virus du groupe herpès: valaciclovir 500 mg x 2/jour
 - Prévention de la pneumocystose : BACTRIM forte® 1 comprimé x 3/semaine, associé à une supplémentation en acide folique
- **Traitements probabilistes des infections bactériennes :**
- Recommandations du traitement de la neutropénie fébrile
- **Traitements spécifiques des infections déjà déclarées :**
- Dépendent de ces infections, mais en général les doses sont plus importantes et la durée de traitement plus prolongée (en raison de l'immunodépression)

IX. SURVEILLANCE :**IX.1. Clinique**

- Il faut rechercher de signes évocateurs de:
 - Récidive du lymphome
 - Complications du lymphome en lui-même
 - Complications liées aux traitements : effets indésirables de la chimiothérapie et de la radiothérapie
- Surveillance des effets indésirables des chimiothérapies utilisées, à court et à long terme, en particulier les sténoses coronaires, les hypothyroïdies et les cancers secondaires chez les patients guéris d'un lymphome de Hodgkin

IX.2. Paraclinique :

- **TEP Scanner :**
 - C'est l'examen roi de l'évaluation de la réponse au traitement dans les lymphomes
 - Il est répété tout au long du plan de traitement
- Scanner thoraco-abdomino-pelvien (TAP) avec injection de produit de contraste iodé
- Surveillance des effets indésirables des chimiothérapies utilisées
- Essentiellement dans le lymphome de Hodgkin et les lymphomes agressifs

IX.3. Fréquence :

- Pour la maladie de Hodgkin et les LNH agressifs:
 - Plus on s'éloigne de la date du diagnostic, plus le risque de rechute est faible et plus la surveillance est espacée
- Pour les LNH indolents:
 - La rechute est obligatoire, on met donc en place une surveillance régulière pour dépister les rechutes précocement

IX.4. Types de réponses :

- Réponse complète
- Réponse partielle
- Maladie stable
- Maladie progressive

Différents guidelines internationaux définissent chaque type de réponse pour chaque type de lymphome.