

UNIVERSITÉ MOHAMMED V – RABAT
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE : 2018

THÈSE N° : 215

**Immunophénotypage des syndromes lymphoprolifératifs :
Apport de la classification OMS 2016**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

Par

M^r Mohamed-Amine ERRAMI

Né le 30 Juillet 1992 à Kenitra

Pour l'Obtention du Doctorat en médecine

Mots clés : Syndromes lymphoprolifératifs – Classification OMS 2016 – Cytométrie en flux –
Cluster de différenciation – Corrélation immunophénotypo-génétique.

MEMBRES DE JURY

Mme. S. BENKIRANE

Professeur d'Hématologie Biologique

PRÉSIDENT

Mr. A. MASRAR

Professeur d'Hématologie Biologique

RAPPORTEUR

Mr. A. DAMI

Professeur de Biochimie-Chimie

Mme. M. NAZIH

Professeur d'Hématologie Biologique

} JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

الْم ① ذَلِكَ الْكِتَابُ لَا رَيْبَ فِيهِ هُدًى لِّلْمُتَّقِينَ

② الَّذِينَ يُؤْمِنُونَ بِالْغَيْبِ وَيُقِيمُونَ الصَّلَاةَ

وَمِمَّا رَزَقْنَاهُمْ يُنفِقُونَ ③ وَالَّذِينَ

يُؤْمِنُونَ بِمَا أُنزِلَ إِلَيْكَ وَمَا أُنزِلَ مِن قَبْلِكَ

وَبِالْآخِرَةِ هُمْ يُوقِنُونَ ④ أُولَئِكَ عَلَى هُدًى

مِّن رَّبِّهِمْ وَأُولَئِكَ هُمُ الْمُفْلِحُونَ ⑤



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne – <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes	Pathologie Chirurgicale
--------------------	-------------------------

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria	Gastro-Entérologie
Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne – <u>Doyen de la FMPR</u>
---------------------	--

Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader

Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation –Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale- Directeur CHIS



Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha

Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - Directeur HMI Med V
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – *Doyen de la FMP Abulcassis*
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-ptisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-ptisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- *Dir. Hop. Av. Marr.*
Anesthésie-Réanimation *Inspecteur du SSM*
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie *Directeur Hop. Chekikh Zaied*
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BENABDELJLIL Maria
 Pr. BENAMAR Loubna
 Pr. BENAMOR Jouda
 Pr. BENELBARHDADI Imane
 Pr. BENNANI Rajae
 Pr. BENOACHANE Thami
 Pr. BEZZA Ahmed*
 Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 Pr. BOUMDIN El Hassane*
 Pr. CHAT Latifa
 Pr. DAALI Mustapha*
 Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 Pr. EL HIJRI Ahmed
 Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 Pr. EL MADHI Tarik
 Pr. EL OUNANI Mohamed
 Pr. ETTAIR Said
 Pr. GAZZAZ Miloudi*
 Pr. HRORA Abdelmalek
 Pr. KABBAJ Saad
 Pr. KABIRI EL Hassane*
 Pr. LAMRANI Moulay Omar
 Pr. LEKEHAL Brahim
 Pr. MAHASSIN Fattouma*
 Pr. MEDARHRI Jalil
 Pr. MIKDAME Mohammed*
 Pr. MOHSINE Raouf
 Pr. NOUINI Yassine
 Pr. SABBABH Farid
 Pr. SEFIANI Yasser
 Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Rhumatologie
 Anatomie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 Pr. AMEUR Ahmed *
 Pr. AMRI Rachida
 Pr. AOURARH Aziz*
 Pr. BAMOU Youssef *
 Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 Pr. BENZEKRI Laila
 Pr. BENZZOUBEIR Nadia
 Pr. BERNOUSSI Zakiya
 Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
 Pr. CHOHO Abdelkrim *
 Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie

Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Nouredine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Radiologie

(mise en disponibilité)

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Saïd*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*

Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation

Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamy
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed

Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-ptisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Chirurgie Pédiatrique

Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie



Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad
 Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique
 Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques

Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

**Enseignants Militaires*



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JM FAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**



Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie – chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. BOURJOUANE Mohamed	Microbiologie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie – chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. DRAOUI Mustapha	Chimie Analytique
Pr. EL GUESSABI Lahcen	Pharmacognosie
Pr. ETTAIB Abdelkader	Zootchnie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. HAMZAOUI Laila	Biophysique
Pr. HMAMOUCHE Mohamed	Chimie Organique
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie
Pr. ZELLOU Amina	Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines



Dédicaces

Du fond de mon cœur,
je dédie ce mémoire à tous celles et ceux qui me sont chers

À ma très chère mère lalla Aïcha

Source durable de tendresse, de persévérance et d'énergie ; que dieu tout puissant vous bénisse et vous accordez le bonheur, la bonne santé et une longue vie.

À mon très cher père Al-hajj Mohamed-Seghir

Solennel homme de famille qui avait équilibré sans cesse entre la vie professionnelle et familiale ; que dieu omniprésent vous protégez et vous assistez.

À ma très chère sœur

À mon très cher frère

À ma très chère petite sœur

Quelle enfance, quelle fraternité. Dieu merci !

À la mémoire de mes grands parents

Dieu, aie pitié.

À mes grandes familles FRRAM et NFJJAR.

Àux amis et proches.

Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu mon directeur de thèse, M^r Azlarab MASRAR , Professeur d'hématologie biologique et chef du laboratoire d'hématologie au CHU-Rabat, pour m'avoir accueilli au sein de son service. Je lui suis également reconnaissant pour le temps conséquent qu'il m'a accordé, ses qualités pédagogiques et scientifiques, sa franchise et sa sympathie. J'ai beaucoup appris à ses côtés et je lui adresse ma gratitude pour tout cela.

J'adresse de chaleureux remerciements au président du jury de ma soutenance, M^{me} Souad BENKIRANE, Professeur d'hématologie biologique, pour l'intérêt qu'elle a porté à mon travail et d'avoir accepté d'examiner mon travail.

Je désire grandement remercier les membres du jury, M^r Abdellah DAMI, Professeur de biochimie-chimie, et M^{me} Mouna NAZIH, Professeur d'hématologie biologique, pour leurs longanimités et leurs sympathies.

Illustrations

LISTE DES ABBREVIATIONS

ALK : Kinase du lymphome anaplasique

BOM : Biopsie ostéo-médullaire

CALLA : common ALL antigen

CF : Cytométrie en flux

CRS : Cellule de Reed-Sternberg

del : la deletion chromosomique

EBV : Epstein-Barr virus

GMSI : Gammapathie monoclonale de signification indéterminée

HHV : Herpèsvirus humain

HTLV-1 : Human T-lymphotropic virus type 1

IL : Interleukine

inv : l'inversion chromosomique

IPI : Index pronostique international

L. du MALT : Lymphome extra-ganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses

LAGC : Lymphome anaplasique à grandes cellules

LAI : Leucémie aiguë indifférenciée

LB : Lymphome de burkitt

LBDGC : Lymphome B diffus à grandes cellules

LDH : Lactate deshydrogénase

LF : Lymphome folliculaire

LH : Lymphome hodgkinien

LLA : Leucémie lymphoïde aigue

LLPC : Lymphome lymphocytaire à petites cellules

LM : Lymphome de manteau

LNH : Lymphome non hodgkinien

LPL : Lymphome à petits lymphocytes

LTL : Leucémie à tricholeucocytes

MM : Myélome multiple

MO : Moelle osseuse

NK : Natural killer

OMS : Office mondial de santé

PCR : Polymerase chain reaction

RANK : Receptor activator of nuclear factor κ B

REAL : Revised European-American Lymphome classification

SmIg : Immunoglobuline de surface

SNC : Système nerveux central

t : la translocation chromosomique

TDM : Tomodensimétrie

TEP : Tomographie par émission de positons

TNF : Tumor necrosis factor

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

LAPM : Leucémie aiguë de phénotype mixte

Liste des figures

- Fig. 4.9 Exemples de représentation de l'analyse de résultats de cytométrie en flux.³
- Fig. 34.24 Algorithme diagnostique : Leucémies chroniques/lymphomes à cellules B.²⁶
- Fig. 34.16 Algorithme diagnostique : LA.²⁶
- Fig. 78.2 Tricholeucocyte sur un frottis sanguin.⁵
- Fig. 77.3 Immunophénotypage par CF de la LLC.⁶
- Fig. 77.2 Cytomorphologie de la LLC.⁶
- Fig. 185.1 Incidence du LNH selon l'âge chez l'homme, 1975-1977 vs 2008-2010.⁷
- Fig. 10.2 Cellules normales considérées comme homologues des proliférations malignes actuellement reconnues comme étant de type B ou T.⁷
- Fig. 10.3 Adénopathie cervicale due à un LNH.⁷
- Fig. 79.2 Histopathologie du lymphome du MALT.⁹
- Fig. 80.1 Histopathologie du lymphome folliculaire.¹⁰
- Fig. 81.3 Histopathologie du lymphome du manteau.¹¹
- Fig. 76.4 Histopathologie de trois sous-types du LBDGC.¹²
- Fig. 75.1 LH nodulaire à prédominance lymphocytaire.¹⁶
- Fig. 75.2 Variantes morphologiques de la cellule de RD dans le LH classique.¹⁶
- Fig. 75.3 Histopathologie des sous-types du LH classique.¹⁶
- Fig. 75.4 Profile immunophénotypique de la cellule de RD dans le LH classique.¹⁶
- Fig. 75.5 Analyse immunohistochimique de l'expression du PDL-1 dans le LH.¹⁶
- Fig. 86.5 Modèles représentatives de l'électrophorèse sérique et l'immunofixation.¹⁸
- Fig. 86.6 Examen de la MO du MM à Ig Gκ.¹⁸

Fig. 86.7 Variantes cytoplasmiques dans le MM.¹⁸

Fig. 87.1 Médullogramme chez un patient avec une macroglobulinémie de Waldenström.¹⁹

Fig. 87.5 BOM dans la macroglobulinémie Waldenström.¹⁹

Fig. 87.3 Fond œil chez un patient avec une macroglobulinémie de Waldenström.¹⁹

Fig. 87.4 Cryoglobulinémie manifestante par une acrocyanose chez un patient avec une macroglobulinémie de Waldenström, avant et après une plasmaphérèse.¹⁹

Fig. 8.1 Cytomorphologie de la leucémie aiguë.²²

Liste des tableaux

- Tab 73.1 Classification OMS 2016.²⁵
- Tab 78.2 Immunophénotype de la LTL et les autres sd lymphoprolifératifs indolents.⁵
- Tab 77.1 Anomalies génétiques dans dans la LLC.⁶
- Tab 9.2 Diagnostic différentiel des sd lymphoprolifératifs indolents.⁴
- Tab 9.3 Stadification de Rai et de Binet dans la LLC.⁴
- Tab 9.4 Critères de rémission dans la LLC.⁴
- Tab 10.1 Facteurs associés au développement d'un LNH.⁷
- Tab 10.2 Immunophénotypes typiques de LNH communs.⁷
- Tab 10.3 Translocations chromosomiques caractéristiques des LNH.⁷
- Tab 10.4 Classification OMS des LNH.⁷
- Tab 10.5 Caractéristiques cliniques de sous-types de LNH.⁷
- Tab 10.6 Prise en charge d'in patient suspect de LNH.⁷
- Tab 10.7 Stadification d'un LNH.⁷
- Tab 10.8 Index pronostique international dans le LNH.⁷
- Tab 10.10 Variantes et sous-types du LBDGC.⁷
- Tab 11.1 Classement des sous-types du LH.⁷
- Tab 11.2 Tests requis pour la stadification du LH.⁷
- Tab 11.3 Système de stadification du LH d'Ann Arbor modifié.¹⁵
- Tab 12.1 Troubles prolifératifs des plasmocytes.¹⁷
- Tab 12.2 Critères diagnostiques des dyscrasies plasmocytaires.¹⁷

Tab 12.4 Manifestations cliniques principales du MM.¹⁷

Tab 12.5 Stadification et facteurs pronostiques dans le MM.¹⁷

Tab 13.1 Symptômes, signes et syndromes de l'amylose.²⁰

Sommaire

Introduction.....	36
Classification OMS 2016	38
Immunophénotipage par la « Cytométrie en flux »	40
• Méthodologie.....	40
• Recommandations de mise en œuvre	45
• Trieur de cellules (Fluorescence Activated Cell Sorter ou FACS)	45
• Imageur en flux.....	46
Partie I : les leucémies chroniques d'origine lymphocytaire.....	52
• Leucémie à tricholeucocytes.....	52
Définition et épidémiologie.....	52
Physiopathologie.....	52
Manifestations cliniques	53
Diagnostic.....	53
Diagnostic différentiel	54
Traitement	55
Pronostic.....	56
• Leucémie lymphoïde chronique	56
Définition	56
Épidémiologie	56
Physiopathologie.....	57
Génétique	58
Manifestations cliniques	59
Diagnostic.....	60
Diagnostic différentiel	61
Stadification et facteurs pronostiques.....	63

Traitement	64
Traitement médical	65
Chimiothérapie	65
Anticorps monoclonaux.....	66
Greffe de cellules souches.....	67
Radiothérapie.....	67
Manifestations auto-immunes et infectieuses.....	68
Pronostic	68
• Autres leucémies lymphocytaires chroniques.....	69
Leucémie prolymphocytaire.....	69
Lymphome lymphocytaire à petites cellules (LLPC).....	70
Leucémies à lymphocytes T	70
Partie II : Les lymphomes non Hodgkiniens.....	73
Définition	73
Épidémiologie.....	73
Physiopathologie.....	74
Facteurs génétiques.....	74
Anomalies du système immunitaire.....	74
Agents infectieux.....	75
Risques environnementaux et professionnels.....	76
Pathologie.....	77
Classification	80
Manifestations cliniques	83
Diagnostic.....	86

Systèmes de stadification et de pronostic	87
Traitement	89
Types particuliers de lymphomes non hodgkiniens.....	89
Lymphomes à précurseurs de lymphocytes T ou B	89
Lymphomes à lymphocytes B matures	90
Lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes/leucémie lymphocytaire chronique	90
Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (lymphome du MALT)	91
Lymphome folliculaire	93
Lymphome du manteau	96
Lymphome diffus à grands lymphocytes B.....	98
Lymphome de Burkitt	102
Types rares de lymphome à lymphocytes B.....	102
Lymphomes à lymphocytes T matures (lymphomes périphériques à lymphocytes T)	103
Mycosis fongoïde	104
Lymphome/leucémie à lymphocytes T de l'adulte.....	104
Syndromes lymphoprolifératifs cutanés CD30 ⁺	105
Lymphome anaplasique systémique primaire à grandes cellules	105
Lymphomes T périphériques, non spécifiés.....	106
Sous-types rares de lymphome T	106
Partie III : Lymphome Hodgkinien.....	109
Définition	109

Épidémiologie	109
Physiopathologie.....	110
Virus d'Epstein-Barr	110
Facteurs génétiques.....	112
Manifestations cliniques	112
Diagnostic.....	113
Diagnostic différentiel	117
Stadification.....	119
Examen clinique	119
Tests de laboratoire.....	119
Imagerie.....	120
Tomographie par émission de positons.....	120
Système de stadification.....	121
Traitement	122
Directions futures	125
Partie IV : Dyscrasies plasmocytaires.....	128
Introduction.....	128
Immunoglobulines sériques.....	129
Identification des protéines monoclonales	129
• Gammopathie monoclonale de signification indéterminée.....	133
Définition	133
Épidémiologie	133
Physiopathologie.....	133
Manifestations cliniques	134
Diagnostic.....	134

Prévention et traitement.....	135
Pronostic.....	136
• Gammopathies biconales	136
• GMSI à chaîne légère et protéinurie de Bence–Jones idiopathique	136
• Myélome multiple.....	136
Définition	137
Épidémiologie	137
Physiopathologie.....	137
Anomalies cytogénétiques.....	138
Manifestations cliniques	138
Anamnèse.....	138
Examen clinique.....	139
Diagnostic.....	139
Résultats de laboratoire.....	139
Résultats radiologiques	141
Atteinte de divers organes	141
Atteinte rénale	141
Atteinte neurologique.....	142
Autre atteinte systémique.....	142
Prévention et traitement.....	143
Traitement initial des patients candidats à la transplantation de cellules souches... 143	
Rôle de la transplantation de moelle osseuse allogénique	145
Traitement initial des patients qui ne sont pas candidats à la transplantation	145
Traitement du myélome réfractaire et récidivant.....	146
Place de la radiothérapie	147

Traitement des complications.....	147
Pronostic	148
Directions futures	149
Variantes du myélome multiple	149
Myélome multiple couvant.....	149
Leucémie à plasmocytes.....	150
Myélome non sécrétant.....	150
Myélome ostéocondensant (syndrome POEMS).....	150
Plasmocytome solitaire osseux (myélome solitaire).....	151
Plasmocytome extramédullaire.....	151
• Macroglobulinémie de Waldenström (macroglobulinémie primaire)	152
Définition.....	152
Manifestations cliniques.....	152
Diagnostic.....	154
Prévention et traitement.....	154
• Syndrome d'hyperviscosité	155
• Maladies des chaînes lourdes (MCL)	156
MCL- γ	157
MCL- α	157
MCL- μ	158
• Cryoglobulinémie	158
Cryoglobulinémie de type I.....	158
Cryoglobulinémie de type II.....	158
Cryoglobulinémie de type III.....	159

Partie V : Amylose	160
Définition	160
Manifestations cliniques	160
Diagnostic.....	163
Dépistage de l'amylose	163
Confirmer le diagnostic d'amylose.....	165
Traitement	166
Pronostic.....	167
Partie VI : Leucémie lymphoïde aiguë.....	168
Définition	168
Épidémiologie	168
Physiopathologie.....	169
Classification	169
Morphologie.....	169
Immunophénotypage	170
Cytogénétique et biologie moléculaire.....	171
Manifestations cliniques	172
Diagnostic.....	173
Diagnostic différentiel	174
Traitement	175
Conclusion	183

Introduction

Les syndromes lymphoprolifératifs se réfèrent à plusieurs affections tumorales dans lesquelles les lymphocytes sont produits en quantités excessives. Ils surviennent généralement chez les personnes qui ont un système immunitaire affaibli. Ils sont parfois assimilés à des «troubles immunoprolifératifs», mais techniquement, les troubles lymphoprolifératifs sont un sous-ensemble de troubles immunoprolifératifs, ainsi que l'hypergammaglobulinémie pour les paraprotéïnémies.

Définir et classer avec précision les tumeurs du tissu hématopoïétique et lymphoïde est une condition essentielle pour fournir un traitement optimal aux patients atteints de tumeurs malignes hématologiques. Des définitions et des terminologies précises sont des conditions préalables à la classification précise des malignités hématologiques. Une classification reproductible basée sur des définitions et des terminologies consensuelles est fondamentalement essentielle à la bonne pratique médicale et à l'avancement des connaissances médicales. Généralement, de telles classifications devraient être basées sur des entités cliniques distinctes, non chevauchantes, qui peuvent être regroupées en fonction de caractéristiques cliniques distinctives partagées, ainsi que des marqueurs phénotypiques et moléculaires qui permettent des tests de laboratoire reproductibles, des résultats cliniques et des réponses aux agents thérapeutiques. Traditionnellement, les tentatives préliminaires de classification des maladies sont initiées par l'expérience personnelle d'experts, puis évoluent après de nombreuses années, voire des décennies de controverses et de débats exhaustifs. Par la suite, les schémas de classification changent lorsque de nouvelles découvertes scientifiques sont validées.

Après de nombreuses années de controverse, un projet de collaboration entre les membres de l'Association européenne d'hématopathologie et la Société américaine d'hématopathologie, ainsi que des conseils d'hématologues et d'oncologues, ont abouti à la classification des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes de l'Organisation mondiale de la santé. Cette classification de l'OMS, qui est la première véritable classification consensuelle mondiale des malignités hématologiques, est basée sur les principes initialement définis dans la «Classification européenne-américaine révisée des néoplasmes lymphoïdes» (REAL) du International Lymphoma Study Group (ILSG). La classification OMS la plus récente (2016, la

4ème édition révisée) a été formulée dans une série de réunions par deux comités consultatifs cliniques: un pour les néoplasmes myéloïdes et d'autres leucémies aiguës, et un pour les néoplasmes lymphoïdes.

La classification actuelle de l'OMS, qui traite des nouvelles définitions des maladies, de la nomenclature, du Grading et de la pertinence clinique, sert de base à une classification des tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes utilisant la morphologie, le phénotype immunitaire, les caractéristiques génétiques et les caractéristiques cliniques. L'importance relative de chacune de ces composantes varie selon les maladies et dépend de l'état actuel des connaissances. L'évaluation morphologique reste un élément clé de l'évaluation diagnostique et de la classification des malignités hématologiques, car de nombreuses maladies ont des aspects diagnostiques caractéristiques. L'évaluation morphologique reste également une étape décisive pour la priorisation des choix de tests auxiliaires qui peuvent inclure le phénotypage, ainsi que des tests moléculaires ou génétiques. Des études immunophénotypiques telles que la cytométrie de flux et l'immunohistochimie sont couramment utilisées pour identifier la lignée du processus bénin ou malin et sont souvent nécessaires pour établir un diagnostic définitif. Dans plusieurs néoplasmes, un diagnostic spécifique peut être facilité par des anomalies génétiques ou moléculaires. De plus, certaines anomalies peuvent servir de marqueurs pronostiques dans plusieurs maladies. Cependant, de nombreuses entités manquent encore de définitions d'anomalies génétiques ou moléculaires.

Dans certaines conditions, pour poser un diagnostic précis, il faut connaître les caractéristiques cliniques telles que l'âge du patient et les antécédants thérapeutiques, ainsi que le site anatomique et/ou l'étendue de la maladie. Bien que la plupart des entités pathologiques décrites dans la classification de l'OMS représentent des entités distinctes, certaines catégories ne sont pas aussi clairement définies et sont considérées comme des entités provisoires. En outre, des catégories border-line ont été créées pour les cas qui ne correspondent pas clairement à une catégorie; ainsi, les catégories bien définies peuvent rester homogènes tandis que les cas border-line peuvent être étudiés et caractérisés. De plus, la classification de l'OMS stratifie les néoplasmes hématologiques selon la lignée en trois groupes principaux: les cellules myéloïdes, lymphoïdes et histiocytaires/dendritiques.

En fin de compte, ce mémoire de thèse est le résultat d'une revue de la littérature qualitative et synthétique qui est basé essentiellement sur ces deux ouvrages de référence universel :

- **Hematology: Basic Principles and Practice**, Seventh Edition, 2018.¹
- **Goldman-Cecil Medicine**, Twenty-Fifth Edition, 2016.²

Classification OMS 2016

La classification des syndromes lymphoprolifératifs a subi des changements importants au cours des 50 dernières années. L'approche actuelle est basée sur l'intégration de caractéristiques morphologiques, phénotypiques, génétiques et cliniques qui permettent l'identification d'entités pathologiques distinctes. Cette approche pratique de la catégorisation a été initialement proposée par «International Lymphoma Study Group» en 1994 et a constitué la base de la «Classification européenne-américaine révisée des néoplasmes lymphoïdes»(REAL). Il a ensuite été adopté par la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) des tumeurs des tissus hématopoïétiques et lymphoïdes, publiée en 2001, mise à jour en 2008 et révisée en 2016. La classification de l'OMS représente une réalisation importante en termes de coopération, de communication et de consensus entre les pathologistes, les hématologues et les oncologues. En outre, il reconnaît que tout système de classification viable et applicable devrait évoluer et intégrer de nouvelles données issues des technologies émergentes dans le domaine de l'hématopathologie. Ces études ont permis d'identifier de nouvelles catégories pronostiques et diagnostiques et de mieux comprendre les cibles thérapeutiques basées sur une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires.

TABLE 73.1

World Health Organization Classification of Lymphomas*

<p>Mature B-Cell Neoplasms Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma B-cell prolymphocytic leukemia Splenic B-cell marginal zone lymphoma Hairy cell leukemia <i>Splenic B-cell lymphoma/leukemia, unclassifiable</i> <i>Splenic diffuse red pulp small B-cell lymphoma</i> <i>Hairy cell leukemia-variant</i> Lymphoplasmacytic lymphoma Waldenström macroglobulinemia Heavy Chain Diseases Alpha heavy chain disease Gamma heavy chain disease Mu heavy chain disease</p>	<p>High grade B-cell lymphomas, with <i>MYC</i> and <i>BCL2</i> and/or <i>BCL6</i> rearrangements B-cell lymphoma unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B-cell lymphoma and classic Hodgkin lymphoma Mature T-Cell and NK-Cell Neoplasms T-cell prolymphocytic leukemia T-cell large granular lymphocytic leukemia <i>Chronic lymphoproliferative disorder of NK-cells</i> Aggressive NK leukemia Systemic EBV-positive T-cell lymphoma of childhood Hydroa vacciniforme-like lymphoma Adult T-cell leukemia/lymphoma Extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type Enteropathy-associated T-cell lymphoma Monomorphic epitheliotropic intestinal T-cell lymphoma Hepatosplenic T-cell lymphoma Subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma</p>
<p>Plasma Cell Myeloma Solitary plasmacytoma of bone Extracosseous plasmacytoma</p>	<p>Mycosis Fungoides Sézary syndrome Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders Lymphoid papulosis Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma Primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disease</p>
<p>Extranodal Marginal Zone Lymphoma of Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (MALT Lymphoma) Nodal Marginal zone lymphoma Pediatric nodal marginal zone lymphoma</p>	<p>Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma Sézary syndrome Primary cutaneous CD30-positive T-cell lymphoproliferative disorders Lymphoid papulosis Primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma Primary cutaneous gamma-delta T-cell lymphoma Primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma Primary cutaneous CD4-positive small/medium T-cell lymphoproliferative disease</p>
<p>Follicular Lymphoma <i>Pediatric-type follicular lymphoma</i> Primary cutaneous follicle center lymphoma</p>	<p>Peripheral T-Cell Lymphoma, NOS <i>Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma</i> Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALK-Positive Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative Hodgkin Lymphoma Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma Classic Hodgkin Lymphoma Nodular Sclerosis Hodgkin Lymphoma Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma Mixed cellularity classic Hodgkin lymphoma Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma</p>
<p>Mantle Cell Lymphoma Diffuse Large B-Cell Lymphoma (DLBCL), NOS T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma Primary DLBCL of the CNS Primary cutaneous DLBCL, leg type EBV-positive DLBCL DLBCL associated with chronic inflammation Lymphomatoid granulomatosis Primary mediastinal (thymic) large B-cell lymphoma Intravascular large B-cell lymphoma ALK-positive large B-cell lymphoma Plasmablastic lymphoma HHV8-positive diffuse large B-cell lymphoma & primary effusion lymphoma Burkitt lymphoma</p>	<p>Peripheral T-Cell Lymphoma, NOS <i>Angioimmunoblastic T-Cell Lymphoma</i> Anaplastic Large Cell Lymphoma, ALK-Positive Anaplastic large cell lymphoma, ALK-negative Hodgkin Lymphoma Nodular Lymphocyte Predominant Hodgkin Lymphoma Classic Hodgkin Lymphoma Nodular Sclerosis Hodgkin Lymphoma Lymphocyte-rich classic Hodgkin lymphoma Mixed cellularity classic Hodgkin lymphoma Lymphocyte-depleted classic Hodgkin lymphoma</p>

*Most common entities are underlined. Provisional entities are in italics. Some rare entities or variants are omitted. (See reference 2 for complete list.) ALK, Anaplastic lymphoma kinase; CNS, central nervous system; EBV, Epstein-Barr virus; HHV-8, human herpesvirus-8; NK, natural killer; NOS, not otherwise specified.

Immunophénotipage par la « Cytométrie en flux »³

La cytométrie en flux est une technologie permettant une mesure individuelle des caractéristiques physiques et/ou biologiques de particules, le plus souvent des cellules, en suspension dans un flux liquide qui assure leur alignement avant de passer devant une ou plusieurs sources lumineuses de type laser. Les signaux optiques, diffraction de lumière et fluorescence, mesurés lors de ce passage permettent une évaluation simultanée des différentes caractéristiques de chaque cellule. L'analyse s'effectue cellule par cellule et l'échantillon initial doit donc être une suspension dans laquelle les cellules sont dissociées. Cette technologie fait appel à de nombreux concepts et a bénéficié des progrès réalisés dans la mécanique des fluides, la quantification des signaux optiques, la technologie des lasers et le développement de l'informatique. Les cytomètres en flux sont devenus des outils performants et fiables. Ce développement se poursuit grâce à la disponibilité accrue de réactifs comme les anticorps monoclonaux et de nouveaux fluorochromes, à la simplification des techniques de préparation des échantillons cellulaires et à la sophistication des logiciels d'analyse.

Le cytomètre en flux est composé d'un système fluidique, d'un banc optique associé à des circuits électroniques de recueil des signaux et d'une informatique d'acquisition et d'analyse des données.

- **Méthodologie**

Le système fluidique d'un cytomètre en flux assure au moyen d'une buse le transport et l'alignement des cellules avant leur entrée dans la chambre d'analyse et leur passage devant la source lumineuse. Son principe repose sur la focalisation hydrodynamique de l'échantillon. La suspension cellulaire est injectée dans l'axe d'une veine liquide (liquide de gaine ou sheath). Le débit du liquide de gaine est constant, et la vitesse du flux augmente en entraînant passivement les cellules. Avec un diamètre de buse adapté et une concentration appropriée de la suspension cellulaire, les cellules défilent devant le faisceau laser les unes après les autres très rapidement (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de cellules par seconde) en vue de leur analyse individuelle. En fin de parcours, la suspension cellulaire est évacuée vers un flacon de

collection des déchets. Elle peut aussi, dans les cytomètres possédant une fonction de trieur, être séparée de façon à recueillir des fractions définies sur leurs paramètres cytométriques.

Le nombre de cellules nécessaire pour réaliser une analyse dépend principalement de la fréquence de la population d'intérêt dans l'échantillon, mais aussi de la disponibilité du matériel biologique et du résultat attendu. Plus le nombre de cellules analysées est élevé, plus la probabilité de mesurer avec précision des sous-populations d'intérêt augmente (tables de Rümke). Un des intérêts de la cytométrie en flux est de permettre l'analyse rapide de populations de milliers d'événements. Les méthodes les plus sensibles utilisées couramment pour rechercher des populations rares permettent, en analysant entre 10^5 et 10^6 cellules, d'atteindre une sensibilité fiable de 10^{-5} , c'est-à-dire de détecter un événement sur 100 000 ou dix sur un million.

Si les cellules à étudier sont adhérentes à un support ou constituent un tissu, il est indispensable de les détacher de leur support par traitement mécanique (grattage), chimique (EDTA) ou enzymatique (trypsine), ou de dissocier le tissu (par dilacération mécanique ou par la trypsine ou la collagénase). Ces traitements peuvent plus ou moins endommager la surface cellulaire.

Le système optique est composé de la source lumineuse, d'un système de filtres et de miroirs conduisant la lumière émise et diffractée individuellement par chaque cellule vers des photomultiplicateurs transformant les signaux lumineux en signaux électriques. Dans la chambre d'analyse, la veine fluïdique est traversée par le faisceau lumineux d'un ou plusieurs lasers. La technologie laser est utilisée pour sa puissance, sa focalisation et surtout son monochromatisme.

Dans tous les cas, la lumière incidente est diffusée en fonction de la morphologie et de la structure de chaque cellule. La lumière diffusée dans l'axe de la lumière incidente (forward scatter ou FSC) est proportionnelle à la taille de la cellule. La lumière mesurée perpendiculairement à l'axe de la lumière incidente (side scatter ou SSC) dépend de la structure (granularité, rapport nucléocytoplasmique) de la cellule.

Après excitation par le faisceau laser, indépendamment de cette diffraction, les cellules émettent une fluorescence naturelle (autofluorescence) et surtout un signal correspondant à leur marquage éventuel par un fluorochrome. Les lasers argon qui ont une longueur d'onde

d'émission de 488 nm sont fréquemment installés sur les cytomètres. Aux instruments reposant sur la longueur d'onde d'excitation d'un seul laser (argon le plus souvent) ont succédé des cytomètres disposant de deux ou trois lasers, voire plus. Ceci a permis d'élargir la gamme des fluorochromes utilisables, excitables à des longueurs d'onde différentes et a conduit au développement de solutions innovantes pour les bancs optiques.

L'autofluorescence des cellules sert à régler le voltage des photomultiplicateurs qui recueillent ensuite les signaux émis par les cellules marquées. Idéalement, plus de 90 % des cellules non marquées doivent pouvoir être détectées, au plus près du premier canal de mesure de la lumière émise, pour chaque longueur d'onde mesurable par l'instrument utilisé, donc selon toutes les sources d'excitation disponibles.

Les signaux lumineux émis par les cellules fluorescentes sont focalisés et séparés en fonction de leur direction et de leur longueur d'onde, au moyen de miroirs dichroïques et de filtres, pour être acheminés vers des photodétecteurs (photomultiplicateurs ou PMT) qui transforment les signaux lumineux en signaux électriques et les amplifient. Chaque photodétecteur est désigné par un code (e.g. FL1, FL2) correspondant à un intervalle de longueur d'onde précis. Les miroirs dichroïques réfléchissent sélectivement une partie de la lumière qu'ils reçoivent. Ainsi, un miroir dichroïque 488 réfléchit les lumières de longueur d'onde inférieure ou égale à 488 nm et transmet les émissions de longueur d'onde supérieure vers les miroirs dichroïques suivants. Après ce tri, le signal lumineux passe dans un filtre passe-bande (band-pass filter). Par exemple, un filtre passe-bande 488 de 50 nm focalise la lumière dans un intervalle de longueur d'onde de 488 ± 25 nm (463 à 513 nm). Différents filtres passe-bande, éventuellement interchangeables, sont utilisés en fonction du modèle de cytomètre. Les photodétecteurs transforment enfin la lumière collectée en une impulsion électrique dont l'intensité est proportionnelle à l'énergie lumineuse reçue. Ces signaux sont amplifiés avant d'être digitalisés par un convertisseur analogique/digital qui associe à l'amplitude de chaque signal un numéro de canal, dont la valeur codée en bits est utilisable par le système informatique qui stocke et traite les données.

Lors de l'acquisition, les nombreux signaux reçus pour chaque événement détecté par le faisceau laser sont classés au fur et à mesure de leur apparition et participent ainsi à la constitution de graphiques de répartition des cellules. Les données reçues peuvent être présentées sous forme d'histogramme de distribution de fréquence avec en abscisse

l'amplitude du paramètre étudié (en canaux) et en ordonnée le nombre de cellules par canal. Comme chaque cellule peut émettre plusieurs signaux différents, il est possible de combiner, sur un même graphique, deux paramètres indépendants. Dans un graphique en nuage de points ou histogramme biparamétrique, chaque cellule est placée en fonction de la valeur des deux paramètres mesurés et représentée par un point. Le nombre de cellules présentant les mêmes valeurs peut être visualisé dans une troisième dimension par des courbes de niveaux ou des intensités de couleur. Pour chaque type de représentation, on peut utiliser une échelle linéaire ou logarithmique (4 à 7 décades). Il est surtout possible de conditionner l'acquisition d'un paramètre à celle d'autres paramètres au moyen, en particulier, de zones d'intérêt (fenêtres ou gates) définies par l'utilisateur ou par des logiciels dédiés et générées en cascade. Ainsi, au sein d'une population hétérogène, il est possible de cibler les informations provenant de plusieurs populations spécifiques. Il est également possible, pour une définition optimale multiparamétrique des composants d'une suspension cellulaire donnée, de développer des analyses mathématiques en composantes principales (ACP ou PCA).

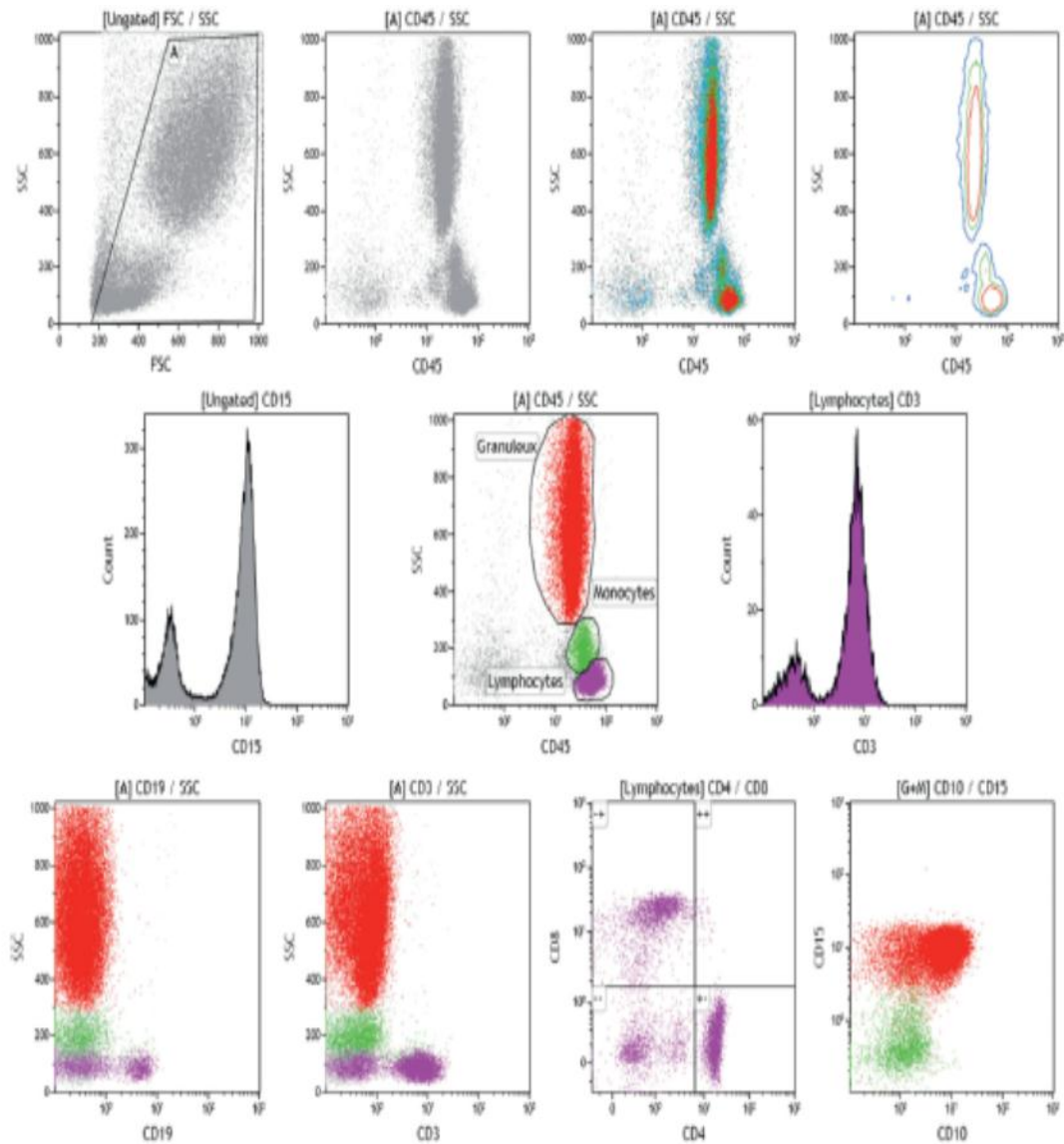


Fig. 4.9 Exemples de représentation de l'analyse de résultats de cytométrie en flux.

Ligne du haut, graphe de gauche, représentation des cellules d'un échantillon de moelle osseuse en fonction de leur taille (FSC) et de leur granularité (SSC) et dessin d'une fenêtre [A] d'élimination des débris. Les trois graphes suivants montrent les mêmes cellules (fenêtrage sur A) en fonction de l'expression de CD45 (marqueur panleucocytaire) et de leur granularité (SSC) avec trois représentations différentes : simple biparamétrique, densité cellulaire et contours.

Ligne du milieu, au centre, graphe CD45/SSC dans lequel les trois populations majoritaires sont colorisées. À gauche, représentation monoparamétrique de l'expression de CD15 sur l'ensemble des cellules (fenêtre A). À droite, représentation monoparamétrique de l'expression de CD3 sur les lymphocytes (fenêtre magenta).

Ligne du bas, expression de CD19 et CD3 en fonction de la granularité des cellules (SSC) avec le code couleur de l'histogramme central. Les marqueurs sont exprimés sur des lymphocytes (magenta). Le troisième histogramme est une représentation biparamétrique des lymphocytes (fenêtre magenta) CD4 et CD8. Les lymphocytes doublement négatifs (-) sont des lymphocytes B et des cellules NK. L'histogramme de droite montre l'expression de CD15 et CD10 sur les granuleux mais pas sur les monocytes, avec un fenêtrage booléen prenant en compte les granuleux et les monocytes (G + M).

- **Recommandations de mise en œuvre**

Le bon fonctionnement du cytomètre est vérifié chaque jour à l'aide de billes fluorescentes calibrées qui permettent de détecter des anomalies liées à l'instrument comme la baisse de puissance du faisceau laser ou une variation de son alignement. En pratique, ces anomalies sont maintenant rares et leur correction éventuelle revient au fabricant.

La responsabilité du cytométriste réside plus dans la maîtrise des conditions pré-analytiques et analytiques. Les mesures de fluorescence faites par un cytomètre sont relatives et dépendent de nombreux facteurs comme le pH, la température, le milieu dans lequel les cellules sont en suspension, la vitesse de passage, la combinaison des fluorochromes utilisés, la qualité et la préservation des fluorochromes. Le choix des fluorochromes, une fois établie la sensibilité minimale des photomultiplicateurs à l'aide de cellules non marquées, doit être réalisé avec soin. Il faut tenir compte à la fois de la puissance d'émission du fluorochrome sélectionné et de l'intensité d'expression attendue pour le marqueur choisi. De plus, en raison de la superposition plus ou moins importante des spectres d'émission des fluorochromes disponibles, il est nécessaire de réaliser une compensation électronique des fuites de fluorescence d'un fluorochrome donné dans le canal d'émission d'un autre. Cette opération est devenue extrêmement complexe avec la sophistication des instruments. Des outils de réglage automatique de ces compensations sont disponibles mais ne dispensent pas d'un choix éclairé des combinaisons marqueur/fluorochrome dans les panels actuels de huit ou dix couleurs. L'effet trompette, ou de spreading, qui n'est pas compensable, doit également être pris en compte. D'une manière générale, pour l'étude de sous-populations cellulaires au sein d'un groupe de cellules présentant un marqueur commun, il faut éviter les fuites de la population mère vers les populations filles alors que l'inverse est plus véniel (par exemple, on peut tolérer des fuites vers CD45 mais pas de fuites depuis CD45 pour des sous-populations leucocytaires).

- **Trieur de cellules (Fluorescence Activated Cell Sorter ou FACS)**

Au-delà de sa fonction analytique, le cytomètre en flux permet le tri de sous-populations cellulaires spécifiques. La réalisation de ce tri passe par : • la définition analytique des cellules à trier par le jeu des fenêtres en cascade isolant la population d'intérêt • le fractionnement du jet, en aval du laser, en gouttelettes contenant chacune une cellule • le chargement électrostatique des gouttelettes identifiées comme d'intérêt • la déviation par un champ

électrique des gouttelettes chargées et leur recueil dans un récipient différent de celui destiné au recueil des déchets. Les cellules ainsi triées peuvent faire l'objet d'analyses complémentaires morphologiques ou moléculaires. Si elles sont encore vivantes, elles peuvent également être mises en culture.

- **Imageur en flux**

L'inconvénient principal de la cytométrie en flux est de limiter l'analyse morphologique à deux mesures de lumière diffusée. L'utilisation du marqueur panleucocytaire CD45 a apporté une dimension supplémentaire qui ne compense cependant pas totalement l'absence d'observation directe. Les imageurs en flux de type ImageStream Amnis® combinent l'étude quantitative de la cytométrie en flux multilasers à l'étude morphologique. Les cellules (e.g. leucocytes, levures, micro-organismes) passent devant un objectif de microscope et des images en fluorescence sont produites pour chaque cellule par une caméra. Il est ainsi possible de visualiser directement toutes les caractéristiques de chaque cellule. La vitesse de passage et le nombre de cellules analysées sont toutefois moindres que pour un cytomètre standard, ce qui fait des deux instruments des outils complémentaires. Le puissant logiciel d'analyse associé à ces nouveaux outils permet des applications multiples en termes de morphologie, signalisation cellulaire, localisation intracellulaire (e.g. visualisation de translocations moléculaires ou de colocalisations) ou interactions cellulaires.

- **Exemples d'applications**

- En recherche : la cytométrie en flux est un outil indispensable à une grande partie des travaux expérimentaux chez l'animal ou avec des lignées cellulaires. D'autres développements intéressent le champ de la microbiologie ou l'océanographie.

- En clinique : la cytométrie en flux est utilisée régulièrement en immunologie et en hématologie pour le diagnostic ou le suivi thérapeutique de différentes affections. Ces applications peuvent concerner :

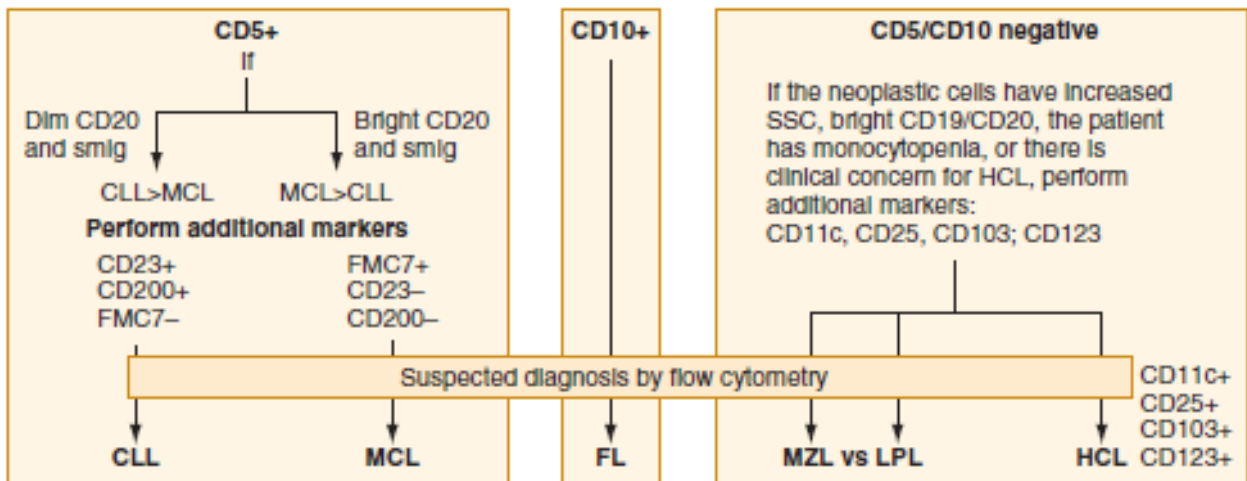
- l'identification par immunophénotypage des populations et sous-populations cellulaires en fonction de leurs marqueurs de différenciation (e.g. évaluation des sous-populations lymphocytaires sanguines, diagnostic des hémopathies),

- des études fonctionnelles évaluant notamment la prolifération, la cytotoxicité, la production de cytokines, l'apoptose, la dégranulation des basophiles, la phagocytose ;
- la cytométrie en flux offre également une méthodologie rapide et simple à mettre en oeuvre pour l'analyse du cycle cellulaire par la mesure de la fluorescence émise par l'ADN marqué par exemple par de l'iodure de propidium, proportionnelle au contenu en ADN de chaque cellule. Ceci permet de suivre, par comparaison avec des cellules normales, la distribution des cellules dans les différentes phases du cycle G₀/G₁–S–G₂ avec respectivement 1N, entre 1 et 2N, et 2N de chromatine. Cette méthode permet aussi de détecter des cellules présentant un contenu anormal en ADN : par exemple, hypoploïdie (signal 1N trop bas), hyperploïdie (signal 1N trop haut), apoptose (pic sub-G₁). De nombreuses études de pharmacologie font ainsi appel à la cytométrie en flux pour l'étude de drogues antimitotiques ou impliquées dans la prolifération cellulaire.

DIAGNOSTIC ALGORITHM: B CELL NEOPLASMS OF SMALL TO INTERMEDIATE CELL SIZE

Step 1: Confirm B cell lineage (CD19, CD20, and/or CD79a)
AND
Assess for clonality (kappa, lambda, smig negative*).

Step 2: Evaluate expression of CD5 and CD10.



Step 3: Confirm the suspected diagnosis with additional data

CLL	MCL	FL	MZL vs LPL	HCL
Clinical and laboratory correlation need >5000 abnormal cells/ μ l or disease related sequelae to distinguish MBL and CLL	Cyclin D1 over-expression by IHC or a t(11;14) is required to confirm the diagnosis of MCL	Morphology Note: Typically, CD38 is low to absent while BCL2 is over-expressed In FL. These features help distinguish FL from BL	Morphology between MZL and LPL may overlap To distinguish: 1. Lab data- A large IgM monoclonal spike would favor LPL 2. Clinical data- Waldenstrom's would favor LPL	Flow cytometry allows for definitive diagnosis BRAF V600E mutation positive but not needed for diagnosis.

Figure 34-24 This diagnostic algorithm outlines the steps in classification of B cell lymphomas composed of cells of small to intermediate size. *Smig*, Surface Immunoglobulin; *CLL*, chronic lymphocytic leukemia; *MCL*, mantle cell lymphoma; *FL*, follicular lymphoma; *MZL*, marginal zone lymphoma; *LPL*, lymphoplasmacytic lymphoma; *HCL*, hairy cell leukemia; *MBL*, monoclonal B cell lymphocytosis; *BL*, Burkitt lymphoma.

DIAGNOSTIC ALGORITHM: ACUTE LEUKEMIA

Step 1: Demonstrate an increase in blasts/blast equivalents

1. Identify an expanded population in the CD45 versus SSC defined blast gate
 Note: Not all blast equivalents are located in the CD45 versus SSC defined blast gate: promyelocytes, monoblasts, and promonocytes may fall outside the "blast gate"
2. Confirm that this population represents blasts/blast equivalents using specific markers that indicate immaturity: i.e., CD34, TdT, CD117

Step 2: Define the lineage of the blasts; appropriate antigens may include the following:

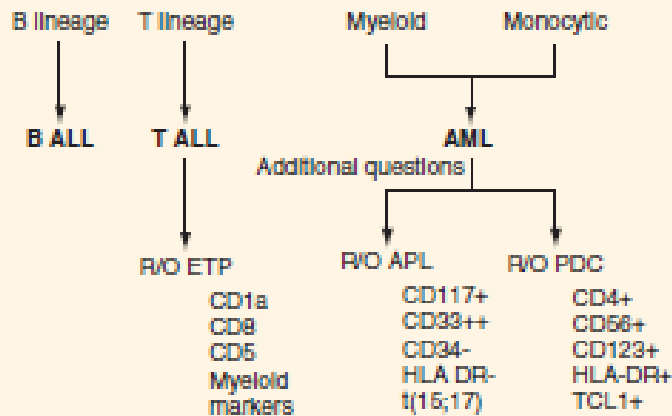
- Myeloid: CD13, CD15, CD33, CD117, MPO
 Monocytic: CD14, CD33 (bright), CD64
 B cell: CD19, CD20, CD10, CD22, CD79a
 T cell: CD2, CD3*, CD4, CD5, CD7, CD8, CD56
 Other: CD38, HLA-DR, CD123

Note 1: Lineage assignment is determined by a combination of antigens not by expression of one specific antigen

Note 2: Antigen expression near levels of the normal counterpart is more likely lineage specific

Note 3: Aberrant expression of non-lineage markers is common**

Initial panel allows lineage assignment



Initial panel does not allow lineage assignment

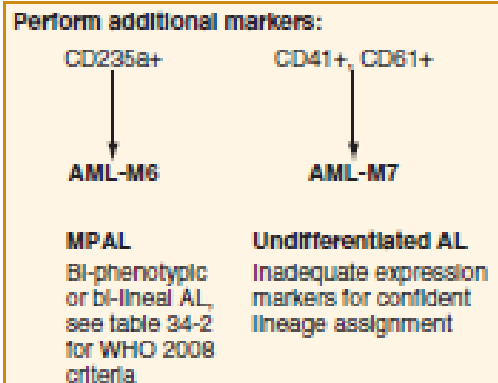


Figure 34-16 This diagnostic algorithm can assist in diagnosis and classification of acute leukemia. SSC, Side scatter; AL, acute leukemia; AML, acute myeloid leukemia; ALL, acute lymphoblastic leukemia; APL, acute promyelocytic leukemia; ETP TALL, early thymocyte precursor T cell lymphoblastic leukemia; PDC, plasmacytoid dendritic cell neoplasm; R/O, rule out. *Surface and cytoplasmic. **Myeloid markers (often CD13 and CD33 and occasionally CD15) may be aberrantly coexpressed on ALL, while CD5, CD7, CD19, and CD56 may be aberrantly coexpressed on AML. When present, such nonlineage antigen expression may suggest an underlying genetic change. For instance, AML with t(8;21) often express CD19 and sometimes CD56, while B-ALL with an MLL rearrangement may express CD15.

Partie I :

Les leucémies

chroniques d'origine

lymphocytaire

Partie I : les leucémies chroniques d'origine lymphocytaire

- Leucémie à tricholeucocytes^{4,5}

Définition et épidémiologie

La leucémie à tricholeucocytes (LTL) est un cancer des lymphocytes B rare (1 à 2 % des leucémies) et lentement progressif. L'âge médian au moment du diagnostic est de 50 ans, avec une prépondérance masculine dans un rapport 4:1.

Physiopathologie

La cellule d'origine de la LTL est le lymphocyte B, comme le montrent les réarrangements des chaînes lourdes et légères des gènes d'immunoglobulines. Les tricholeucocytes expriment CD19, CD20, CD11c, CD103, FMC7 et CD22, mais pas CD21, CD5, CD10 ou CD23. Les cellules présentent un excès de chaîne légère κ ou λ . Les cellules expriment également CD25 (TAC), le récepteur de haute affinité de l'interleukine-2 (IL-2), et CD103, un antigène propre aux tricholeucocytes. La concentration sérique du récepteur soluble d'IL-2 dépasse de plus de 5 fois la norme chez presque tous les patients atteints de LTL, avec des taux extrêmement élevés constatés dans de nombreux cas.

TABLE 78.2 Immunophenotype of Hairy Cell Leukemia and Other Indolent Lymphoid Neoplasms

Disease	slg	CD5	CD10	CD11c	CD20	CD22	CD23	CD25	CD103
HCL	+/-	-/+	-	++	+	+	-/+	+	++
CLL	+/-	++	-	-/+	+/-	-/+	++	-/+	-
B-PLL	++	+	-	-/+	+/-	+	+/-	-	-
HCLv	+/-	-	-	++	+	+	-	-	-/+
MCL	+	++	-	-	+	+	-/+	-	-
SMZL	+	-/+	-/+	+	+	+/-	-/+	-	-
FL	+	-	+	-	++	+	-/+	-	-

B-PLL, B-prolymphocytic leukemia; CLL, chronic lymphocytic leukemia; FL, follicular lymphoma; HCLv, variant form of hairy cell leukemia; MCL, mantle cell lymphoma; slg, surface immunoglobulin; SMZL, splenic marginal zone lymphoma.

Diverses anomalies cytogénétiques ont été rapportées en cas de LTL, mais aucune ne semble être constamment présente, et toutes ont été décrites dans d'autres hémopathies malignes. Le fonctionnement du système immunitaire est largement affecté en cas de LTL. La monocytopénie est systématique ; le nombre de lymphocytes B et T est réduit, le rapport CD4/CD8 (T auxiliaire/T cytotoxique) est souvent inversé, et la réactivité aux tests cutanés pratiqués avec des antigènes de rappel est atténuée, comme l'est également la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps. L'immunité humorale est relativement préservée, les taux d'immunoglobulines restant normaux. L'insuffisance médullaire dans la LTL peut être due en partie à des facteurs inhibiteurs (par exemple le facteur de nécrose tumorale) produits par des infiltrats leucémiques ; la pancytopenie est souvent plus marquée que l'on ne s'y attendrait sur la seule base de l'infiltration leucémique.

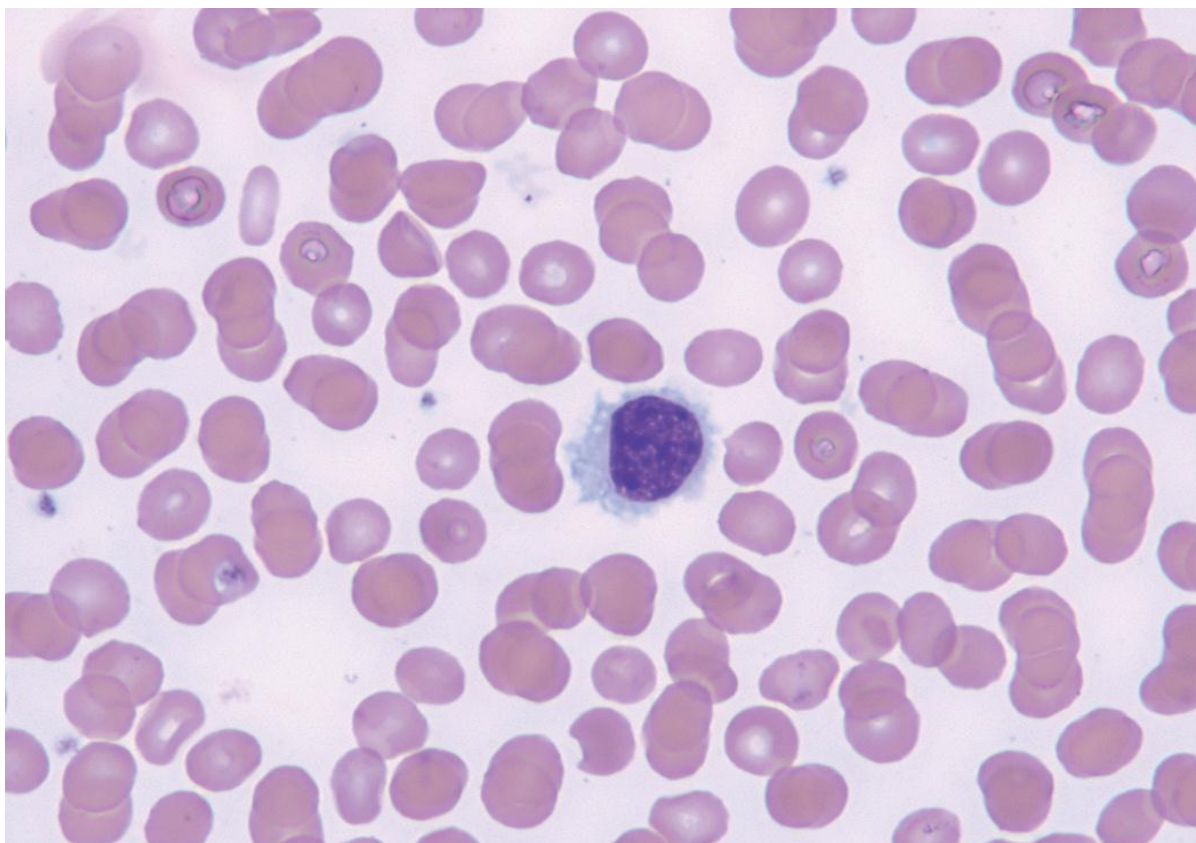
Manifestations cliniques

La majorité des patients se présentent avec une pancytopenie et une splénomégalie. Les patients peuvent aussi souffrir de fatigue, de fièvre, de perte de poids et d'une infection secondaire à la granulocytopenie ou monocytopenie. Leucocytose et lymphadénopathie sont rares. La plupart des patients (85 %) sont anémiques, tandis que 60 à 75 % sont leucopéniques et thrombopéniques. Les cytopénies sont causées par la défaillance de la moelle osseuse due à l'infiltration leucémique combinée avec l'hypersplénisme. Les patients peuvent être victimes d'infections répétées et, plus rarement, d'une vasculite systémique qui ressemble à une périartérite noueuse. Bien que des infections bactériennes surviennent, comme on pouvait s'y attendre en raison de la neutropénie, les patients atteints de LTL sont prédisposés à la tuberculose, aux infections à mycobactéries atypiques et aux infections fongiques, peut-être en raison de la monocytopenie grave caractéristique de l'affection.

Diagnostic

Un examen attentif du frottis sanguin peut confirmer les données cliniques en montrant quelques cellules typiques reconnaissables à leurs projections cytoplasmiques ressemblant à des poils. Ces tricholeucocytes ont 10 à 15 µm de diamètre, un cytoplasme bleu pâle, un noyau avec une structure chromatiniennne lâche et un ou deux nucléoles peu visibles. Souvent, l'aspiration de la moelle osseuse ramène trop peu de cellules en raison des dépôts abondants

de réticuline, de collagène et de fibrine ; une biopsie de moelle osseuse est habituellement nécessaire. L'atteinte médullaire est interstitielle ou répartie en foyers dispersés ; dans l'infiltrat, le cytoplasme abondant écarte largement les noyaux des diverses cellules et leur donne l'aspect d'« oeuf sur le plat ».



Dans 95 % des cas, la cytochimie révèle, dans les tricholeucocytes, une forte activité de phosphatase acide (isoenzyme 5) qui résiste à l'effet inhibiteur de l'acide tartrique (TRAP). Les autres maladies lymphoprolifératives sont rarement TRAP positives. La microscopie électronique montre clairement les microvillosités et, souvent, des structures lamellaires ribosomiales, qui sont caractéristiques mais non pathognomoniques de LTL. La mise en évidence par coloration de la peroxydase est négative, et l'activité de lysozyme est absente dans les tricholeucocytes, ce qui les différencie des monocytes.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic différentiel doit distinguer la LTL d'un lymphome ou d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC), qui peut se manifester par une splénomégalie prédominante et des

lymphadénopathies minimes. Certains patients atteints d'un syndrome myélodysplasique ou d'un syndrome myéloprolifératif ont une splénomégalie et une pancytopenie avec seulement quelques cellules atypiques. Splénomégalie et cytopénie peuvent également être observées dans les affections suivantes : un lupus érythémateux disséminé ou une autre maladie auto-immune, une leucémie prolymphocytaire à lymphocytes B ou T, une splénomégalie par infiltration ou une tuberculose, mais ces diagnostics peuvent généralement être posés sur la base des antécédents, de l'examen physique et de tests sanguins et médullaires appropriés. Une splénomégalie avec cytopénie et une moelle qui résiste à l'aspiration chez un homme d'âge moyen doit faire suspecter fortement une LTL. Dans certains cas difficiles, une splénectomie et une biopsie de ganglion lymphatique sont parfois nécessaires pour que le diagnostic puisse être posé. Certains cas de LTL se manifestent par un nombre de leucocytes excessif, sont TRAP négatifs, ont des nucléoles proéminents et ne sont que parfois positifs pour les anticorps anti-CD25. Les variantes de LTL ne répondent pas aussi bien aux agents habituellement efficaces dans le traitement des LTL.

Traitement

Une faible proportion (< 5 %) des patients atteints de LTL ne nécessitent pas de traitement. Ces patients ont une cytopénie modérée, ne sont pas dépendants des transfusions, n'ont pas d'antécédents d'infections et l'infiltration médullaire par des tricholeucocytes est modérée. La 2-chlorodésoxyadénosine (cladribine) est un analogue de l'adénosine et résiste à la désamination par l'adénosine désaminase. Une perfusion intraveineuse continue de 0,1 mg/kg/jour pendant 7 jours produit une rémission complète chez plus de 80 % des patients atteints de LTL. Ce médicament est maintenant recommandé comme traitement de première ligne. Les rémissions sont durables et les patients qui rechutent peuvent souvent bénéficier d'une seconde rémission après une nouvelle cure de cladribine. Le médicament est bien toléré, et ne se complique que rarement d'infection. Malgré une suppression de longue durée des lymphocytes CD4+, il ne semble pas y avoir d'augmentation d'infections opportunistes tardives ou de tumeurs malignes secondaires. La désoxycorymycine (pentostatine ; 4 mg/m² par semaine ou toutes les 2 semaines pour une durée maximale de 6 mois), un inhibiteur de l'adénosine désaminase, produit une rémission complète chez 70 à 80 % des patients. La réponse au traitement est rapide, et le médicament est actif chez les patients précédemment traités par l'IFN. Les effets secondaires peuvent être : nausées et vomissements, infection,

insuffisance rénale ou hépatique, conjonctivite et photosensibilité, mais ils sont bénins dans la plupart des cas. L'interféron leucocytaire humain (HuIFN), ou r-IFN- α , améliore rapidement le nombre de granulocytes, de plaquettes et le taux d'hémoglobine (en 1 à 3 mois), réduit la taille de la rate, et diminue l'infiltration de la moelle. Le nombre de cellules sanguines revient à la normale dans 80 % des cas, mais une rémission complète est rare. En outre, après l'arrêt du traitement, la rechute survient en 1 à 2 ans. Le rituximab, anticorps monoclonal dirigé contre CD20, peut également produire des réponses favorables ; 8 perfusions hebdomadaires semblent être plus efficaces que 4. Deux immunotoxines peuvent s'avérer efficaces chez les patients réfractaires. LMB2 est un anticorps anti-TAC dont la partie Fc est liée à une exotoxine de *Pseudomonas*. BL22 contient également une exotoxine de *Pseudomonas* attachée cette fois à un anticorps dirigé contre CD22. La splénectomie est principalement recommandée pour les patients atteints d'infarctus spléniques ou d'une splénomégalie massive.

Pronostic

Pour les patients traités par la cladribine ou la pentostatine, une survie à 10 ans est attendue chez plus de 85 à 90 % d'entre eux.

- **Leucémie lymphoïde chronique^{4,6}**

Définition

La LLC est une tumeur caractérisée par une accumulation de lymphocytes B monoclonaux. Les cellules s'accumulent dans la moelle osseuse, les ganglions lymphatiques, le foie, la rate et parfois d'autres organes.

Épidémiologie

La LLC est la leucémie la plus courante (un tiers de tous les cas) dans le monde occidental et est deux fois plus fréquente que la LMC. La maladie est rare chez les moins de 30 ans, la plupart des patients atteints de LLC ayant plus de 60 ans. L'incidence augmente exponentiellement avec le temps ; à 80 ans, l'incidence est de 20 cas pour 100 000 personnes

par an. Les hommes sont deux fois plus souvent atteints que les femmes. L'incidence de la LLC chez les Asiatiques au Japon et en Chine n'est que de 10 % de celle des États-Unis et d'autres pays occidentaux. Une incidence intermédiaire est observée chez les personnes d'origine hispanique.

La cause de la leucémie lymphoïde chronique est inconnue. Les rayons ionisants et les virus ne semblent pas responsables de la LLC, bien que l'hépatite C ait été récemment associée à un lymphome splénique à lymphocytes villeux (autre affection indolente à lymphocytes B). Une concentration familiale de la LLC est plus fréquente que pour les autres leucémies ; des parents au premier degré de patients ont un risque deux à quatre fois plus élevé de développer une LLC à un âge plus jeune par rapport à la population générale (anticipation). Les agriculteurs ont une incidence plus élevée de LLC que les membres d'autres professions, ce qui soulève la possibilité d'un rôle étiologique des herbicides ou des pesticides. L'agent Orange, l'agent défoliant utilisé au Vietnam, a été associé au développement de la LLC.

Physiopathologie

Les cellules leucémiques dans la LLC sont homogènes et ont l'apparence de lymphocytes matures normaux. Cependant, une clonalité peut être documentée par la présence de réarrangements de gènes d'immunoglobulines et la prédominance de chaînes légères κ ou λ à la surface cellulaire. Les cellules expriment à leur surface, en faible densité, des immunoglobulines monoclonales (SmIg, habituellement des immunoglobulines [Ig] M \pm IgD) et des antigènes communs à tous les lymphocytes B, CD19, CD20, CD23, CD24 dans presque tous les cas, ainsi que CD21 (le récepteur du virus d'Epstein-Barr et du composant C3d du complément) dans plus de 75 % des cas. Presque toutes les cellules présentent des HLA de classe II et des récepteurs pour le fragment Fc des IgG et forment spontanément des rosettes avec les érythrocytes de souris. En plus des antigènes de lymphocytes B, les cellules leucémiques expriment CD5 (Leu 1, T1 et T101), un antigène commun aux lymphocytes T. Les autres antigènes des lymphocytes T sont absents. L'antigène CD25 (TAC, un composant du récepteur de l'IL-2) est positif dans 25 % des cas. Le nombre des lymphocytes T est augmenté au moment du diagnostic, et le rapport CD4/CD8 est souvent inversé, en raison d'une augmentation relativement plus importante des cellules CD8+. Le rapport CD4/CD8 diminue avec l'évolution de la maladie et après le traitement. Les lymphocytes T réagissent plus faiblement aux mitogènes et les réactions d'hypersensibilité retardée aux antigènes de rappel

sont atténuées. Cependant, ces fonctions des lymphocytes T peuvent être altérées par des facteurs produits par les cellules leucémiques ; en effet, les lymphocytes T purifiés réagissent normalement aux mitogènes.

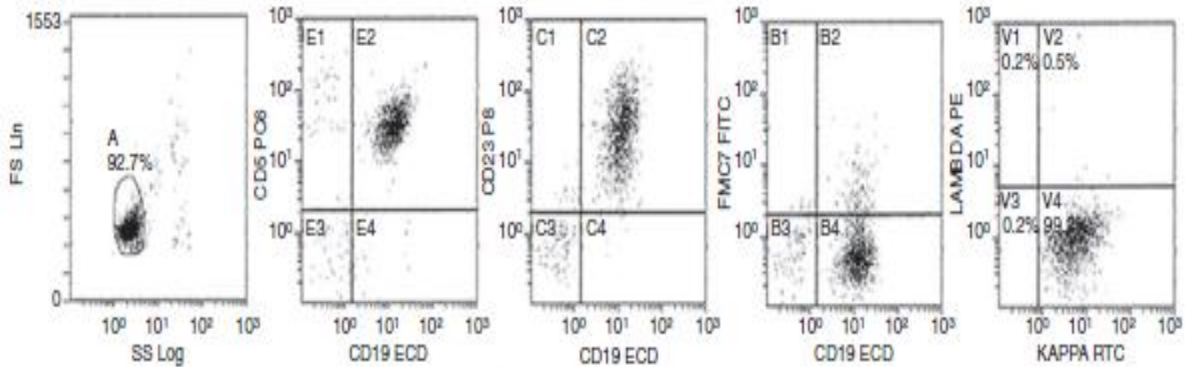


Fig. 77.3 FLOW IMMUNOPHENOTYPING IN CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL). Flow data in a typical case of CLL. The clonal B cells are CD19⁺ with κ light chain restriction (weak to moderately intense), with coexpression of CD5 and CD23, but lack of FMC-7. The cells were CD38-negative.

Génétique

Les analyses cytogénétiques classiques décèlent des anomalies dans 40 à 50 % des cas de LLC, mais les cellules leucémiques ont une activité mitotique faible. Par la technique FISH, la probabilité de détection des anomalies augmente à 80 %. Une délétion 13q est l'anomalie la plus fréquente ; d'autres anomalies comprennent la délétion 11q (15 à 20 %), la trisomie 12 (15 à 20 %) et la délétion 17p (5 à 10 %). La fréquence de la délétion 17p augmente avec l'évolution de la maladie, réapparaît après le traitement, et est de très mauvais pronostic. La délétion 11q est également associée à un moins bon pronostic, tandis que la délétion 13q, si elle est la seule anomalie, est de pronostic favorable.

**TABLE
77.1**

Summary of Important Prognostic Markers and Their Role in Disease Biology

Prognostic Markers	Frequency (%)	Putative Role in Disease Biology
Del17p/loss of Tp53	~7-10	Loss of p53 protein and decreased levels of miR34a results in cell cycle dysfunction. Predicts for poor response to treatment and worse survival
Del11q	~18-20	Results in ATM gene deletion in the majority of patients and subsequently a lack of repair of double-stranded DNA breaks. Predicts for shorter time to treatment failure and survival. Impact may be overcome with the use of alkylator based chemoimmunotherapy.
Trisomy 12	~16-20	Impact maybe through a gene dosage effect especially of genes encoding CDK4 and MDM2. Predicts for intermediate risk disease
Del13q	~55-60	Results in the loss of miR-15a and miR-16-1 along with DLEU7 that results in loss of tumor suppressor activity. Generally associated with favorable outcomes including response to chemoimmunotherapy and survival
NOTCH1 mutation	~10	Constitutive activation of NOTCH1 results in increased cell survival and resistance to apoptosis and predicts for inferior response to rituximab and shorter treatment-free interval
SF3B1 mutation	~9-18	Mutually exclusive with NOTCH1 mutations. May cause abnormal transcription and splicing events. Associated with rapid disease progression
BIRC3 mutation	~5	Associated with unmutated IGHV, a shorter treatment-free interval and del11q. mutually exclusive with Tp53 mutations
MYD88 mutation	~3-13	Important adapter of the IL-1 and toll-like receptor pathway. Gain of function mutations result in increased cytokine production and activation of the NFκB pathway. Associated with improved survival

ATM, Ataxia-telangiectasia-mutations; IGHV, immunoglobulin heavy chain variable region; IL, interleukin; MYD88, myeloid differentiation primary response 88; SF3B1, NA splicing factor 3B, subunit 1

Manifestations cliniques

La plupart des patients atteints de LLC sont asymptomatiques, et la maladie est diagnostiquée lorsque la lymphocytose absolue est remarquée lors d'un examen sanguin pour d'autres maladies ou lors d'un contrôle de routine. Les symptômes tels que fatigue, léthargie, perte d'appétit, amaigrissement et moindre tolérance à l'effort ne sont pas spécifiques. De nombreux patients ont des ganglions lymphatiques palpables. Les symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids) sont rarement présents au début, et leur apparition dans les stades avancés de la maladie suggère une transformation en lymphome à grandes cellules. Les infections les plus courantes sont sinusiennes. Avec l'évolution de la maladie, une neutropénie, une diminution des lymphocytes T et une hypogammaglobulinémie prédisposent aux infections par des bactéries à Gram négatif, des champignons et des virus, comme le zona et herpès simplex.

Les principaux signes physiques sont liés à l'infiltration du système réticulo-endothélial. Chez deux tiers des patients, au moment du diagnostic, on palpe des ganglions lymphatiques

discrets, caoutchouteux et mobiles. Plus tard, les ganglions lymphatiques grandissent et peuvent devenir adhérents. Une hépatomégalie ou une splénomégalie est peut fréquente au moment du diagnostic, dans environ 10 % et 40 % des cas respectivement, mais cette fréquence augmente avec l'évolution de la maladie. La défaillance d'un organe par infiltration par la LLC est rare. L'infiltration du système nerveux central est rare ; des troubles du système nerveux central sont plus susceptibles d'être causés par des infections opportunistes comme une cryptococcose ou une listériose.

Diagnostic

La LLC se caractérise par un nombre absolu de lymphocytes qui va généralement de 5000 à 600 000/ μ l dans le sang périphérique. Même quand ce nombre est très important, les symptômes d'hyperviscosité sont rares, probablement en raison de la petite taille et de la souplesse des cellules. Au moment du diagnostic, 15 à 20% des patients sont anémiques (hémoglobine < 11 g/dl) et 10 % sont thrombopéniques (< 100 000 plaquettes/ μ l). Toutefois, le remplacement de la moelle osseuse et l'hypersplénisme, qui surviennent avec la progression de la maladie, augmentent la fréquence de l'anémie et de la thrombopénie. L'anémie est généralement normochrome et normocytaire et la proportion de réticulocytes est normale, sauf si le patient est atteint d'anémie hémolytique auto-immune, qui est habituellement causée par la production d'anticorps IgG réagissant à chaud. Le diagnostic d'anémie hémolytique auto-immune, qui complique 10 % des cas, est confirmé par un test de Coombs direct positif (80 à 90 % des cas), une réticulocytose, une concentration d'haptoglobine sérique basse et un taux élevé de bilirubine sérique non conjuguée. Chez ces patients, l'hyperplasie érythroïde en réaction à l'hémolyse peut être masquée par une forte infiltration lymphocytaire de la moelle. Une hémolyse par agglutinines froides est rare dans la LLC. Une thrombopénie auto-immune (purpura thrombopénique immunitaire) peut être diagnostiquée chez 10 à 15 % des cas. Les anticorps causant la destruction des globules rouges et des plaquettes ne sont pas produits par les cellules leucémiques, et les mécanismes responsables des maladies auto-immunes associées ne sont pas connus. Une aplasie restreinte aux globules rouges est une cause supplémentaire, sous-estimée, d'anémie dans la LLC.

Au microscope optique ou électronique, les lymphocytes de la LLC sont indiscernables des petits lymphocytes B normaux. La ponction médullaire montre une proportion de lymphocytes supérieure à 30 % ; elle peut aller jusqu'à 100 %. Une biopsie de la moelle osseuse

peut montrer l'un des quatre types d'infiltration lymphocytaire suivants : nodulaire (15 %), interstitiel (30 %), mixte (nodulaire et interstitiel) (30 %) et diffus (35 %). À un stade précoce, la plupart des cas montrent l'un des trois premiers types d'infiltration ; le type diffus est commun à un stade avancé de la maladie et devient plus important avec l'évolution de la maladie. Quel que soit le stade de la maladie, l'aspect diffus est de mauvais pronostic.

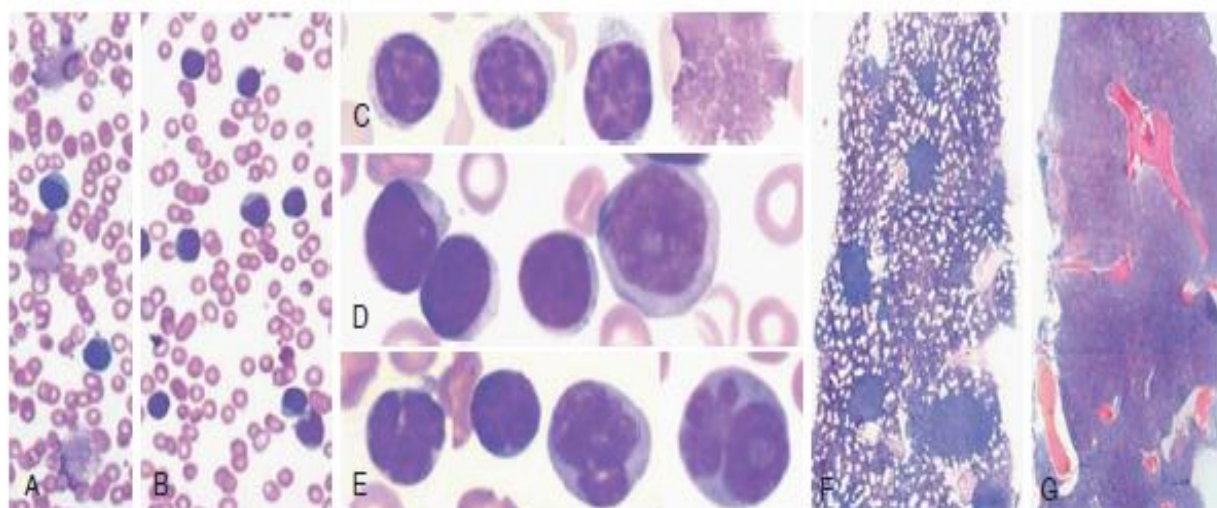


Fig. 77.2 CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA (CLL). The peripheral blood smear (A) typically shows lymphocytosis and increased smudge cells as a result of the fragility of the CLL cells (see also smudge cell in C, *right side*). These can be avoided by making a preparation of blood and bovine serum albumin (22%) at a ratio of 11 drops of blood and 1 drop of albumin before preparing the slide (B). Cytologic features of CLL cells differ. Classic cells have a small nucleus with a "soccer ball" chromatin pattern (C). Some cases have increased large cells, or prolymphocytes, with more open chromatin and prominent "punched-out" nucleoli (D; prolymphocyte, *right side*). Other cases, sometimes referred to as "atypical," have clefted cells and large cells (E). The bone marrow can show nodular infiltrates of CLL cells (F), an interstitial infiltrate, or a diffuse

Diagnostic différentiel

De nombreuses maladies peuvent causer une lymphocytose, notamment la coqueluche, le cytomégalovirus, la mononucléose due au virus d'Epstein-Barr, la tuberculose, la toxoplasmose, des maladies inflammatoires chroniques et des syndromes auto-immuns. Ces maladies sont rarement confondues avec les LLC à lymphocytes B, en grande partie parce que la lymphocytose dans ces affections est généralement inférieure à 15 000/ μ l et n'est pas soutenue. Si le doute persiste, les études immunophénotypiques ou moléculaires peuvent distinguer la lymphocytose monoclonale de la LLC de la prolifération polyclonale des lymphocytes T ou B des autres maladies.

Chez les personnes de 62 à 80 ans, des lymphocytes B monoclonaux ayant le phénotype de LLC sont retrouvés chez environ 5 % des individus dont l'hémogramme est normal. Chez les patients avec plus de 4000 lymphocytes/ μ l, environ 45 % ont une LLC, environ 40 % ont une lymphocytose réactive et environ 15 % ont des lymphocytes B monoclonaux ayant un phénotype de LLC associé à une augmentation de 1,1 % par année du risque de développement de LLC. Lorsque finalement l'on diagnostique une LLC, des clones de lymphocytes B étaient déjà présents dans le sang chez 98 % des patients, parfois de nombreuses années avant le diagnostic.

Le diagnostic différentiel le plus difficile est la distinction de la LLC d'autres troubles lymphoprolifératifs comme la leucémie prolymphocytaire (LPL), le lymphome splénique à lymphocytes villeux, la LTL, la phase leucémique du lymphome à cellules du manteau et la maladie de Waldenström. Bien que des signes cliniques soient plus fréquents dans certaines de ces affections (par exemple une splénomégalie marquée avec peu ou pas d'adénopathie en cas de LPL, de lymphome splénique et de LTL versus des adénopathies importantes avec ou sans splénomégalie dans la LLC), aucune de ces caractéristiques cliniques n'est spécifique. Le diagnostic différentiel dépend donc largement de l'histopathologie et, plus précisément, des

immunophénotypes.

Tableau 9-2 Diagnostic différentiel des syndromes lymphoprolifératifs indolents

Maladie	Adénopathie (%)	Splénomégalie (%)	Lymphocyte d'origine (B/T)	Marqueurs positifs*			
				Smlg	CD5	CD19, CD20 (%)	Autre
Leucémie lymphoïde chronique (LLC)	75	50	B (20:1)	Rares	> 90 %	≥ 90	Récepteurs des globules rouges de souris
Leucémie prolymphocytaire (LPL)	33	95	B (4:1)	Denses	Lymphocytes T de la LPL	75	FMC-7
Leucémie à tricholeucocytes	< 10	80	B (T rare)	Denses	–	> 90	CD25, CD11C, CD103
Lymphome (phase leucémique)	90	90	B (T rare)	Denses	Certains	> 90	CD10
Lymphome splénique à lymphocytes vilieux	10	80	B	Denses	20 %	> 90	FMC-7, CD22
Macroglobulinémie de Waldenström	33	33	Tous B	Rares	Certains	Beaucoup	CD38, PCA-1
Lymphocytose à grandes cellules granuleuses	10	10	Tous T	Absentes	–	–	CD2, CD3, CD8

* CD2 = commun à tous les lymphocytes T; CD3 = commun à tous les lymphocytes T matures; CD5 = communs à tous les lymphocytes T, lymphocytes B de LLC; CD8 = lymphocytes T (suppresseurs, cytotoxiques); CD10 = lymphocytes B précoces; CD11C = tricholeucocytes, lymphocytes T activés, cellules NK; CD19 = commun à tous les lymphocytes B précoces; CD20 = commun à tous les lymphocytes B; CD25 = récepteur de forte affinité de l'interleukine-2; CD38 = lymphocytes B activés, thymocytes, plasmocytes; FMC-7 = LPL, leucémie à tricholeucocytes; PCA-1 = plasmocytes; Smlg = immunoglobulines monoclonales de surface.

Stadification et facteurs pronostiques

L'histoire naturelle de la LLC est hétérogène, avec des survies après le diagnostic allant de 2 à 20 ans. L'un ou l'autre de deux systèmes de stadification clinique validés peut être utilisé. Le système de stadification de Rai (1975), plus souvent utilisé aux États-Unis, définit cinq stades, alors que le système de Binet (1981), plus fréquemment appliqué en Europe, en distingue trois stades. Les patients souffrant d'anémie et de thrombopénie (Rai III et IV, Binet C) ont le plus mauvais pronostic ; les patients atteints uniquement de lymphocytose (Rai 0, stade A de Binet pour certains patients) ont un excellent pronostic. Un groupe de patients ayant un nombre de lymphocytes inférieur à 30 000/μl, une hémoglobine supérieure à 13 g/dl, un nombre de plaquettes supérieur à 100 000/μl, moins de trois aires ganglionnaires impliquées et un temps de doublement des lymphocytes supérieur à 12 mois a été décrit comme étant une LLC « à combustion lente », la survie étant égale à celle d'une population témoin de même âge et de même sexe. L'affection évolue par étapes et, chez de nombreux patients, l'infiltration néoplasique occupe progressivement de nouveaux sites et, finalement, entraîne une

insuffisance médullaire. Cependant, une anémie ou une thrombopénie peut se développer brusquement, même en l'absence de destruction par des anticorps ou d'augmentation nette de la charge tumorale.

D'autres facteurs négatifs comprennent le caractère diffus de l'infiltration lymphocytaire de la moelle osseuse ; des anomalies moléculaires, notamment la délétion 11q ou 17p ; un âge avancé ; le sexe masculin ; un taux sérique élevé de thymidine kinase, de β 2-microglobuline et de CD23 soluble ; un temps de doublement rapide des lymphocytes ; une proportion accrue de lymphocytes grands ou atypiques dans le sang et l'absence de mutation somatique du gène *VH* dans la LLC à cellules B ou la présence de la protéine ZAP-70 ou CD38 à la surface des cellules de LLC.

Tableau 9-3 Stadification de Rai et de Binet dans la leucémie lymphoïde chronique

Stade	Lymphocytose	Adénopathie	Hépatomégalie ou splénomégalie	Hémoglobine (g/dl)	Plaquettes $\times 10^9/\mu\text{l}$
Système de stadification de Rai					
0	+	-	-	≥ 11	≥ 100
I	+	+	-	≥ 11	≥ 100
II	+	\pm	+	≥ 11	≥ 100
III	+	\pm	\pm	< 11	≥ 100
IV	+	\pm	\pm	N'importe quelle valeur	< 100
Système de stadification de Binet					
A	+	\pm	\pm (< 3 aires palpables*)	≥ 10	≥ 100
B	+	\pm	\pm (≥ 3 aires palpables*)	≥ 10	≥ 100
C	+	\pm	\pm	< 10	$< 100^\dagger$
* Les trois aires palpables sont : (1) ganglions cervicaux, axillaires ou inguinaux (chaque groupe est considéré comme un groupe qu'il soit unilatéral ou bilatéral); (2) foie; et (3) rate. † Le critère est l'hémoglobine < 10 g/dl et/ou plaquettes $< 100 \times 10^9/\mu\text{l}$.					

Traitement

Les questions thérapeutiques principales sont : quand faut-il traiter et quel schéma thérapeutique faut-il utiliser ? Les patients atteints de LLC sont généralement âgés, et le pronostic de la maladie est variable (certains cas, à un stade précoce, restent stables pendant 10 à 20 ans). Le traitement de la LLC au stade précoce (Rai 0, Binet A) est retardé jusqu'à ce que la maladie s'aggrave. Des essais randomisés ont montré qu'un traitement précoce avec des agents alkylants ne prolonge pas la survie, mais qu'il était associé à un risque accru de tumeurs malignes secondaires. Deux grands essais cliniques sont en cours afin de vérifier, de manière

aléatoire, si un traitement précoce est bénéfique pour des patients asymptomatiques mais atteints d'une forme à haut risque. Les patients aux stades III et IV de Rai (stade C de Binet) doivent être traités dès le diagnostic en raison des morbidités associées aux cytopénies et du bref temps de survie de ces patients. Le traitement de la maladie à un stade intermédiaire (Rai I et II, Binet B) est recommandé si la maladie est symptomatique (fièvre, sueurs, perte de poids, forte fatigue) ou en cas d'adénopathies massives, avec ou sans hépatosplénomégalie.

Traitement médical

Chimiothérapie

Le monophosphate de fludarabine (25 mg/m²/jour pendant 5 jours toutes les 4 semaines), un analogue de l'adénosine, est approuvé par la FDA pour le traitement de la LLC en rechute ; les taux de réponse globale atteignent 50 à 60 %. La toxicité limitant la dose est la myélosuppression. Lorsqu'il est utilisé en combinaison avec des stéroïdes, le traitement peut se compliquer d'infections par des organismes habituellement associés à des syndromes d'immunodéficience impliquant les lymphocytes T (par exemple celles qui sont causées par *Pneumocystis jiroveci* ou l'herpèsvirus). Dans un vaste essai randomisé de traitement initial de la LLC, la fludarabine a entraîné une hausse des taux de rémission globale et complète, une plus longue durée des rémissions et une amélioration des taux de réponses dans les essais croisés, mais sans avantage de survie par rapport au chlorambucil, le traitement standard antérieur. Toutefois, un suivi de 10 ans vient de montrer un bénéfice de survie dans le groupe traité à la fludarabine. La cladribine est utilisée principalement en Europe, où elle semble avoir une efficacité similaire à la fludarabine ; la pentostatine n'a pas été étudiée aussi largement dans la LLC que dans la LTL. Avant la fludarabine, les traitements combinés étaient fondés sur des agents alkylants et empruntaient les schémas thérapeutiques utilisés pour traiter les lymphomes. Le schéma COP (cyclophosphamide 100 à 300 mg/m²/jour par voie orale des jours 1 à 5, vincristine [Oncovin®] 2 mg par voie intraveineuse le jour 1, et prednisone 100 mg par voie orale les jours 1 à 5) n'offre aucun avantage sur le chlorambucil seul, habituellement administré à une dose de 0,1 à 0,2 mg/kg/jour pendant 3 à 6 semaines jusqu'à ce que l'effet désiré soit obtenu ou jusqu'à ce qu'une thrombopénie ou une neutropénie se manifeste ; la dose est ensuite ajustée pour l'entretien et maintenue pendant 6 à 12 mois. Les schémas thérapeutiques utilisant le cyclophosphamide, la doxorubicine et la prednisone avec la vincristine (CHOP) ou sans la vincristine (CAP) ont donné des taux de réponse de 50 à 70 %

chez les patients dont la maladie était au stade C de Binet. La combinaison de la fludarabine et du cyclophosphamide (FC) était une tentative logique d'améliorer l'efficacité de la fludarabine seule en la combinant avec l'autre agent plus actif dans cette maladie, un agent alkylant. La combinaison FC a été comparée à la fludarabine seule dans trois essais randomisés. Tous ces essais ont systématiquement montré des taux supérieurs de réponse complète et de réponse globale et une survie sans aggravation plus longue avec la combinaison FC. Après la thérapie, de nombreux patients restent stables pendant des mois, voire des années, avant qu'une aggravation ne les oblige à subir un nouveau traitement. Le but du traitement est d'obtenir une réponse complète.

La bendamustine est un agent alkylant puissant, qui a une certaine similitude de structure avec les analogues nucléosidiques, mais les données précliniques suggèrent qu'il ne fonctionne pas comme un analogue nucléosidique. La bendamustine a été récemment approuvée par la FDA pour le traitement de la LLC après un essai randomisé comparant cet agent au chlorambucil comme traitement initial pour les patients atteints de LLC. Les taux de réponse complète et globale étaient plus élevés avec la bendamustine, et la survie sans progression a été plus longue. Le principal effet secondaire est une myélosuppression.

Anticorps monoclonaux

Le rituximab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD20, donne des taux de réponse d'environ 50 % lorsqu'il est administré à la dose standard (375 mg/m²/semaine pendant 4 semaines) comme traitement initial de la LLC et un taux significativement plus faible lorsqu'il est utilisé dans le cadre d'un sauvetage ; mais, dans les deux circonstances, les réponses complètes sont rares. Le principal avantage de cet anticorps semble être son utilisation en combinaison avec la chimiothérapie. La fludarabine associée au rituximab produirait de meilleures réponses que celles observées historiquement avec la fludarabine seule. En outre, la survie globale sans aggravation est meilleure que celle observée dans la cohorte historique. La trithérapie combinant la fludarabine, le cyclophosphamide et le rituximab (FCR) donnerait les meilleurs taux de rémission complète et durable lorsqu'elle est utilisée comme traitement de première intention. Une récente étude randomisée a comparé l'activité d'un traitement FC à celle d'un FCR. Plus de 800 patients ont participé, leurs caractéristiques étant équilibrées entre les deux groupes. Le traitement FCR a causé un peu

plus de neutropénie que la cure FC, mais on n'a pas observé de différence dans les infections de grade 3 ou 4. Les taux de réponse complète et de réponse globale étaient significativement plus élevés avec la cure FCR, et les temps de survie sans aggravation et globale étaient significativement plus longs qu'avec la chimiothérapie seule. L'alemtuzumab (Campath-1H® ; 30 mg par voie intraveineuse trois fois par semaine pendant 4 à 12 semaines), un anticorps monoclonal qui se lie à l'antigène CD52, a été approuvé d'abord pour le traitement de la LLC réfractaire à la fludarabine. Un tiers de ces patients peuvent bénéficier d'une rémission. Récemment, l'alemtuzumab a été comparé avec le chlorambucil comme traitement initial chez des patients symptomatiques atteints de LLC. L'alemtuzumab a induit des taux supérieurs de réponses complète et globale et de survie sans aggravation. L'ofatumumab est un anticorps monoclonal humain qui se lie à CD20, mais à un épitope différent de rituximab. Ce médicament a été récemment approuvé par la FDA pour le traitement de la LLC réfractaire à la fludarabine et à l'alemtuzumab. Dans l'étude pivot, le médicament a été administré par voie intraveineuse pendant 8 semaines puis tous les mois pendant 4 mois. Le taux de réponse globale dans cette population hautement réfractaire était de 58 %, avec une médiane de survie sans aggravation de 6 mois, et une médiane de survie globale de 13,7 mois. Comme avec d'autres anticorps monoclonaux, les effets secondaires prédominants sont des réactions liées à la perfusion, qui ont tendance à être plus fréquentes avec les premières doses.

Grefe de cellules souches

La transplantation de cellules souches autologues n'offre aucun avantage prouvé en termes de survie ou de contrôle de la maladie à long terme dans la LLC. Les données sur la transplantation de cellules souches allogéniques sont limitées aux jeunes patients avec une maladie réfractaire, chez qui l'on a rapporté un taux de contrôle à long terme de 40 à 55 %. Une transplantation non myéloablative de cellules souches, qui agit principalement par la réaction du greffon contre les cellules leucémiques, a été utilisée, avec un certain succès, chez les patients âgés atteints de LLC.

Radiothérapie

Dans la LLC, on recourt à la radiothérapie palliative pour réduire soit des masses ganglionnaires disgracieuses ou douloureuses, soit une hypertrophie de la rate.

Tableau 9-4 Définition d'une rémission dans la leucémie lymphoïde chronique : critères du groupe de travail The International Workshop in Chronic Lymphocytic Leukemia–National Cancer Institute

Critères	Rémission complète	Rémission partielle
Examen physique		
Ganglions	Aucun $\geq 1,5$ cm	Diminution de ≥ 50 %
Foie/spléne	Non palpable	Diminution de ≥ 50 %
Symptômes	Aucun	Non applicable
Sang		
Neutrophiles	$\geq 1500/\mu\text{l}$	$\geq 1500/\mu\text{l}$ ou ≥ 50 % d'augmentation à partir de la ligne de base
Plaquettes	$> 100\,000/\mu\text{l}$	$100\,000/\mu\text{l}$ ou ≥ 50 % d'augmentation à partir de la ligne de base
Hémoglobine	> 11 g/dl	> 11 g/dl ou > 50 % d'augmentation à partir de la ligne de base
Lymphocytes	$\leq 4000/\mu\text{l}$	Diminution > 50 %
Moelle osseuse	< 30 %, pas de nodules lymphoïdes B	Diminution de 50 % des infiltrats ou des nodules lymphoïdes B

Manifestations auto-immunes et infectieuses

Une anémie hémolytique auto-immune ou une thrombopénie auto-immune ne se développe pas nécessairement en parallèle avec l'activité de la LLC. Dans cette affection, la prednisone (60 à 100 mg/jour) est indiquée comme traitement de l'anémie hémolytique auto-immune et dans certains cas de thrombopénie d'origine immunitaire. Si une réponse n'est pas obtenue en 3 à 4 semaines, ce traitement doit être considéré comme un échec, et la dose doit être réduite en 1 à 2 semaines. Si une réponse est obtenue, la dose est réduite de 25 % chaque semaine pendant 4 semaines. Les patients chez qui les corticoïdes échouent répondent souvent à de faibles doses orales de ciclosporine, 100 mg trois fois par jour. D'autres options thérapeutiques comprennent la splénectomie, les immunoglobulines intraveineuses, le rituximab et l'alemtuzumab. Les immunoglobulines intraveineuses (400 mg/kg toutes les 3 à 4 semaines) diminuent significativement l'incidence des infections chez les patients souffrant d'infections récurrentes et d'hypogammaglobulinémie, mais ce traitement est coûteux.

Pronostic

Environ un tiers des patients qui se présentent avec une LLC à un stade précoce n'auront jamais besoin de traitement et survivront aussi longtemps que des personnes indemnes du même âge. Des caractéristiques fréquentes de ces patients sont : un nombre de leucocytes inférieur à $30\,000/\mu\text{l}$, un taux d'hémoglobine supérieur à 13 g/dl, une infiltration médullaire non diffuse et un doublement lent des lymphocytes.

Une faible réponse au traitement est un facteur défavorable à tous les stades de la maladie. Au cours de l'évolution de la LLC, si celle-ci devient prolymphocytaire (10 % des cas) ou se transforme en lymphome à grandes cellules, la durée médiane de survie sera inférieure à 6 mois. D'autres facteurs suggestifs de transformation sont : le développement de symptômes B, un taux très élevé de lactate déshydrogénase ou une forte avidité cellulaire pour le fludésoxyglucose révélée à la tomographie par émission de positons. Une incidence élevée de tumeurs malignes secondaires (10 à 20 % des patients) précède ou suit le diagnostic de la LLC ; les rôles de la thérapie par rapport à une altération de la surveillance immunitaire comme facteurs étiologiques ne sont pas clairs. Un cancer de la peau, y compris le mélanome, ainsi que des cancers colorectaux et des poumons sont communs. La LLC tend à se développer chez les personnes âgées ; en cas de maladie indolente, la mort survient en général à la suite d'autres maladies intercurrentes propres à ce groupe d'âge. Presque tous les patients de moins de 60 ans et ceux ayant une maladie progressive meurent à la suite de la LLC, principalement à la suite d'infection. Des bactéries à Gram positif provoquent habituellement des infections non mortelles au début de la LLC ; la plupart des décès sont dus à des infections bactériennes à Gram négatif ou fongiques. Des infections par d'autres micro-organismes opportunistes, comme *Mycobacterium tuberculosis*, l'herpèsvirus et *P. jiroveci*, peuvent également être mortelles.

- **Autres leucémies lymphocytaires chroniques⁴**

Leucémie prolymphocytaire

La LPL est une maladie rare (incidence < 5 % de celle de la LLC). Une splénomégalie massive, une adénopathie minimale et un nombre nettement plus élevé de globules blancs (souvent > 100 000/ μ l), avec 10 à 90 % de prolymphocytes, la distinguent d'une LLC typique à lymphocytes B. Les prolymphocytes sont de grandes cellules qui ont un nucléole nettement visible et qui expriment FMC-7. Le rapport entre hommes et femmes est de 4:1, et l'âge médian au moment du diagnostic est de 70 ans. La survie est plus courte que dans la LLC (médiane de 3 ans), et la réponse aux traitements habituellement appliqués dans la LLC est médiocre. Une paraprotéine sérique, généralement IgG ou IgA, est présente dans un tiers des cas. L'immunoglobuline à la surface des cellules est parfois IgG ou IgA, mais pas IgM \pm IgD comme dans la LLC. Plusieurs anomalies chromosomiques ont été signalées dans la LPL,

notamment t(11;14)(q13;q32). Les délétions de 11q3, de 23 et de 17p sont plus fréquentes dans les LPL à lymphocytes B que dans les LLC. Des anomalies dans l'oncogène *TP53* se retrouvent dans 75 % des cas des LPL à lymphocytes B. Un cinquième des cas de LPL expriment un phénotype de cellules T.

Lymphome lymphocytaire à petites cellules (LLPC)

Ce lymphome partage des caractéristiques histopathologiques et immunophénotypiques avec la LLC, ne différant que par l'absence de lymphocytose sanguine. La moelle osseuse dans ce syndrome peut ou non contenir plus de 30 % de lymphocytes. La protéine d'adhérence LFA-1 est beaucoup plus souvent exprimée par les cellules du LLPC que par les cellules de LLC. D'autres lymphomes, comme les lymphomes folliculaires et des cellules du manteau, se manifestent parfois à leur début par une phase leucémique. En microscopie optique, les cellules de lymphome folliculaire sont souvent clivées et expriment en forte densité à leur surface des Ig monoclonales et sont positives pour FMC-7 et CD10. Des biopsies ganglionnaires sont nécessaires pour une identification plus précise de ces cas. La présence de cellules lymphomateuses dans le sang en cas de lymphome folliculaire est plus fréquente lorsque la maladie est avancée. Le lymphome folliculaire peut généralement être identifié par la présence de la translocation t(14;18) et le réarrangement de l'oncogène *BCL2*, ce qui survient rarement dans la LLC. Le nombre de globules blancs dans la maladie de Waldenström est généralement beaucoup plus petit que dans la LLC (< 10,000/ μ l), et de nombreux patients sont leucopéniques. Les cellules ont une apparence plasmacytoïde, expriment CD38 et PCA-1, et plus d'Ig monoclonales de surface et d'Ig cytoplasmiques. Dans presque tous les cas de maladie de Waldenström, l'électrophorèse du sérum montre une bande monoclonale IgM, alors que celle-ci est rare dans la LLC.

Leucémies à lymphocytes T

La manifestation clinique prédominante du syndrome de Sézary (une affection maligne des lymphocytes T CD4+ liée au mycosis fongoïde) est une érythrodermie exfoliative chronique avec un faible nombre de lymphocytes T monoclonaux circulants. La clinique et les examens de laboratoire différencient facilement ce syndrome de la LLC. D'autres affections malignes des lymphocytes T avec atteinte du sang périphérique sont la leucémie-lymphome des

lymphocytes T chez l'adulte et la leucémie à grands lymphocytes granuleux, également appelée maladie lymphoproliférative à grands lymphocytes granuleux, lymphocytose à lymphocytes T avec neutropénie ou lymphocytose T-gamma. La leucémie-lymphome des lymphocytes T chez l'adulte est attribuée à un rétrovirus (HTLV-1 [*human T-lymphotropic virus I*]) ; cette affection est commune au Japon et dans les Caraïbes. Elle se manifeste souvent par des lésions osseuses lytiques et une hypercalcémie. Dans les affections lymphoprolifératives à grands lymphocytes T granuleux, le nombre absolu de lymphocytes est généralement faible (< 5000 ml), avec un phénotype cellulaire CD2+, CD3+, CD8+ et CD16+, dit de T-suppresseur ou de T-gamma. Ces patients ont souvent une splénomégalie, une neutropénie et des symptômes de type arthrite rhumatoïde. Un sous-groupe, appelé lymphome blastique à cellules NK (*natural killer*) ou lymphocytose à grands lymphocytes granuleux de type NK, a un phénotype de cellules NK (CD16-) et il est caractérisé par l'absence de signe moléculaire de réarrangement du récepteur de lymphocytes T. Ces cellules ont un cytoplasme abondant et contiennent des granules azurophiles. Chez la plupart des patients, l'affection suit une évolution bénigne, mais des infections répétées peuvent survenir.

Partie II :

Les lymphomes non

Hodgkiniens

Partie II : Les lymphomes non Hodgkiniens^{7,8}

Définition

Les lymphomes sont des tumeurs solides du système immunitaire. L'augmentation rapide des connaissances de la biologie du système immunitaire a conduit à une augmentation parallèle de la compréhension de ces tumeurs malignes. En plus de meilleurs systèmes de classification et d'évaluation clinique, ces nouvelles connaissances ont permis le développement de nouvelles thérapies. Un traitement bénéfique est disponible pour pratiquement tous les patients atteints de lymphome non hodgkinien, et de nombreux patients peuvent guérir.

Épidémiologie

Aux États-Unis, environ 66 000 nouveaux cas de lymphome non hodgkinien sont diagnostiqués chaque année, et on estime qu'environ 20 000 personnes meurent chaque année de cette maladie. Les lymphomes non hodgkiniens représentent environ 4 % des nouveaux cas de cancer aux États-Unis et contribuent pour environ 4 % des décès par cancer. Aux États-Unis, le risque au cours d'une vie de développer un lymphome non hodgkinien est de 2,18 % (1 sur 46) pour les hommes et de 1,80 % (1 sur 56) pour les femmes. En 2002, l'incidence ajustée selon l'âge de cette maladie était d'environ 23,2 pour 100 000 pour les hommes et de 16,3 pour 100 000 chez les femmes. L'incidence augmente considérablement avec l'âge ; elle est plus élevée chez les Blancs que dans les autres groupes ethniques.

Les différences géographiques dans l'incidence des lymphomes non hodgkiniens peuvent varier jusqu'à cinq fois. Les taux les plus élevés sont observés aux États-Unis, en Europe et en Australie, alors qu'en Asie ils sont plus faibles. Encore plus frappantes sont les différences géographiques dans l'incidence de certains types de lymphome non hodgkinien, comme le lymphome de Burkitt, le lymphome folliculaire, le lymphome NK (*natural killer*)/T extraganglionnaire de type nasal et la leucémie/lymphome T de l'adulte.

Entre 1950 et le début des années 1990, l'incidence des lymphomes non hodgkiniens aux États-Unis a augmenté d'environ 3 à 4 % par an, mais elle a légèrement diminué depuis le milieu des années 1990. Les augmentations ont concerné tant les hommes que les femmes dans toutes les régions du monde. Cette augmentation de l'incidence est liée en partie au

vieillesse de la population et au syndrome d'immunodéficience acquise (sida) ; des expositions professionnelles et environnementales (par exemple aux produits chimiques agricoles) peuvent aussi expliquer en partie l'augmentation. Enfin, une partie de la hausse peut s'expliquer par l'amélioration de l'aptitude des pathologistes à diagnostiquer un lymphome et par l'amélioration des techniques d'imagerie.

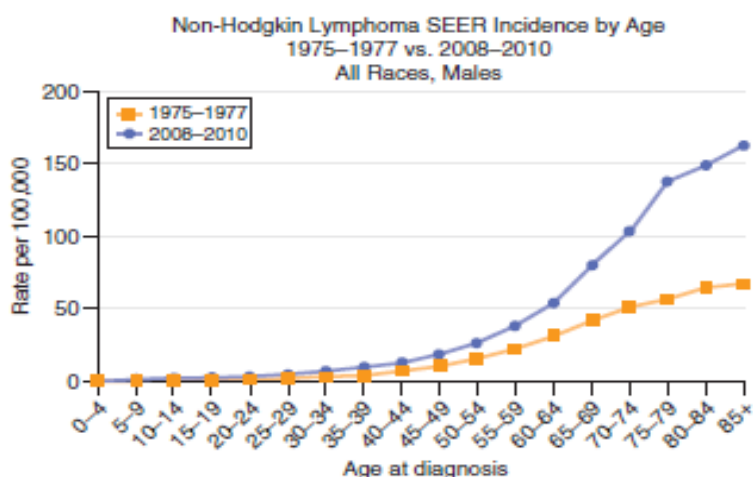


FIGURE 185-1. Non-Hodgkin lymphoma incidence by age in men, 1975-1977 versus 2008-2010. (From the Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER] Program of the National Cancer Institute, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010/.)

Physiopathologie

Pour la plupart des cas de lymphome non hodgkinien, la cause est inconnue, bien que des facteurs génétiques, environnementaux et infectieux aient été impliqués.

Facteurs génétiques

Des prédispositions familiales ont été décrites, et le risque de lymphome non hodgkinien est légèrement plus élevé chez les parents au premier degré de patients atteints d'un lymphome ou d'un autre cancer hématologique. Des polymorphismes du facteur de nécrose tumorale (308 G→A), de l'interleukine (IL)-10 (3575 T→A), et d'autres polymorphismes sont associés au développement du lymphome diffus à grands lymphocytes B.

Anomalies du système immunitaire

Plusieurs maladies héréditaires augmentent le risque de développer un lymphome non hodgkinien jusqu'à 250 fois. Dans certaines de ces affections, le lymphome peut être lié au virus d'Epstein-Barr (EBV). Par exemple, chez les patients atteints du syndrome lym-

phoprolifératif lié à l'X, le gène *SH2D1A* est muté. Celui-ci code les protéines qui régulent la réponse immunitaire contre les cellules infectées par l'EBV ; lors d'une première exposition à l'EBV, ces patients peuvent développer une mononucléose infectieuse fatale ou un lymphome non hodgkinien. Des immunodéficiences acquises prédisposent également au lymphome non hodgkinien. Par exemple, après transplantation, des troubles lymphoprolifératifs surviennent chez jusqu'à 20 % des receveurs d'un organe solide, en lien avec la prolifération des lymphocytes B qui ont été transformés au cours du traitement immunosuppresseur. Le risque de lymphome non hodgkinien est également augmenté de plus de 100 fois chez les patients infectés par le virus de l'immunodéficiência humaine (VIH) ; la quasi-totalité des lymphomes du système nerveux central (SNC) et environ 50 % des autres lymphomes chez les patients atteints du sida sont liés à l'EBV. Certaines études ont montré une multiplication par deux de l'incidence des lymphomes non hodgkiniens chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, et le risque de lymphome de la zone marginale est augmenté d'environ 30 à 40 fois chez les patients atteints du syndrome de Gougerot-Sjögren. Une augmentation de l'incidence des lymphomes thyroïdiens est constatée chez les patients atteints de thyroïdite de Hashimoto. Des lymphomes à lymphocytes T de type entéropathique sont associés à la maladie coeliaque.

Agents infectieux

L'EBV est associé à la majorité des syndromes lymphoprolifératifs qui surviennent après transplantation et à plusieurs lymphomes associés au sida. Ce génome viral est détectable dans plus de 95 % des cas de lymphome de Burkitt endémique et dans environ 40 % des cas de lymphome de Burkitt sporadique et des lymphomes associés au sida.

Le HTLV-1 (*human T-lymphotropic virus type 1*) est détectable dans pratiquement tous les cas de leucémie/lymphome T de l'adulte. Le risque de lymphome est d'environ 3 % chez les patients infectés par le HTLV-1 ; dans les zones endémiques, jusqu'à 50 % des lymphomes non hodgkiniens peuvent être liés à l'HTLV-1. Les rapports d'une association entre le virus simien 40 et le lymphome non hodgkinien n'ont pas été étayés par les recherches ultérieures.

L'herpèsvirus humain 8 (HHV-8, herpèsvirus associé au sarcome de Kaposi), qui est associé à l'expansion de la population de lymphocytes B, est également lié au lymphome primitif des séreuses chez les patients immunodéprimés et à la maladie de Castleman

multicentrique. Les patients atteints de lymphome primitif des séreuses sont souvent co-infectés par l'EBV.

Des données épidémiologiques ont lié l'hépatite C au lymphome lymphoplasmocytaire et au lymphome splénique de la zone marginale. Une stimulation antigénique chronique par ce virus peut conduire à l'émergence de clones de cellules B malignes.

Helicobacter pylori est associé à un lymphome gastrique de la zone marginale extraganglionnaire du MALT (*mucosa-associated lymphoid tissue*). Les patients colonisés développent une gastrite à la suite de la stimulation antigénique chronique dépendant des cellules T, qui répond aux antigènes spécifiques d'*H. pylori* ; cela suscite l'émergence de clones de cellules B malignes. *Borrelia burgdorferi* est considéré comme responsable du lymphome B cutané de la zone marginale. On a trouvé également des liens entre *Chlamydia psittaci* et des lymphomes des annexes oculaires ainsi qu'entre *Campylobacter jejuni* et une maladie immunoproliférative de l'intestin grêle.

Risques environnementaux et professionnels

Les produits chimiques agricoles ont été associés à un risque accru de lymphome non hodgkinien, les associations les plus fortes impliquant des herbicides phénoxy comme l'acide 2,4-dichlorophénoxyacétique (2,4-D), qui était également un composant de l'agent Orange. Bien que des résultats contradictoires aient été rapportés, des rayons ionisants, des solvants organiques, des teintures capillaires et des nitrates dans l'eau potable augmenteraient les risques. Certaines études ont également lié les lymphomes non hodgkiniens à une alimentation riche en graisses et aux rayons ultraviolets. Le risque de lymphome non hodgkinien est augmenté d'environ 20 fois après un traitement pour maladie de Hodgkin. Les gros fumeurs s'exposent au développement d'un lymphome folliculaire.

Tableau 10-1 Facteurs associés au développement d'un lymphome non hodgkinien

Syndromes immunitaires hérités
Déficience immunitaire combinée sévère
Immunodéficience commune et variable
Syndrome de Wiskott-Aldrich
Ataxie-télangiectasie
Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X
Troubles immunitaires acquis
Transplantation d'organes solides
Syndrome d'immunodéficience acquise (sida)
Traitement des maladies auto-immunes au méthotrexate
Polyarthrite rhumatoïde et lupus érythémateux disséminé
Syndrome de Gougerot-Sjögren
Thyroïdite d'Hashimoto
Agents infectieux
Virus d'Epstein-Barr
HTLV-1 (<i>human T-lymphotropic virus type 1</i>)
HHV8 (<i>human herpesvirus 8</i>)
Virus de l'hépatite C
<i>Helicobacter pylori</i>
<i>Borrelia burgdorferi</i>
<i>Chlamydia psittaci</i>
<i>Campylobacter jejuni</i>
Exposition professionnelle et environnementale
Herbicides
Solvants organiques
Teintures pour cheveux
Lumière ultraviolette
Alimentation
Tabagisme

Pathologie

Les lymphomes non hodgkiniens dérivent de cellules du système immunitaire à des stades divers de différenciation. Dans certains cas, les caractères de la cellule d'origine sont directement liés à la morphologie et à l'immunophénotype du lymphome, et peuvent déterminer son évolution clinique.

Tableau 10-2 Immunophénotypes typiques de lymphomes non hodgkiniens communs

Lymphome	CD20	CD3	CD10	CD5	CD23	Autre
Lymphocytaire à petits lymphocytes	+	-	-	+	+	
Lymphoplasmocytaire	+	-	-	-	-	Ig cytoplasmiques
Extraganglionnaire de la zone marginale du MALT	+	-	-	-	-	
Zone marginale ganglionnaire	+	-	-	-	-	
Folliculaire	+	-	+	-		
Des cellules du manteau	+		-	+	-	Cycline D1+
Diffus à grands lymphocytes B	+	-				
Médiastinal à grands lymphocytes B	+	-				
De Burkitt	+	-	+	-		TdT-
Lymphoblastique à précurseurs de lymphocytes T	-	±				TdT+, CD1a ±, CD7+
Anaplasique à grands lymphocytes T	-	±				CD30+, CD15-, EMA+, ALK+
Périphérique à lymphocytes T	-	±				Autre marqueur T commun, variable

ALK = anaplastic lymphoma kinase; EMA = epithelial membrane antigen; MALT = mucosa-associated lymphoid tissue; TdT = terminal deoxynucleotidyl transferase.

La transformation des cellules du système immunitaire normal en lymphome malin reflète l'acquisition de certaines anomalies génétiques. Dans de nombreux cas, les études cytogénétiques peuvent identifier des translocations chromosomiques qui sous-tendent le développement ou la progression du lymphome. Dans la plupart des cas de lymphome non hodgkinien, l'activation de proto-oncogènes est la principale anomalie, mais il arrive que des translocations chromosomiques forment des gènes de fusion codant des protéines chimériques. En outre, certains cas sont associés à la suppression de gènes suppresseurs de tumeurs. Des anomalies génétiques spécifiques sont associées à certains sous-types spécifiques de lymphome non hodgkinien. Il est devenu évident que le micro-environnement de la tumeur (c'est-à-dire les cellules stromales associées aux cellules de lymphome) est important pour la survie des cellules tumorales et leur réponse au traitement.

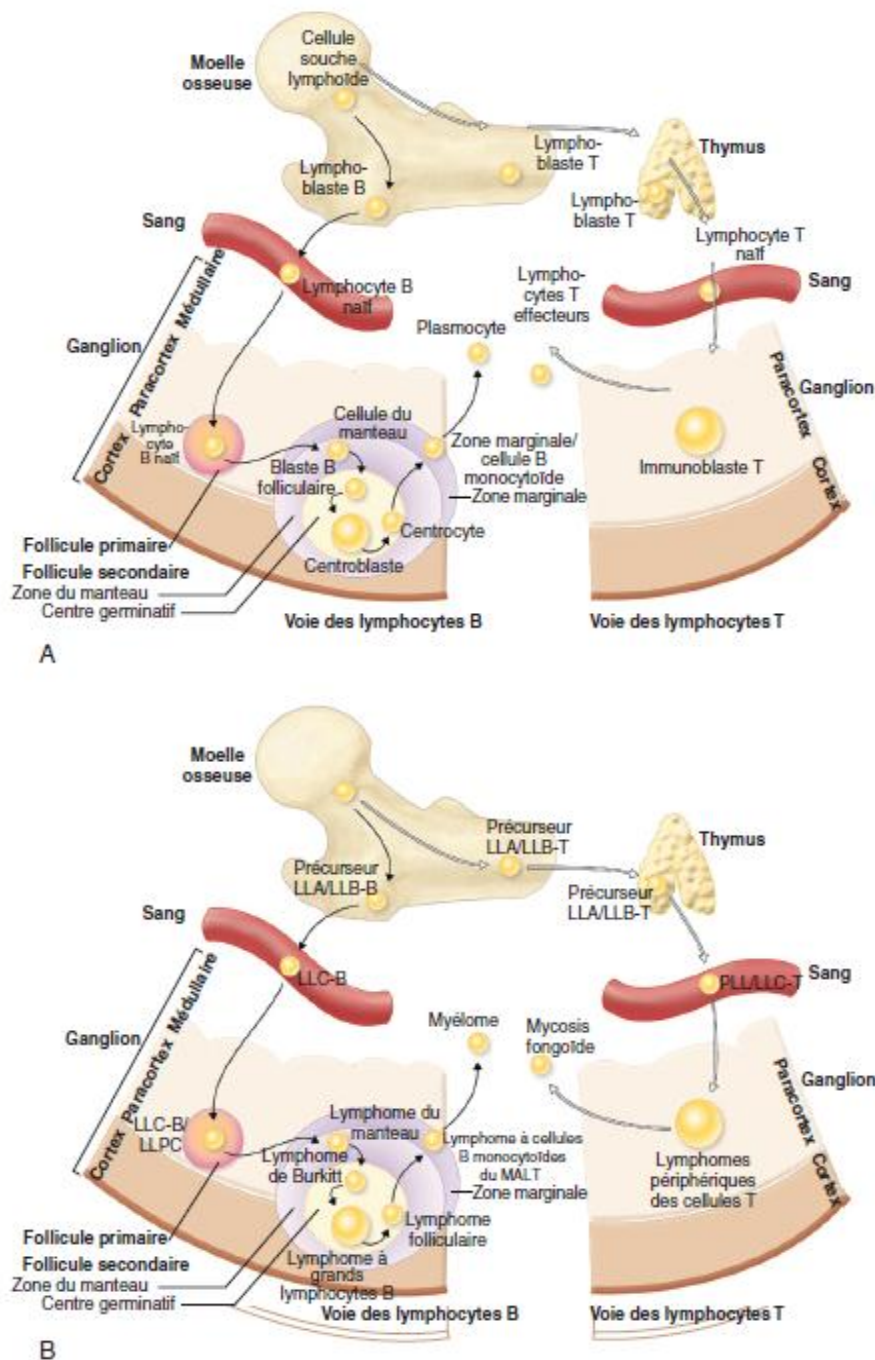


Fig. 10-2. Cellules normales considérées comme homologues des proliférations malignes actuellement reconnues comme étant de type B ou T. A. Schéma de la différenciation des lymphocytes B et T normaux. Des cellules souches lymphoïdes dérivées de la moelle osseuse se différencient en précurseurs destinés à devenir des lymphocytes B ou des lymphocytes T ; les précurseurs de ces derniers subissent une maturation supplémentaire dans le thymus. Arrivés à maturité, les lymphocytes B et T, dits naïfs, migrent dans les ganglions lymphatiques. Après leur contact avec un antigène, les blastes B prolifèrent et se différencient ensuite dans le centre germinatif d'un follicule secondaire. Le centre germinatif est entouré de la zone du manteau et de la zone marginale. Les lymphocytes B spécifiques d'un antigène générés dans le centre germinatif quittent le follicule et réapparaissent dans la zone marginale. Par la suite, les plasmocytes produisant les immunoglobulines s'accumulent dans la médullaire des ganglions, puis gagnent la périphérie. Au contact d'un antigène, les lymphocytes T prolifèrent dans le paracortex ganglionnaire. Ils deviennent ainsi des Immunoblastes et, par la suite, des lymphocytes T effecteurs spécifiques de l'antigène ; Ils migreront alors vers la périphérie. Le schéma montre les cellules normales considérées comme homologues des nombreuses proliférations malignes actuellement reconnues comme étant de type B ou T. **B.** Néoplasies à lymphocytes T et B considérées comme dérivées des cellules homologues normales indiquées en A. LLA = leucémie lymphoblastique aigüe ; LLB = lymphome lymphoblastique ; LLC = leucémie lymphoïde chronique ; LLPC = lymphome lymphocytaire à petites cellules ; LPL = leucémie proliféocytaire ; MALT = *mucosa-associated lymphoid tissue*.

Tableau 10-3 Translocations chromosomiques caractéristiques des lymphomes non hodgkiniens

Sous-type de lymphome	Translocation	Gènes Impliqués	Fréquence (%)
Diffus à grands lymphocytes B	t(3q27)	<i>BCL6</i>	35
	t(14;18)(q32;q21)	<i>IgH, BCL2</i>	15–20
	t(18;14)(q24;q32)	<i>MYC (c-Myc), IgH</i>	< 5
De Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	<i>MYC, IgH</i>	100 % ont l'une de celles-ci, le plus souvent t(8;14)
	t(8;22)(q24;q11)	<i>MYC, IgL</i>	
	t(2;8)(p12;q24)	<i>IgK, MYC</i>	
Folliculaire	t(14;18)(q32;q21)	<i>IgH, BCL2</i>	~ 90
Des cellules du manteau	t(11;14)(q13;q32)	<i>BCL1, IgH</i>	> 90
LAGC	t(2;5)(p23;q35)	<i>ALK, NPM</i>	> 80 d'ALK + LAGC
MALT	t(11;18)(q21;q21)	<i>API2, MALT1</i>	35
	t(14;18)(q21;q32)	<i>IgH, MALT1</i>	20
	t(1;14)(p22;q32)	<i>BCL10, IgH</i>	10

ALK = anaplastic lymphoma kinase; LAGC = lymphome anaplasique à grandes cellules; MALT = mucosa-associated lymphoid tissue.

Classification

La reconnaissance de la cellule de Reed-Sternberg, il y a environ 100 ans, a permis de définir la maladie de Hodgkin comme une entité distincte, tandis que d'autres lymphomes ont été inclus sous la rubrique « lymphomes non hodgkiniens ». Dans les années 1990, un système de classification intégrant des données morphologiques, immunologiques, génétiques et cliniques (la Revised European-American Lymphome classification [REAL]) a été élaboré pour définir des sous-groupes distincts sur les plans clinique et pathologique représentant des maladies pouvant être reconnues par les cliniciens. En 2008, le système a été adapté par l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

La classification de l'OMS répartit les lymphomes sur la base des origines cellulaires qui peuvent être B, T ou NK, mais aussi en fonction de leur stade de développement, qu'il s'agisse de précurseurs ou de cellules plus matures, dites « périphériques ». Chacun de ces groupes est composé d'entités cliniques et pathologiques spécifiques. Aux États-Unis et en Europe, 85 à 90 % des lymphomes non hodgkiniens ont comme origine des cellules B.

Le type le plus fréquent est le lymphome diffus à grands lymphocytes B, qui représente 31 % des lymphomes non hodgkiniens dans le monde. Le type suivant en termes de fréquence est le lymphome folliculaire, qui représente 22 % des cas ; il est relativement plus fréquent en Amérique du Nord et en Europe occidentale et moins fréquent en Asie. Les types moins communs, chacun représentant entre 5 et 10 % des lymphomes non hodgkiniens, sont les

lymphomes extraganglionnaires de la zone marginale du MALT, les lymphomes périphériques à cellules T, les lymphomes à petits lymphocytes et les lymphomes à cellules du manteau. D'autres types représentent chacun moins de 2 % des lymphomes non hodgkiniens observés aux États-Unis.

Tableau 10-4 Classification des lymphomes non hodgkiniens par l'Organisation mondiale de la santé (2008)

Néoplasmes à précurseurs lymphoïdes
Leucémie/lymphome lymphoblastique B Leucémie/lymphome lymphoblastique T
Néoplasmes des lymphocytes B matures
Leucémie lymphocytaire chronique/lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes Lymphome splénique de la zone marginale Lymphome lymphoplasmocytaire Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du MALT (lymphome du MALT) Lymphome ganglionnaire de la zone marginale Lymphome folliculaire Lymphome cutané primaire de type centre folliculaire Lymphome des cellules du manteau Lymphome diffus à grands lymphocytes B, sans autre spécification Lymphome de Burkitt
Néoplasmes des lymphocytes T matures
Leucémie/lymphome à lymphocytes T chez l'adulte Lymphome extraganglionnaire à lymphocytes NK/T, type nasal Lymphome à lymphocytes T de type entéropathie Lymphome hépatosplénique à lymphocytes T Lymphome sous-cutané à lymphocytes T de type panniculite Mycosis fongoïde Syndrome de Sézary Syndromes lymphoprolifératifs cutanés primaires à lymphocytes T CD30 ⁺ Lymphome périphérique à lymphocytes T, sans autre spécification Lymphome angio-Immunoblastique à lymphocytes T Lymphome anaplasique à grandes cellules, ALK positif Lymphome anaplasique à grandes cellules, ALK négatif
<i>ALK = anaplastic lymphoma kinase; MALT = mucosa-associated lymphoid tissue; NK = natural killer.</i>

Les lymphomes non hodgkiniens reconnus dans la classification de l'OMS ont des caractéristiques cliniques distinctives, de telle sorte qu'un hématopathologiste expérimenté,

lorsque le matériel adéquat est disponible, peut classer avec précision au moins 85 % des patients selon les critères de l'OMS. Certains diagnostics, comme celui du lymphome folliculaire, peuvent être réalisés avec un haut degré de précision sans études immunologiques ou génétiques. Le diagnostic de lymphomes à cellules T ne peut être posé avec précision sans immunophénotypage. Les études cytogénétiques et génétiques moléculaires peuvent éclairer les diagnostics différentiels difficiles. Par exemple, la présence d'une translocation (8;14) suggère un lymphome de Burkitt, alors que la t(11;14) avec surexpression de la cycline D1 peut confirmer le diagnostic de lymphome à cellules du manteau.

L'utilisation des puces à ADN complémentaires a permis l'identification de sous-groupes distincts de patients atteints de lymphome diffus à grandes cellules B. Les patients atteints de lymphomes histologiquement identiques peuvent être répartis selon leur profil d'expression génique tumorale ; celui-ci peut ressembler à celui des lymphocytes B normaux des centres germinatifs, à celui des lymphocytes B activés au stade post-centre germinatif ou à celui de la maladie de Hodgkin ; ce dernier profil est le plus souvent retrouvé chez les jeunes femmes qui se présentent avec de grandes masses médiastinales.

Manifestations cliniques

La présentation la plus courante de lymphome non hodgkinien est une adénopathie. Dans de nombreux cas, les patients consultent car ils ont remarqué des adénopathies cervicales, axillaires ou inguinales. En général, les ganglions lymphatiques contenant un lymphome sont fermes, non sensibles et non associés à une infection régionale. Cependant, les patients sont souvent soumis à une cure d'antibiotiques avant le prélèvement d'une biopsie qui confirmera le diagnostic de lymphome. Chez d'autres patients, c'est une lymphadénopathie survenant dans des sites tels que le médiastin ou le rétropéritoine qui provoque des symptômes amenant le patient chez le médecin. Les conséquences peuvent être les suivantes : douleur thoracique, toux, syndrome de la veine cave supérieure, douleurs abdominales, maux de dos, compression de la moelle épinière et symptômes d'insuffisance rénale due à une compression urétérale.

Les lymphomes non hodgkiniens entraînent souvent des symptômes systémiques qui peuvent conduire au diagnostic. Les plus évidents sont la fièvre, des sueurs nocturnes et une perte de poids inexplicée. N'importe lequel de ces symptômes sans cause évidente doit conduire le médecin à envisager le diagnostic de lymphome. D'autres symptômes moins

caractéristiques comprennent la fatigue, souvent présente au moment du diagnostic, lorsque le patient est interrogé avec soin, et le prurit.

Pratiquement n'importe quel organe du corps peut être touché par les lymphomes non hodgkiniens, et un mauvais fonctionnement de cet organe peut provoquer des symptômes qui conduisent au diagnostic. Par exemple des troubles neurologiques peuvent être causés par un lymphome cérébral primitif, de l'essoufflement par un lymphome du MALT pulmonaire, des douleurs épigastriques et des vomissements par un lymphome du MALT gastrique ou un lymphomes diffus à grandes cellules B, une occlusion intestinale par un lymphome de l'intestin grêle, une masse testiculaire par un lymphome diffus à grandes cellules B et des lésions cutanées par des lymphomes de la peau. De nombreux lymphomes envahissent la moelle osseuse et causent parfois des myélolphthisies étendues ainsi qu'une insuffisance médullaire ; ces patients peuvent souffrir d'infections, de saignements et d'anémie.



Fig. 10-3. Lymphome non hodgkinien. Malgré la rougeur de la peau au-dessus du ganglion lymphatique chez ce patient, la lésion était totalement indolore. (Source : Forbes CD, Jackson WF. Color Atlas and Text of Clinical Medicine, 3rd ed. Londres : Mosby; 2003.)

Les lymphomes non hodgkiniens peuvent aussi se manifester par une variété d'anomalies immunologiques. Par exemple, une anémie hémolytique auto-immune et une thrombopénie immune peuvent être les premières manifestations de lymphomes non hodgkiniens, en particulier le lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes/leucémie

lymphocytaire chronique, ainsi que d'autres sous-types, notamment le lymphome diffus à grands lymphocytes B. Des neuropathies périphériques, souvent associées à la surproduction d'une protéine monoclonale, peuvent survenir dans divers sous-types, mais s'observent surtout dans le lymphome lymphoplasmocytaire ; parfois, elles se développent également dans le cadre d'un syndrome POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine M et lésions cutanées). Les complications neurologiques paranéoplasiques de lymphome non hodgkinien sont : une polyneuropathie démyélinisante, le syndrome de Guillain-Barré, une dysautonomie et une neuropathie périphérique. Des syndromes paranéoplasiques associés à un lymphome non hodgkinien peuvent affecter la peau (et causer, par exemple, un pemphigus), les reins (et entraîner une glomérulonéphrite) ; divers systèmes d'organes peuvent être touchés, les conséquences pouvant être une vasculite, une dermatomyosite ou un ictère cholestatique.

Chez les patients atteints de lymphome non hodgkinien, le diagnostic différentiel est vaste. Toute cause d'adénopathie ou de splénomégalie peut être confondue avec un lymphome non hodgkinien. Toutefois, cette confusion peut être levée par une biopsie appropriée. Il est extrêmement important de reconnaître que le diagnostic de lymphome non hodgkinien doit être envisagé chez les patients avec des manifestations cliniques compatibles, et ensuite confirmé par une biopsie adéquate analysée par un hématopathologiste expérimenté. Le diagnostic ne doit jamais être inféré, et les patients ne doivent pas être traités tant que le diagnostic n'a pas été confirmé par une biopsie. C'est également vrai pour les patients qui ont bénéficié d'une rémission complète grâce à un premier traitement ; ils ne devraient pas être traités pour une rechute dont la présomption repose sur des symptômes ou des anomalies sur des documents d'imagerie ; une biopsie est essentielle.

Tableau 10-5 Caractéristiques cliniques de sous-types communs de lymphomes non hodgkiniens

Type de lymphome	Âge médian (années)	Hommes (%)	Stade (%)		Symptômes B (%)	Infiltration de la moelle (%)	Survie à 5 ans (%)
			I	IV			
Lymphomes à lymphocytes B							
À petits lymphocytes	65	53	4	83	33	72	51
Lymphoplasmocytaire	63	53	7	73	13	73	59
Extraganglionnaire de la zone marginale MALT	60	48	39	31	19	14	74
Zone marginale ganglionnaire	58	42	13	40	37	32	57
Folliculaire	59	42	18	51	28	42	72
Cellules du manteau	63	74	13	71	28	64	27
Diffus à grands lymphocytes B	64	55	25	33	33	16	46
Médiastinal à grands lymphocytes B	37	34	10	31	38	3	50
Burkitt	31	89	37	38	22	33	44
Lymphomes à précurseurs de lymphocytes B/T							
Précurseurs lymphoblastiques T	28	64	0	75	21	50	26
Lymphomes à lymphocytes T							
Anaplasique à grands lymphocytes	34	69	19	39	53	13	77
Périphérique à lymphocytes T	61	55	8	65	50	36	25

MALT = *mucosa-associated lymphoid tissue*; symptômes B = fièvres, sueurs nocturnes, perte de poids.
 Adapté de Armitage JO, Weisenburger DD, for the Non-Hodgkin's Lymphoma Classification. *New approach to classifying non-Hodgkin's lymphomas: clinical features of the major histologic subtypes.* J Clin Oncol. 1998; 16 : 2780-2795.

Diagnostic

Chaque nouveau patient chez qui l'on suspecte un lymphome non hodgkinien doit être examiné soigneusement et de manière systématique. Puisque de subtiles distinctions pathologiques peuvent modifier la thérapie, l'objectif le plus important dans la prise en charge d'un lymphome non hodgkinien est de poser un diagnostic précis. Des biopsies au trocart peuvent parfois être utilisées pour un diagnostic primaire si l'échantillon est manipulé correctement. Une aspiration à l'aiguille fine est contre-indiquée pour le diagnostic d'un lymphome, car elle ne permet pas un diagnostic précis du sous-type spécifique de lymphome non hodgkinien. Dans la plupart des cas, une biopsie-exérèse est nécessaire (elle est toujours préférable) pour le diagnostic initial ; une autre biopsie doit être réalisée si une quantité suffisante de tissu n'a pas été obtenue. Il est essentiel que l'examen soit effectué par un hématopathologiste expérimenté.

Tableau 10-6 Prise en charge d'un patient suspect de lymphome non hodgkinien

1. Biopsie en vue du diagnostic
2. Anamnèse et examen physique
3. Analyses de laboratoire
 - A. Hémogramme complet
 - B. Biochimie, avec lactate déshydrogénase
4. Imagerie
 - A. Tomodensitométrie du thorax, de l'abdomen et du bassin
 - B. Tomographie par émission de positons
5. Biopsies supplémentaires
 - A. Moelle osseuse
 - B. Tout autre foyer suspect si les résultats sont susceptibles de faire changer le traitement

Systèmes de stadification et de pronostic

Après le diagnostic, une stadification minutieuse est nécessaire afin que l'on puisse prévoir le pronostic et choisir le traitement. La stadification repose sur : l'anamnèse et l'examen physique ; un hémogramme complet ; des tests des fonctions rénale et hépatique ; le taux sérique de lactate déshydrogénase (LDH) ; des tomodensitométries (TDM) du thorax, de l'abdomen et du pelvis ; une biopsie médullaire. La tomographie par émission de positons (TEP) peut être utile ; elle permet d'identifier les foyers initiaux et, après traitement, de faire la distinction, dans une masse visible en TDM, entre restes éventuels de la tumeur et fibrose résiduelle. Le système de stadification le plus commun est celui dit d'Ann Arbor, qui sépare les patients en quatre stades fondés sur des sites anatomiques de la maladie. En outre, chaque stade est divisé en catégories A (pas de symptômes généraux définis) et B (perte de poids inexplicquée de > 10 % au cours des six derniers mois, température inexplicquée > 38 °C ou sueurs nocturnes). Afin d'évaluer la réponse au traitement, on pourra réexaminer plus tard les foyers connus de la maladie.

Tableau 10-7 Stadification d'un lymphome non hodgkinien

Stade	Description
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I), d'un seul organe ou site extralymphatique (I _e)
II	Atteinte de plus d'une aire ganglionnaire du même côté du diaphragme (II) ou atteinte localisée d'un organe ou d'un site extralymphatique et d'au moins une aire ganglionnaire du même côté du diaphragme (IIe) (II _e)
III	Atteinte d'aires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme (III), qui peut aussi être accompagnée d'une atteinte localisée d'un organe ou site extralymphatique (III _e) ou d'une extension splénique (III _s) ou les deux (III _{se})
IV	Atteinte diffuse ou disséminée d'au moins un organe ou tissu extralymphatique avec ou sans hypertrophie ganglionnaire
Sous-types	
A	Pas de symptômes B
B	Symptômes B : perte de poids inexpliquée ≥ 10 % du poids corporel au cours des 6 mois précédents, fièvre inexpliquée > 38 ° C ou sueurs nocturnes

Adapté de Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, et al. Report of the Committee on Hodgkin's Disease Staging Classification. Cancer Res. 1971; 31 : 1860-1861.

Bien qu'une grande variété de facteurs liés au patient (par exemple l'âge, les symptômes, le taux de LDH) et de facteurs tumoraux (par exemple la masse, le profil d'expression génique, le degré de prolifération) puissent influencer sur les résultats thérapeutiques, deux systèmes pronostiques peuvent aider dans le choix du traitement et la détermination d'un pronostic précis. L'index pronostique international est la méthode la plus largement utilisée pour prédire le résultat du traitement et de la survie. L'IPI est fondé sur cinq facteurs défavorables (âge supérieur à 60 ans, indice de performance ≤ 2, taux sérique de LDH élevé, deux ou plusieurs sites extraganglionnaires de la maladie, stade Ann Arbor III ou IV), qui sont additionnés pour donner le score. Cet index a été développé pour les patients atteints de lymphome agressif diffus (principalement lymphome diffus à grands lymphocytes B), mais il peut être utilisé pour prédire le résultat du traitement de n'importe quel sous-type. Pour les patients jeunes, on peut recourir à un index abrégé fondé uniquement sur l'état général, le taux sérique de LDH et le stade de la maladie. Puisque les patients atteints de lymphome folliculaire ont rarement un indice de performance réduit ou un grand nombre de foyers extraganglionnaires, un autre index appelé Index pronostique international du lymphome folliculaire (Follicular Lymphome International Prognostic Index [FLIPI]) a été développé ; il remplace deux critères de stadification de l'IPI : deux ou plusieurs sites extraganglionnaires de la maladie par plus de quatre sites ganglionnaires touchés, et l'indice de performance par un taux d'hémoglobine inférieur à 12 g. Le FLIPI s'avère plus précis dans la prédiction des résultats du traitement du lymphome folliculaire.

Tableau 10-8 Index pronostique International

Catégorie	Score (nombre de facteurs de risque)
Tous les patients*	
Bas	0 ou 1
Bas Intermédiaire	2
Haut Intermédiaire	3
Haut	4 ou 5
Index ajuste en fonction de l'âge, patients ≤ 60 ans†	
Bas	0
Bas Intermédiaire	1
Haut Intermédiaire	2
Haut	3
* Facteurs défavorables pour tous les patients : âge > 60 ans, † LDH (lactate déshydrogénase), état général (score ECOG) 2-4, foyer extraganglionnaire > 1, stade III ou IV d'Ann Arbor.	
† Facteurs défavorables pour les patients ≤ 60 ans : † LDH, état général (score ECOG) 2-4, stade III ou IV d'Ann Arbor.	
Adapté de Shipp M, Harrington D, Anderson J, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphome. N Engl J Med. 1993; 329 : 987-994.	

Traitement

Les lymphomes peuvent évoluer de manière indolente ou agressive. Le comportement d'un grand nombre de ces tumeurs varie, mais à l'intérieur de chaque catégorie, le pronostic est souvent influencé par le site de la maladie, le volume de la tumeur et l'état général du patient. Certains lymphomes peuvent être simplement suivis régulièrement, du moins au début, tandis que d'autres représentent des urgences médicales, par exemple en cas de compression de la moelle épinière. Il est important de se poser trois questions avant de commencer le traitement : (1) Est-ce qu'il a un potentiel curatif ? (2) Peut-il prolonger la survie ? (3) Pourra-t-il soulager les symptômes ?

Types particuliers de lymphomes non hodgkiniens

Lymphomes à précurseurs de lymphocytes T ou B

Ces tumeurs sont ganglionnaires ou infiltrent d'autres tissus solides ; elles sont constituées de cellules qui sont identiques, par leur morphologie et leur phénotype immunologique, aux cellules immatures observées en cas de leucémie lymphoblastique aiguë à lymphocytes B ou T. Les tumeurs principalement ganglionnaires avec une participation minimale ou nulle de la moelle osseuse sont souvent classées comme *lymphome lymphoblastique*, tandis que celles dont plus de 25 % des cellules néoplasiques infiltrent la moelle osseuse sont classées comme

leucémie lymphoblastique. Ces distinctions sont arbitraires et reflètent le stade de la maladie plutôt que des diagnostics différents. Ces tumeurs sont plus fréquentes chez les enfants que chez les adultes.

Les lymphomes à précurseurs de lymphocytes B se manifestent fréquemment sous forme de tumeurs solides, avec envahissement de la peau et des os, tandis que c'est généralement une masse médiastinale qui caractérise les tumeurs à lymphocytes chez les hommes jeunes. Le SNC est souvent atteint. Environ 90 % des patients qui se présentent avec un lymphome lymphoblastique ont un phénotype de cellules T, tandis qu'environ 85 % des patients avec une leucémie lymphoblastique aiguë ont un phénotype de cellules B. En cas d'atteinte du SNC, d'un stade IV de la maladie et d'une augmentation de taux sérique de LDH, le pronostic est considéré comme défavorable.

Traitement Un lymphome lymphoblastique à lymphocytes T ou un lymphome lymphoblastique à précurseurs de lymphocytes B est généralement traité de la même manière qu'une leucémie lymphoblastique aiguë. Ces cures comprennent souvent de la cytarabine et du méthotrexate à forte dose, ainsi qu'un traitement d'entretien. La protection du SNC, qui fait partie de ces cures, peut être assurée par une chimiothérapie intrathécale, du méthotrexate à haute dose ou une irradiation encéphalique.

Lymphomes à lymphocytes B matures

Lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes/leucémie lymphocytaire chronique

Le *lymphome lymphocytaire à petits lymphocytes* est défini comme un infiltrat d'un ganglion lymphatique ou d'un autre tissu, les cellules ayant une morphologie et un phénotype immunologique identiques à ceux de la leucémie lymphoïde chronique. Les patients sont souvent asymptomatiques, et le diagnostic est fréquemment posé à l'occasion d'un hémogramme demandé pour d'autres raisons. Les patients ont souvent des adénopathies ou une splénomégalie. La fatigue est courante. Une hypogammaglobulinémie peut conduire à une susceptibilité accrue à l'infection.

Un stade avancé, des symptômes systémiques, l'expression abondante de CD38 et de ZAP-70 sur les cellules tumorales, l'absence de gènes réarrangés des chaînes lourdes d'immunoglobulines et des anomalies génétiques comme del(17p) et del(11q) sont de mauvais

pronostic. Chez environ 10 % des patients, la maladie se transforme en un lymphome diffus à grands lymphocytes B (syndrome de Richter), dont le pronostic est défavorable.

Pour les patients sans caractéristiques défavorables, la durée médiane de survie est de plus de 10 ans, et la prise en charge de ces patients peut souvent se limiter à un suivi régulier. La thérapie est nécessaire chez les patients qui ont des adénopathies rapidement progressives ou symptomatiques et chez ceux qui développent des cytopénies.

Traitement Le traitement doit être individualisé car il n'est pas curatif, et les patients sont souvent âgés. Un schéma thérapeutique comprenant de la fludarabine en association avec du cyclophosphamide et du rituximab est fréquemment utilisé aux États-Unis pour les patients relativement jeunes et en bon état général. La fludarabine, sans cyclophosphamide, plus le rituximab sont plus couramment utilisés chez les patients âgés. La fludarabine est plus efficace que le chlorambucil, mais le chlorambucil est pris par voie orale et a peu d'effets secondaires ; il est dès lors parfois prescrit aux patients âgés. La bendamustine est un médicament actif nouvellement disponible. L'alemtuzumab, un anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène CD52, est parfois efficace après l'échec d'autres traitements. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques peut être curative, mais peu de patients sont candidats à ce traitement.

Les patients peuvent développer une thrombopénie auto-immune, une neutropénie auto-immune et une aplasie des globules rouges. Ces syndromes auto-immuns peuvent répondre, comme chez les patients sans lymphome sous-jacent, aux corticoïdes, aux immunoglobulines par voie intraveineuse ou à une splénectomie.

Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (lymphome du MALT)^{7,9}

Les lymphomes du MALT sont des tumeurs indolentes qui dérivent du tissu lymphoïde associé aux épithéliums, le plus souvent du tractus gastro-intestinal, des glandes salivaires, du sein, de la thyroïde, de l'orbite, de la conjonctive, de la peau et des poumons. Au moment du diagnostic, la majorité des cas sont au stade I ou II, bien que, dans certaines séries, jusqu'à 30 % soient déjà répandus dans la moelle osseuse ou d'autres sites. Ces lymphomes ont tendance à rester localisés pendant des périodes prolongées. Un traitement local par chirurgie ou

radiothérapie guérit une forte proportion des tumeurs localisées. En cas de dissémination, la maladie est traitée comme un lymphome folliculaire.

Les lymphomes du MALT gastrique sont habituellement liés à l'infection par *H. pylori*. Son éradication par antibiothérapie conduit à une régression complète dans plus de 50 % des cas, bien que l'analyse par PCR (*polymerase chain reaction*) mette en évidence des traces de maladie résiduelle chez de nombreux patients, mais l'évolution à long terme est inconnue. La réponse au traitement antibiotique est moins probable si l'invasion est plus profonde, en cas de métastases ganglionnaires ou si la translocation chromosomique t(11;18) est présente.

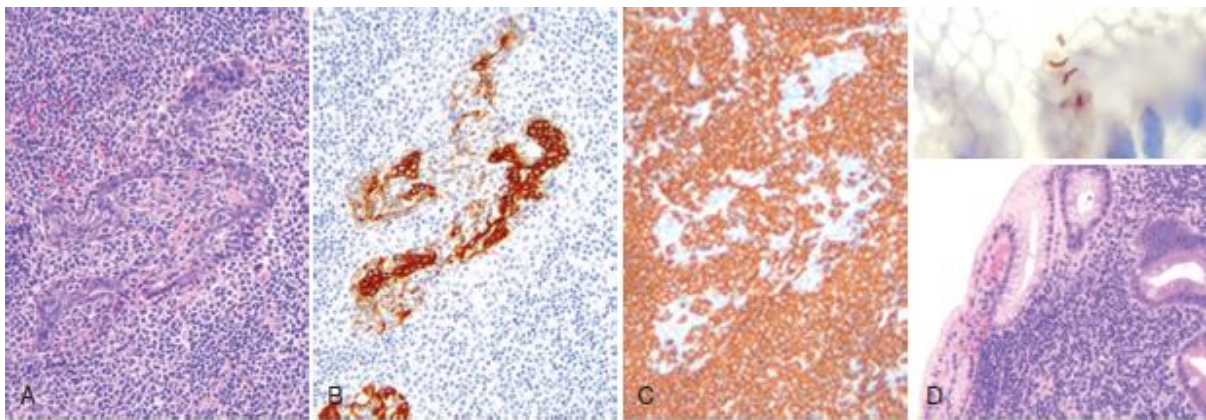


Fig. 79.2 EXTRANODAL MARGINAL ZONE LYMPHOMAS OF MUCOSA-ASSOCIATED LYMPHOID TISSUE (MALT LYMPHOMAS). A–C, An example of a MALT lymphoma in the parotid gland is illustrated with various stains. The glandular tissue is overrun by lymphoid cells, which disrupt and destroy the gland. The resulting structure is referred to as a *lymphoepithelial lesion* (A). These can be more clearly identified with a keratin stain (B) and with a B-cell stain such as CD20 (C), which illustrate the glandular remnant and the B-cell proliferation. (D) MALT lymphoma of the stomach is commonly associated with *H. pylori* infection, which can be identified by special stains (*top*).

Traitement Les patients peuvent avoir des tumeurs dans plus d'un site extraganglionnaire, et ces foyers peuvent parfois être traités avec succès par une thérapie locale. Les patients asymptomatiques peuvent rester sans traitement tout en étant étroitement surveillés jusqu'à ce que les symptômes se manifestent. Un lymphome du MALT gastrique qui ne répond pas aux antibiotiques peut être traité par radiothérapie, rituximab en monothérapie (comme pour les lymphomes folliculaires) ou par des combinaisons chimiothérapeutiques traditionnelles.

Lymphome folliculaire^{7,10}

Aux États-Unis, le lymphome folliculaire représente la majorité des lymphomes indolents ou de « bas grade ». On distingue trois catégories en fonction de la proportion de grands lymphocytes transformés (centroblastes).

Les patients atteints de lymphome folliculaire sont souvent asymptomatiques. Le symptôme le plus fréquent est la présence d'adénopathies indolores. À la suite d'une atteinte pulmonaire ou médiastinale ou encore d'un épanchement pleural, certains patients se plaignent de toux ou de dyspnée. D'autres patients souffrent de douleurs abdominales ou de sensation de plénitude liée à l'extension sous-diaphragmatique ou splénique de la maladie. Une minorité de patients ont des symptômes systémiques, comme fièvre, sueurs nocturnes ou perte de poids.

Le comportement clinique et le traitement des lymphomes folliculaires des grades 1 et 2 sont les mêmes et sont décrits dans cette section. Le lymphome folliculaire de grade 3 peut avoir une évolution clinique plus agressive et est souvent traité comme le lymphome diffus à grands lymphocytes B.

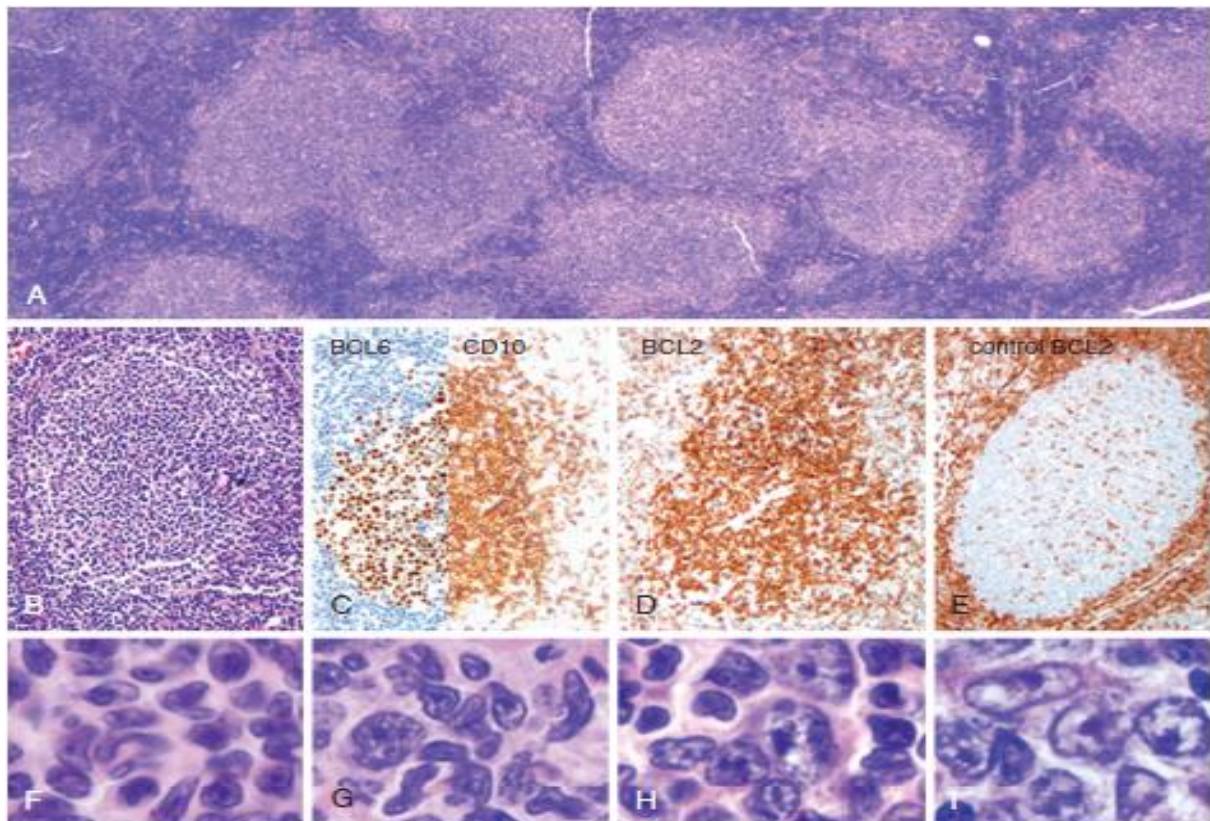


Fig. 80.1 FOLLICULAR LYMPHOMA: MORPHOLOGIC AND IMMUNOPHENOTYPIC FINDINGS. (A) Low-power photomicrograph illustrates a lymph node involved by follicular lymphoma. The lymphoma cells grow in nodules or follicles that resemble the normal lymphoid follicles of a reactive lymph node. However, in the lymphomatous growth, the follicles are crowded, show back-to-back localization, and lack many of the features of their reactive counterparts. At higher power (B), the neoplastic follicles lack mantle zones, and the normal polarization of small and large germinal center cells (centrocytes and centroblasts, respectively), which occurs because of the cellular response to antigenic stimulation as it sweeps through the follicle. (C) The neoplastic follicles stain for the germinal center markers, BCL6 and CD10; however, they overexpress BCL2 (D) caused by the associated translocation t(14:18) involving the *IgH* gene and *BCL2*. BCL2 is not much expressed in normal germinal center B cells (E, control for comparison). Follicular lymphoma is graded by the number of large neoplastic cells (centroblasts) present among the smaller neoplastic cells (centrocytes) (F–I). The grading system is not entirely accurate, but provides some framework for subclassifying cases morphologically. Only 0–5 centroblasts per average field is grade 1 (F); between 6 and 15 is grade 2 (G); and greater than 15 is grade 3A (H). Grades 1 and 2 are now considered together. When most of the cells in the neoplastic follicles are centroblasts without centrocytes the case is considered grade 3B (I) (see text).

Traitement : Maladie localisée Environ 5 à 15 % des patients ont une maladie localisée (stade I ou stade II minimal) au moment du diagnostic. Ces lymphomes sont généralement traités par irradiation limitée au champ infiltré et, dans la plupart des études, la survie à 10 ans sans rechute était d'environ 50 % et la survie globale de 60 à 70 %. Dans certaines études rétrospectives, les résultats étaient meilleurs lorsque la chimiothérapie était combinée avec la radiothérapie. **Maladie avancée** Au moment du diagnostic, la plupart des patients atteints de lymphome folliculaire ont une maladie étendue. La durée médiane de survie de ces patients dépasse 10 ans. Bien que des régressions spontanées aient été décrites, l'histologie révèle une

transformation en une forme plus agressive chez 30 à 50 % des patients – généralement un lymphome diffus à grands lymphocytes B. La transformation s'accompagne souvent de symptômes systémiques et d'adénopathies rapidement progressives, traduisant une évolution clinique agressive et un mauvais pronostic.

Les patients asymptomatiques, notamment les personnes âgées ou atteintes d'autres affections, font simplement l'objet d'« expectative armée ». Des études prospectives ont démontré que cette attitude n'a aucune influence sur la survie globale, et les patients peuvent parfois être suivis pendant de longues périodes avant qu'un traitement ne devienne nécessaire.

La plupart des patients atteints de lymphome folliculaire nécessitent finalement un traitement en raison de symptômes systémiques, d'adénopathies symptomatiques ou progressives, de splénomégalie, d'épanchements ou de cytopénies. Chez les patients âgés, mais aussi chez ceux qui ne pourront supporter des chimiothérapies intensives ou qui veulent éviter les effets secondaires de la chimiothérapie (par exemple l'alopécie), le rituximab en monothérapie (375 mg/m² par voie intraveineuse, de manière hebdomadaire, pendant 4 semaines consécutives) a un taux de réponse objective de plus de 50 %. La durée médiane de réponse est d'environ 1 à 2 ans pour les patients qui ne reçoivent aucun traitement supplémentaire, mais la réponse peut être étendue avec l'administration continue de rituximab une fois tous les 2 ou 3 mois ou en répétant les quatre premières doses tous les 6 mois. Lorsque le rituximab est associé à une chimiothérapie standard comme CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone) ou CHOP (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone), le taux de réponse, la durée de réponse et la survie augmentent par rapport aux résultats de la chimiothérapie seule, et le maintien du rituximab allonge encore la durée de la rémission. Pour les lymphomes agressifs, la doxorubicine à haute dose peut améliorer de façon significative la survie. La fludarabine, seule ou en combinaison avec la mitoxantrone, est également efficace. Dans une étude, la radio-immunothérapie au moyen de l'anticorps tositumomab couplé à l'¹³¹I a eu des effets bénéfiques prolongés. L'interféron- α peut être utile dans le lymphome folliculaire en association avec une chimiothérapie initiale, mais il est rarement utilisé comme thérapie de première ligne aux États-Unis en raison de ses effets secondaires. Certaines études ont montré une amélioration de la survie sans échec après transplantation de moelle osseuse autologue chez des patients qui bénéficient d'une rémission initiale, mais la survie globale n'est pas prolongée. **Thérapie de sauvetage** La plupart des

patients répondent à une chimiothérapie initiale, et la rémission persiste généralement pendant 1 à 3 ans. Toutefois, le lymphome folliculaire récidive finalement chez la plupart des patients atteints de la maladie à un stade avancé. Les patients qui ont une rechute répondent habituellement à un traitement supplémentaire, souvent avec les mêmes agents, bien que la durée de la réponse se raccourcisse progressivement avec la répétition des traitements. Environ 50 à 60 % des patients atteints de lymphome folliculaire récidivant répondent au rituximab, et un traitement d'entretien prolonge la rémission chez les patients répondeurs, mais moins de 10 % obtiennent une réponse complète. Certains patients qui résistent au rituximab répondent à des anticorps porteurs d'un radio-isotope, le tositumomab ou l'ibritumomab. La radiothérapie peut également être utile aux patients atteints d'un foyer localisé symptomatique. Des rémissions prolongées ont été observées après transplantation autologue de cellules souches hématopoïétiques. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques allogéniques peut guérir certains patients atteints de lymphome folliculaire récidivant.

Lymphome du manteau^{7,11}

Le lymphome à cellules du manteau (LCM) est une tumeur à lymphocytes B composée de petites cellules lymphoïdes et qui peut ressembler au lymphome à petits lymphocytes ou au lymphome folliculaire. Il est plus fréquent chez les patients âgés ; il est généralement à un stade avancé au moment du diagnostic. Les hommes sont plus souvent touchés, et fréquemment la maladie s'étend en dehors des ganglions, notamment dans la moelle osseuse, l'anneau de Waldeyer et le tractus gastro-intestinal. Le lymphome du manteau est la cause la plus fréquente de polypose lymphomateuse multiple, et une endoscopie du tractus gastro-intestinal s'impose dès les premiers examens.

Sur le plan histologique, la classification OMS de 2008 décrit le LMC classique comme une prolifération monomorphe de cellules lymphoïdes de petite à moyenne taille avec une bordure nucléaire irrégulière, une chromatine dispersée et des nucléoles discrets. Les aspects architecturaux peuvent inclure une zone de manteau vaguement nodulaire et diffuse, ou un aspect de croissance rarement folliculaire. Les cas peu fréquents, appelés LMC in situ, peuvent concerner exclusivement les zones internes du manteau ou les manteaux étroits. La transformation histologique en lymphome à grandes cellules B ne se produit pas; Cependant,

le lymphome peut avoir plusieurs variantes morphologiques, y compris des variantes agressives blastoïdes et pléomorphes.

Chez certains patients, le tableau clinique comporte des altérations sanguines et médullaires, semblables à celles de la leucémie lymphoïde chronique. Dans ces deux affections, les lymphocytes sont les CD5+, mais la translocation t(11;14) et la surexpression de la cycline D1 dans le lymphome à cellules du manteau permettent généralement un diagnostic précis.

Le lymphome du manteau a généralement un mauvais pronostic, avec une survie médiane de 3 à 4 ans, bien que des patients occasionnels puissent avoir une évolution indolente. Il existe certaines observations montrant que le pronostic peut être amélioré par une chimiothérapie agressive, mais le lymphome à cellules du manteau n'est généralement pas guérissable par une chimiothérapie standard. La transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues lors d'une première rémission peut améliorer la survie, mais des essais randomisés n'ont pas été réalisés. La transplantation allogénique peut être curative, mais elle est associée à une morbidité et une mortalité considérables.

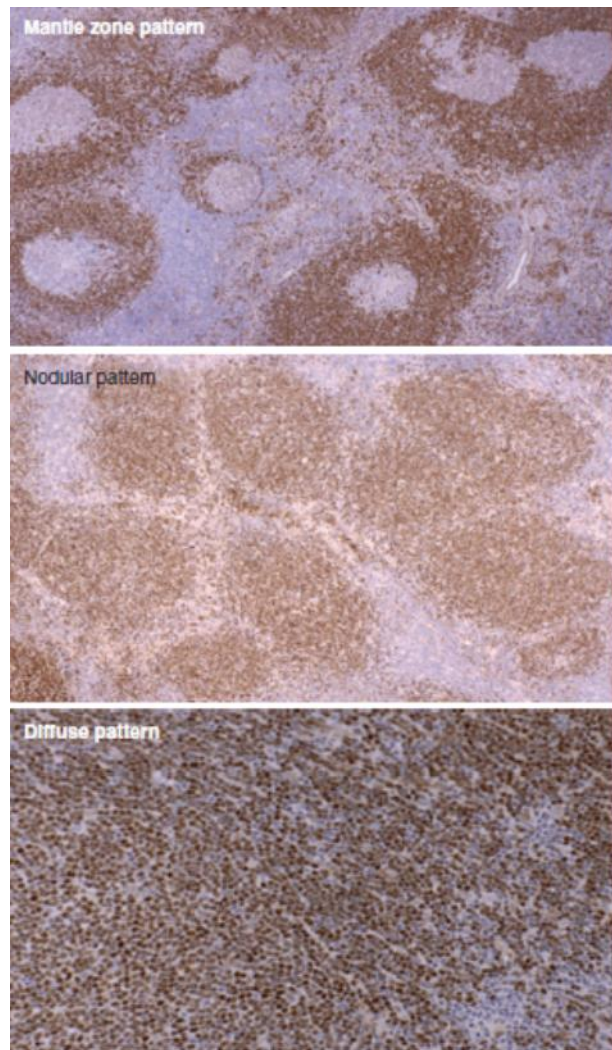


Fig. 81.3 HISTOPATHOLOGY OF MANTLE CELL LYMPHOMA.

Lymphome diffus à grands lymphocytes B^{7,12}

Ces tumeurs constituent le type le plus fréquent des lymphomes non hodgkiniens, mais leur morphologie et les caractéristiques génétiques sont hétérogènes. Les signes et symptômes sont similaires à ceux des autres sous-types, bien que les symptômes B ou ceux liés à la tumeur locale soient plus fréquents que dans le lymphome folliculaire.

La classification OMS des lymphomes non hodgkiniens a identifié plusieurs variantes et sous-types de lymphome diffus à grands lymphocytes B. Nombre d'entre eux sont des sous-types histologiques ou génétiques ou des variantes pour lesquelles le traitement est le même que celui appliqué classiquement en cas de lymphome diffus à grandes lymphocytes B.

D'autres sous-types se manifestent par des syndromes cliniques inhabituels ou soulèvent des difficultés thérapeutiques spécifiques.

Tableau 10-10 Variantes et sous-types du lymphome diffus à grands lymphocytes B

Lymphome diffus à grandes cellules B, non spécifiées par ailleurs (NSA)
Variantes morphologiques communes
Centroblastique
Immunoblastique
Anaplasique
Sous-groupes immunohistochimiques
CD5 + DLBCL
De type cellules B du centre germinatif (CGB)
Non de type cellules B du centre germinatif (non-CGB)
Lymphome diffus à grandes cellules B, sous-types
Lymphome à grandes cellules B riche en cellules T et/ou histiocytes
LDGCB primaire du SNC
LDGCB cutané primaire, type jambe
LDGCB EBV-positif de la personne âgée
Autres lymphomes à grands lymphocytes B
Lymphome médiastinal primaire (thymique) à grands lymphocytes B
Lymphome intravasculaire à grands lymphocytes B
LDGCB associé à de l'inflammation chronique
Granulome lymphomatoïde
Lymphome à grands lymphocytes B ALK-positif
Lymphome plasmoblastique
Lymphome à grands lymphocytes B survenant dans la maladie de Castleman multicentrique associée au virus HHV-8
Lymphome primitif des séreuses
ALK = <i>anaplastic lymphoma kinase</i> ; EBV = virus d'Epstein-Barr; HHV = virus de l'herpès humain; LDGCB = lymphome diffus à grandes cellules B; SNC = système nerveux central.

Sous-types de lymphome diffus à grands lymphocytes B

Le lymphome médiastinal primaire à grands lymphocytes B a une origine thymique et est plus fréquent chez les femmes jeunes. Cette entité se distingue par la présence d'une masse médiastinale, ce qui provoque habituellement de la toux, des douleurs thoraciques ou un syndrome de la veine cave supérieure. Une masse très importante (> 10 cm) ou un épanchement pleural malin est de mauvais pronostic. Le lymphome médiastinal à grands lymphocytes B est traité par les mêmes protocoles de chimiothérapie que ceux utilisés pour un lymphome diffus à grands lymphocytes B, suivis dans certains cas d'une radiothérapie de consolidation. Le pronostic est similaire à celui d'autres lymphomes diffus à grandes cellules B. Les rechutes se produisent souvent dans des sites extraganglionnaires comme le SNC, les poumons, le tube digestif, le foie, les ovaires et les reins.

Le lymphome intravasculaire à grands lymphocytes B est agressif ; il est causé par des cellules qui infiltrent les lumières des petits vaisseaux sanguins. Une dispersion diffuse extragan-

glionnaire est fréquente. Des troubles neurologiques focaux et des altérations de l'état mental sont fréquents. Les cas sont souvent diagnostiqués à l'autopsie, bien que des réponses durables à des chimiothérapies combinées aient été décrites.

Le lymphome primitif des séreuses est causé par le virus HHV-8 ; il survient notamment chez les sujets infectés par le VIH ou chez d'autres patients immunodéprimés. Il se caractérise par des épanchements dans les cavités séreuses ; on n'observe pas d'adénopathies périphériques. Malgré la chimiothérapie, le pronostic est réservé.

Le lymphome plasmoblastique est le plus souvent observé chez les patients infectés par le VIH et se présente fréquemment avec des foyers dans la tête et le cou. Cette tumeur n'exprimant pas CD20, un traitement au rituximab est inefficace.

Le lymphome cutané diffus primaire à grands lymphocytes B de la jambe (type jambe) est l'une des deux présentations du lymphome cutané à lymphocytes B. Cette tumeur survient le plus souvent chez des patients âgés et suit une évolution agressive. Cette tumeur doit être distinguée du lymphome cutané primaire des centres folliculaires, qui pourrait également être diagnostiqué comme un lymphome cutané diffus à grands lymphocytes B, mais qui suit un cours indolent et ne nécessite qu'un traitement local.

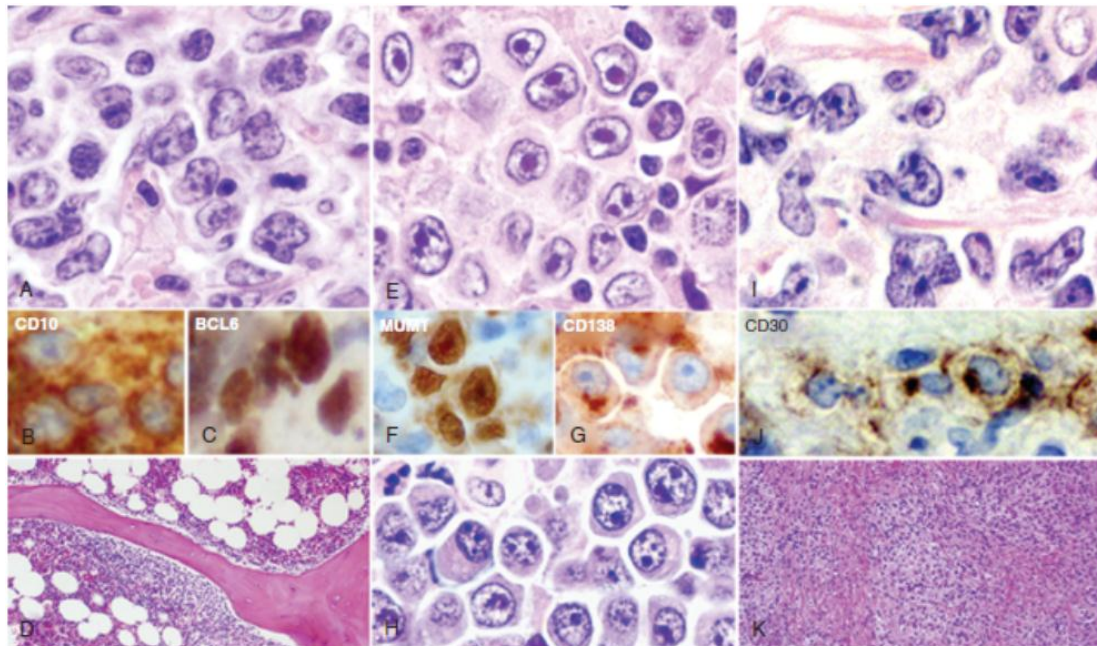


Fig. 76.4 THREE TYPES OF DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA DELINEATED BY HISTOLOGIC PATTERNS. Germinal center B cell-like (GCB), activated B-cell-type, and primary mediastinal B-cell lymphoma (PMBCL) type. GCB, or germinal center (GC)-derived large B-cell lymphomas usually have a centroblastic morphology (A), are CD20⁺, and express the GC markers CD10 (B) and BCL6 (C). In this case, the patient's staging bone marrow (D) showed paratrabecular involvement by small cleaved cells (centrocytes), indicating that the large B-cell lymphoma likely arose from a lower grade follicular lymphoma. Activated B cell-like large B-cell lymphoma can sometime have an immunoblastic morphology (E) and can typically express MUM1 (F) and CD138 (G). These post-GC cell types of lymphomas can also have a plasmablastic morphology (H), as sometimes seen in HIV-related cases. PMBCLs are frequently composed of multilobated centroblasts (I). They are typically CD45⁺, CD20⁺, and usually CD30⁺ (J) but CD15-negative. Surface immunoglobulin may be negative on such cases. PMBL is commonly associated with fibrosis, which is present in broad bands (K) or surrounding individual cells (as in I).

Traitement : Maladie localisée : Jusqu'à 30 % des patients atteints d'un lymphome diffus à grands lymphocytes B sont au stade I ou à un stade II minime. Ces patients sont parfois traités uniquement par radiothérapie, mais une chimiothérapie initiale est plus efficace. Même si une étude menée en France a suggéré qu'une chimiothérapie très intensive seule était meilleure que la cure CHOP plus irradiation, la plupart des patients, aux États-Unis, reçoivent la cure CHOP plus le rituximab (CHOP-R) et une radiothérapie de consolidation. Bien que la nécessité d'une radiothérapie après CHOP-R n'ait pas été testée, cette combinaison est encore largement appliquée. **Maladie avancée** Le traitement CHOP-R est généralement considéré comme l'« étalon or » pour le traitement des adultes de tous âges à un stade avancé de lymphome diffus à grands lymphocytes B. Parmi les patients âgés de plus de 60 ans, 75 % obtiennent une réponse complète, avec un taux de survie à 5 ans sans événement de 47 % et un taux de survie globale à 5 ans de 58 %. Chez les patients jeunes, le résultat est meilleur. **Thérapie de sauvetage** Divers protocoles ont été développés pour les patients qui rechutent après avoir bénéficié d'une rémission avec la chimiothérapie initiale. Ces traitements

contiennent généralement des agents tels que le cisplatine, la cytarabine, l'étoposide, le carboplatine et l'ifosfamide. Des taux de réponse supérieurs à 50 % peuvent être observés avec ces combinaisons, mais pas plus de 10 % des patients atteignent une survie à long terme sans maladie. Un traitement intensif suivi d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques s'est imposé pour les patients en rechute de lymphome diffus à grands lymphocytes B ; environ 20 à 40 % de ces patients survivent à long terme sans maladie après transplantation, à la condition qu'ils soient encore sensibles à chimiothérapie de sauvetage conventionnelle.

Lymphome de Burkitt^{7.13}

Le lymphome de Burkitt est une tumeur à lymphocytes B très agressive, plus fréquente chez les enfants et les patients immunodéprimés. Un envahissement extraganglionnaire est fréquent. La forme endémique est observée le plus souvent chez les enfants qui résident en Afrique équatoriale ; elle se complique fréquemment d'une infiltration des os de la mâchoire. Aux États-Unis, la forme sporadique du lymphome de Burkitt touche en général les enfants, en particulier de sexe masculin. Les enfants et les adultes ont souvent des masses abdominales avec parfois envahissement des reins, des ovaires et des seins. Une atteinte de la moelle osseuse est constatée chez environ un tiers des cas.

Traitement Les tumeurs peuvent s'aggraver très rapidement ; aussi, le traitement doit être débuté le plus tôt possible. Le syndrome de lyse tumorale peut survenir en raison du grand volume de la tumeur, de son intense prolifération et de son extrême sensibilité à la chimiothérapie. Les patients sont généralement traités par des cures spécialisées et intensives, notamment l'administration de rituximab, durant une période relativement courte. Le protocole thérapeutique CHOP-R utilisé pour le lymphome diffus à grands lymphocytes B est peu efficace. Le SNC doit être protégé par une chimiothérapie intrathécale ou du méthotrexate à forte dose. Avec un traitement approprié, les taux de guérison en général dépassent de loin les 50 %.

Types rares de lymphome à lymphocytes B

Plusieurs types rares de lymphome ont des caractéristiques cliniques distinctes.

Le lymphome lymphoplasmocytaire est un lymphome indolent qui infiltre souvent la moelle osseuse, le sang et la rate. Les patients ont souvent une paraprotéine IgM (on peut donc parler de maladie de Waldenström) qui peut entraîner des symptômes d'hyperviscosité, des syn-

dromes auto-immuns ou des neuropathies. La plasmaphérèse peut réduire les symptômes d'hyperviscosité. On peut avoir recours à des agents alkylants, à une chimiothérapie combinée ou à la fludarabine. Le rituximab est également efficace, de même que les nouveaux agents comme le bortézomib, un inhibiteur de protéasome.

Le lymphome splénique de la zone marginale est indolent ; il se manifeste habituellement par une splénomégalie et une lymphocytose. Une gammopathie monoclonale est fréquente. Une adénopathie périphérique est inhabituelle. L'anémie et la thrombopénie peuvent répondre à la splénectomie. Une chimiothérapie avec des agents simples ou des combinaisons à base d'anthracyclines peuvent être utiles et, quand le lymphome est associé à l'hépatite C, un traitement antiviral peut être efficace. Des réponses à l'interféron ont été décrites. Ce lymphome semble être particulièrement sensible au rituximab.

Le lymphome ganglionnaire à lymphocytes B de la zone marginale est une forme indolente habituellement associée à des adénopathies généralisées. L'évolution clinique et le pronostic sont similaires à ceux du lymphome folliculaire, et il est généralement traité de la même manière.

La maladie immunoproliférative de l'intestin grêle sévit surtout au Moyen-Orient ; elle commence comme un processus polyclonal, mais peut se transformer en un lymphome à grands lymphocytes B. Le processus est souvent associé à une infection par *Campylobacter jejuni*. Au début de la maladie, les patients peuvent répondre à des antibiotiques, et le lymphome franc peut répondre à des chimiothérapies combinées.

Lymphomes à lymphocytes T matures (lymphomes périphériques à lymphocytes T)^{7,14}

Les lymphomes à lymphocytes T périphériques (ou matures) sont des tumeurs de lymphocytes T post-thymiques. Ils comprennent des syndromes relativement indolents comme le mycosis fongoïde et les troubles lymphoprolifératifs cutanés CD30+, mais la plupart des patients chez qui l'on a diagnostiqué un lymphome T périphérique ont une tumeur agressive. Les lymphomes T périphériques ne représentent que 10 % des lymphomes non hodgkiniens survenant aux États-Unis. Malheureusement, le traitement de ces lymphomes n'a pas progressé aussi rapidement que ceux dirigés contre les lymphomes à lymphocytes B.

Mycosis fongoïde

Le mycosis fongoïde (souvent appelé *lymphome T cutané*) est une tumeur maligne indolente qui touche surtout les adultes d'âge moyen et âgés. Elle commence habituellement par des taches ou des plaques isolées qui s'épaississent progressivement, deviennent de plus en plus massives et se transforment ensuite en de multiples tumeurs cutanées qui peuvent s'ulcérer. Un sous-groupe de patients se présente avec une érythrodermie généralisée et des cellules tumorales circulantes, correspondant au *syndrome de Sézary*. Des ganglions lymphatiques et des atteintes viscérales peuvent survenir tardivement au cours de l'évolution de la maladie.

Traitement Une radiothérapie cutanée peut être curative lorsque la maladie est limitée à des taches ou des plaques. À un stade précoce (< 10 % de surface corporelle), le traitement se limite à une irradiation locale aux ultraviolets et à une administration topique d'un stéroïde ou d'une moutarde azotée. Les patients atteints d'une maladie plus avancée bénéficient souvent d'une irradiation totale de la peau par faisceaux d'électrons ou, aussi, d'une photophérèse extracorporelle. Les traitements médicaux comprennent l'interféron- α , des rétinoïdes, des anticorps monoclonaux, des inhibiteurs d'histone désacétylase (vorinostat, depsipeptide), la protéine de fusion interleukine-2–toxine diphtérique appelée dénileukine diftotox, et des agents chimiothérapeutiques cytotoxiques traditionnels, mais ces traitements ne sont généralement que palliatifs. Les résultats d'une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques sont généralement médiocres, même si, dans certains cas, une allogreffe de cellules souches a donné des résultats prometteurs.

Lymphome/leucémie à lymphocytes T de l'adulte

Le lymphome/leucémie à lymphocytes T de l'adulte, qui est causé par le virus HTLV-1, est observé surtout dans le sud du Japon et dans les Caraïbes. La plupart des patients infectés sont asymptomatiques ; le risque à vie de développer cette maladie est d'environ 3 %.

Les patients peuvent avoir une leucémie aiguë, un lymphome agressif ou une maladie lymphoproliférative indolente. Les patients atteints de la forme agressive se présentent avec des adénopathies généralisées, une hépatosplénomégalie, une infiltration cutanée et une hypercalcémie. Chez de nombreux patients, des cellules tumorales circulantes ont un noyau en forme de « fleur » ou de « feuille de trèfle ».

Traitement Les patients atteints de la maladie indolente peuvent parfois être suivis sans traitement. La forme agressive est habituellement traitée par une chimiothérapie d'association, mais il n'y a pas de consensus sur le meilleur traitement. Historiquement, le taux de survie à 5 ans était inférieur à 10 %, bien que des essais récents aient rapporté de meilleurs résultats.

Syndromes lymphoprolifératifs cutanés CD30⁺

Il s'agit d'un spectre de maladies qui peuvent avoir un aspect histologique identique et des manifestations cliniques qui se chevauchent. Les décisions thérapeutiques sont souvent fondées sur le comportement clinique des lésions. Ces lymphomes expriment CD30, mais pas la protéine kinase du lymphome anaplasique (ALK, voir plus loin).

La papulose lymphomatoïde est une affection clonale « histologiquement maligne » caractérisée par des papules cutanées érythémateuses ou de couleur de peau normale, qui s'ulcèrent souvent et se nécrosent spontanément en plusieurs semaines. Le pronostic est excellent, bien que les patients puissent finalement développer un lymphome.

Le lymphome cutané anaplasique primaire à grands lymphocytes survient le plus souvent chez les hommes âgés et, fréquemment, régresse spontanément. La survie à 5 ans dépasse 90 %. Le traitement consiste habituellement en soins locaux (chirurgie ou radiothérapie), bien que la chimiothérapie puisse être nécessaire.

Lymphome anaplasique systémique primaire à grandes cellules

Le lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC) est une tumeur agressive à lymphocytes T CD30⁺, qui se développe le plus fréquemment chez les hommes jeunes. Des lymphomes à lymphocytes B ayant une morphologie similaire peuvent survenir, mais ils ont des caractéristiques cliniques identiques à d'autres lymphomes diffus à grands lymphocytes B et ne sont pas considérés comme faisant partie de cette maladie. Une tumeur morphologiquement semblable, mais biologiquement non apparentée et cliniquement distincte, le LAGC cutané primaire, survient surtout chez les personnes âgées et représente une partie du spectre cutané des syndromes lymphoprolifératifs CD30⁺. Le LAGC systémique primaire est souvent associé à une translocation chromosomique t(2;5) qui conduit à une surexpression d'ALK, une protéine normalement indétectable dans les cellules lymphoïdes.

Les patients ont généralement des adénopathies, et la tumeur peut s'étendre à la peau, aux os et au tractus gastro-intestinal.

Traitement Les patients sont généralement traités par une chimiothérapie de type CHOP, qui donne un excellent résultat chez les patients dont les tumeurs expriment ALK ; leur survie à 5 ans atteint 70 à 90 %. Le LAGC sans ALK est plus fréquent chez les patients âgés ; il répond moins bien au traitement et le temps de survie est plus court. Une transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues peut être curative pour les patients qui rechutent.

Lymphomes T périphériques, non spécifiés

Le plus grand groupe de patients atteints d'un lymphome T périphérique est défini dans la classification de l'OMS comme « lymphome T périphérique, non spécifié ». Ces patients ont un tableau clinique similaire à celui observé en cas de lymphome B agressif ; des symptômes systémiques (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids) avec dispersion extraganglionnaire sont fréquents. Le diagnostic de lymphome T périphérique nécessite l'immunophénotypage, qui démontre l'origine T des cellules tumorales.

Traitement En général, le traitement reprend les protocoles utilisés contre les lymphomes diffus à grands lymphocytes B (par exemple CHOP), même si le résultat est nettement plus médiocre. Les patients qui rechutent après une rémission complète peuvent parfois être guéris par transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

Sous-types rares de lymphome T

Le lymphome T angio-immunoblastique est caractérisé par des adénopathies généralisées, de la fièvre, une perte de poids, des éruptions cutanées et une hypergammaglobulinémie polyclonale. Les résultats du traitement sont similaires à ceux obtenus en cas de lymphome T périphérique non spécifié.

Le lymphome extraganglionnaire à lymphocytes NK/T se développe habituellement dans des sites particuliers comme le nez, le palais et le nasopharynx. L'infiltration du nez et du visage conduit au syndrome auparavant appelé « granulome mortel de la ligne médiane ». Ce trouble est rare aux États-Unis, mais il est fréquent en Asie du Sud et en Amérique latine. Le pronostic est extrêmement défavorable, bien que les patients atteints d'une forme localisée puissent parfois être guéris par un traitement associant une irradiation et une chimiothérapie agressive.

Le lymphome T hépatosplénique est caractérisé par une infiltration sinusoidale de la rate, du foie et de la moelle osseuse, ce qui entraîne une hépatosplénomégalie, des symptômes systémiques et une cytopénie. L'adénopathie est inhabituelle. Les patients sont généralement des hommes jeunes, et cette maladie peut survenir chez les receveurs d'allogreffe et dans le cadre d'un dysfonctionnement immunitaire. Le pronostic est mauvais, et la chimiothérapie ne procure que de rares rémissions.

Le lymphome T de type entéropathie est habituellement observé chez les patients souffrant d'entéropathie liée au gluten. Les patients se plaignent généralement de douleurs abdominales et de diarrhée et sont parfois victimes d'une perforation intestinale. Le traitement de la maladie coeliaque par un régime sans gluten semble réduire le risque de lymphome. Le pronostic chez ces patients souvent sous-alimentés est défavorable.

Le lymphome T sous-cutané de type panniculite se manifeste par de multiples nodules sous-cutanés ; il est souvent diagnostiqué à tort comme une panniculite. Les patients atteints de maladie disséminée peuvent avoir un syndrome caractérisé par de la fièvre, une perte de poids, une hépatosplénomégalie, une pancytopenie et la phagocytose des cellules sanguines (syndrome d'activation macrophagique). Les patients répondent parfois à la chimiothérapie combinée utilisée contre le lymphome diffus à grands lymphocytes B, à l'interféron et à la radiothérapie, mais la survie à long terme sans récurrence est rare.

Partie III : Lymphome Hodgkinien

Partie III : Lymphome Hodgkinien^{15,16}

Définition

Le lymphome de Hodgkin, anciennement appelé maladie de Hodgkin, fait partie des lymphomes à lymphocytes B. Il se caractérise par une cellule néoplasique typique, la cellule de Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS), par un type d'évolution naturelle particulier, et plus important, par une excellente réponse au traitement, la plupart des patients pouvant être guéris. Sa prise en charge, qui requiert une coopération multidisciplinaire étroite, sert de paradigme pour l'application réussie des concepts oncologiques modernes. Une chimiothérapie très efficace est la pierre angulaire du traitement. Des patients bien sélectionnés peuvent requérir en plus une radiothérapie ou, si le lymphome récidive après un premier traitement, une radiochimiothérapie à haute dose suivie d'une autogreffe de cellules souches hématologiques (HDC/HSCT). Le défi actuel pour les cliniciens qui traitent ce cancer est de guérir la maladie tout en minimisant la toxicité à long terme.

Épidémiologie

L'incidence du lymphome de Hodgkin dans le monde varie considérablement. Les taux sont les plus élevés aux États-Unis, au Canada, en Suisse et au nord de l'Europe. Ils sont intermédiaires dans le sud et l'est de l'Europe, alors qu'ils sont faibles dans l'est de l'Asie. Aucune explication claire à cette variation d'incidence n'a été trouvée. Les facteurs hypothétiques en cause pourraient différer en fonction de l'âge d'apparition et dépendre du génotype d'un virus d'Epstein-Barr (EBV) que l'on associe à l'affection. D'autres pensent que la promiscuité durant l'enfance dans un contexte socioéconomique médiocre favoriserait la transmission d'un vecteur infectieux encore inconnu. Il est possible aussi que la susceptibilité dépende de différences génétiques.

Environ 20 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année en Amérique du Nord et en Europe. L'incidence ajustée pour l'âge du lymphome de Hodgkin a légèrement diminué à raison d'environ 0,9 % par an au cours des 20 années qui ont précédé 1990, mais depuis elle s'est stabilisée et se situe maintenant à environ 2,7 pour 100 000. La mortalité annuelle ajustée pour l'âge est de 0,5 pour 100 000. Le lymphome de Hodgkin survient un peu plus souvent chez les hommes et plus fréquemment chez les Blancs que les Afro-Américains et beaucoup

moins dans les populations asiatiques. Une grande partie de la différence d'incidence entre Blancs et Noirs en Amérique du Nord peut être attribuée à une incidence plus élevée dans les classes socioéconomiques supérieures. En Amérique du Nord, le risque cumulé sur une vie de développer un lymphome de Hodgkin est d'environ 1 sur 250 à 1 sur 300.

L'incidence du lymphome de Hodgkin passe d'un niveau très bas durant l'enfance pour atteindre à l'âge adulte un plateau qui reste stable. Dans le monde occidental, on ne diagnostique qu'environ 5 % des cas chez des enfants de moins de 15 ans et 5 % chez des personnes âgées de plus de 70 ans. En revanche, la répartition selon l'âge dans le sous-continent indien est fortement décalée vers l'enfance.

Physiopathologie

La cause de la maladie de Hodgkin reste incertaine. Ce lymphome n'est pas associé à l'exposition aux rayonnements, à des produits chimiques ou à des agents biocides ; elle n'est pas plus fréquente parmi le personnel de santé ou chez sujets qui ont subi une amygdalectomie. Le principal suspect reste l'EBV, sur la base de données suggestive, mais qui ne constituent pas une preuve définitive.

Virus d'Epstein-Barr

L'EBV est un herpèsvirus dont la cible est le grand lymphocyte B. Environ 90 % de la population en général ont été infectés par l'EBV lorsqu'ils arrivent à l'âge adulte. Dans les pays en développement, ce sont habituellement les enfants qui sont infectés, alors que dans les pays développés, les adolescents sont plus souvent atteints ; dans près de 30 % de nouveaux cas, l'infection se manifeste par une mononucléose infectieuse. Les antécédents de cette maladie augmentent de trois fois la probabilité de développement d'un lymphome de Hodgkin. Des anticorps dirigés contre l'antigène de la capsid virale atteignent des niveaux plus élevés chez les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin que chez les témoins, et ces titres plus élevés apparaissent plusieurs années avant le néoplasme.

Des études d'hybridation in situ ont démontré que les cellules de HRS, dans environ 50 % des cas de lymphome de Hodgkin, contiennent de petits ARN codés par l'EBV (EBER), et dans ces cas, pratiquement toutes les cellules de HRS sont positives pour le virus. Le génome d'EBV est amplifié 50 fois ou plus dans les cellules de HRS et est monoclonal dans les

cellules HRS d'un même patient. Dans certaines populations, pratiquement tous les cas de lymphome de Hodgkin sont porteurs de l'EBV, mais dans les pays développés, jusqu'à 50 % des patients n'ont pas l'EBV dans leurs cellules de HRS. Ainsi, bien que l'EBV puisse jouer un rôle important dans le développement de la maladie de Hodgkin, cette implication n'est ni évidente ni universelle.

Facteurs génétiques

La preuve circonstancielle d'une contribution génétique à l'étiologie de la maladie de Hodgkin provient d'études montrant que la maladie de Hodgkin est presque 100 fois plus susceptible de se développer chez le jumeau monozygote d'une personne atteinte qu'entre jumeaux dizygotes. Des parents au premier degré d'une personne atteinte de la maladie ont jusqu'à un risque cinq fois plus élevé de développer le lymphome. Il est possible que des individus génétiquement prédisposés réagissent différemment à l'EBV, ce qui augmenterait le risque de développer un néoplasme lymphoïde.

Une analyse génotypique par PCR (*polymerase chain reaction*) a démontré la nature clonale des cellules de HRS, y compris des mutations identiques du gène *p53* provenant de plusieurs cellules de HRS extraites à partir d'un seul échantillon biopsique, ce qui établit sans équivoque la clonalité. La présence de réarrangements clonaux des gènes d'immunoglobulines de plusieurs cellules dans un même échantillon biopsique confirme également que les lymphocytes B sont à l'origine du néoplasme. Seuls quelques rares cas ayant un génotype de lymphocytes T ont été signalés, mais il s'agit clairement d'exceptions. La présence de mutations somatiques clonales apporte la preuve que les cellules néoplasiques dérivent du centre germinatif. Enfin, l'identification des cellules identiques avec des réarrangements des gènes d'immunoglobulines à la fois au moment du diagnostic et lors d'une rechute prouve que la clonalité des cellules B de la maladie se maintient au fil du temps.

Bien qu'elles trouvent leur origine parmi les lymphocytes B, les cellules néoplasiques du lymphome de Hodgkin sont incapables de produire des anticorps intacts, peut-être parce qu'elles ne disposent pas des facteurs de transcription nécessaires à l'activation des promoteurs d'immunoglobulines. Les cellules B qui sont incapables de synthétiser des anticorps devraient mourir d'apoptose, mais les cellules de HRS échappent à cette autodestruction. L'observation que le facteur nucléaire de transcription anti-apoptotique NFκB est activé constitutivement dans ces cellules fournit peut-être l'explication.

Dans le lymphome de Hodgkin, la cytogénétique classique ne révèle rien de particulier. Une aneuploïdie et une hyperploïdie, conformes à la nature multinucléée des cellules de HRS, sont fréquentes, mais aucune translocation consistante n'a été détectée.

Manifestations cliniques

Le lymphome de Hodgkin se manifeste habituellement par des adénopathies, généralement dans la région cervicale, axillaire ou médiastinale, et seulement dans 10 % des cas environ

dans un site sous-diaphragmatique. Bien que les ganglions périphériques atteignent rarement une grande taille, des masses médiastinales volumineuses ou, moins souvent, rétropéritonéales peuvent se développer sans grands symptômes. L'envahissement ganglionnaire en cas de lymphome de Hodgkin est généralement indolore, mais parfois le patient peut ressentir une gêne dans les sites ganglionnaires concernés immédiatement après consommation d'alcool.

Environ 25 % des patients atteints de lymphome de Hodgkin ont des symptômes généraux. Les symptômes B classiques, une perte de poids significative (> 10 % du point de référence), des sueurs nocturnes et une fièvre persistante sont les signes habituels d'une maladie généralisée ou localement étendue qui requiert un traitement systémique. Un prurit généralisé, parfois sévère, peut précéder le diagnostic de lymphome de Hodgkin de plusieurs années. Certains patients présentent des symptômes évocateurs d'une lésion de masse croissante, comme la toux ou un stridor à la suite d'une compression trachéobronchique par une maladie médiastinale ou des douleurs osseuses secondaires à une atteinte métastatique. Puisque la maladie de Hodgkin peut envahir la moelle osseuse, l'un ou l'autre patient peut souffrir d'une anémie symptomatique ou une pancytopenie peut être découverte par hasard. Des syndromes neurologiques ou endocriniens paranéoplasiques compliquant un lymphome de Hodgkin ont été rapportés, mais ils sont rares.

Diagnostic

Le diagnostic de lymphome de Hodgkin est fondé sur l'identification des cellules de HRS ou des cellules de Hodgkin (ou les deux) dans un contexte cellulaire approprié sur des coupes de tissu ganglionnaire ou provenant d'un organe extralymphatique, comme la moelle osseuse, un poumon ou un os. Une aspiration à l'aiguille fine n'est pas suffisante pour le diagnostic de la maladie de Hodgkin. Une biopsie à ciel ouvert et une coloration histochimique classique sont nécessaires au diagnostic et à l'identification sans équivoque du sous-type histologique.

Tableau 11-1 Classement des sous-types de lymphome de Hodgkin par l'Organisation mondiale de la santé

Nom du sous-type	Fréquence (%)*
Lymphome hodgkinien classique	
Sciéronodulaire	70
Riche en lymphocytes	3
À cellularité mixte	10
À déplétion lymphocytaire	1
Lymphome hodgkinien nodulaire à prédominance lymphocytaire	7
Lymphome hodgkinien non classifiable	9
* Fréquence fondée sur tous les nouveaux cas (N = 1043) observés en Colombie britannique depuis janvier 1998, date à laquelle la catégorie de lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes a été bien établie.	

L'immunohistochimie peut s'avérer utile dans les cas difficiles ou pour la distinction de sous-types particuliers comme le lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes et le lymphome nodulaire à prédominance lymphocytaire. Dans le lymphome de Hodgkin classique, les grandes cellules de HRS dispersées dans le tissu sont multinucléées ou ont un grand noyau polyploïde. On peut aussi observer des cellules mononucléées, similaires aux cellules habituelles polylobées ou multinucléées, mais dont le seul gros noyau contient un nucléole prédominant, ainsi que des cellules lacunaires, qui sont des variantes des cellules de HRS à cytoplasme abondant dont la rétraction est un artefact dû à la fixation au formol. Les rares cellules de HRS sont généralement mélangées à des lymphocytes polyclonaux, à des éosinophiles, des neutrophiles, des plasmocytes, des fibroblastes et des histiocytes. Récemment, on a montré que la présence de nombreux macrophages signifiait une résistance plus forte au traitement. Parfois, des granulomes se forment avec une contribution histiocytaire importante.

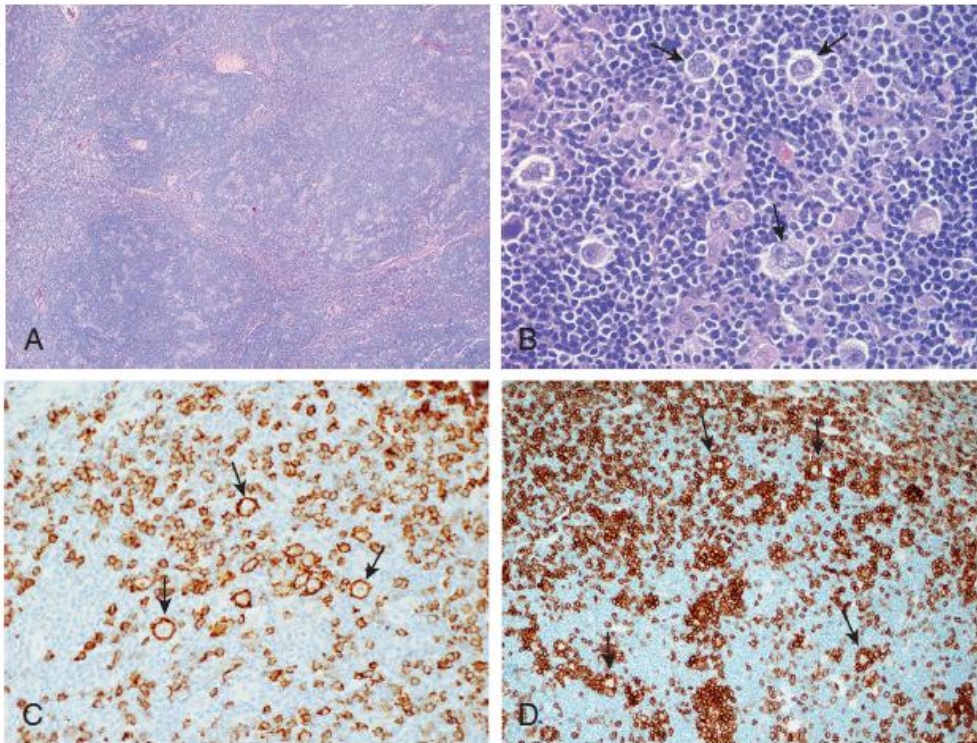


Fig. 75.1 A CASE OF NODULAR LYMPHOCYTE-PREDOMINANT HODGKIN LYMPHOMA. The lymph node architecture is effaced by multiple expansile nodules with mottled appearance (A). Within the nodules there are scattered atypical large cells (lymphocyte-predominant [LP] cells) with single folded or multilobated nucleus with distinct but relatively small nucleoli (B). The LP cells are positive for CD20 (*arrows*) with similar strong expression intensity as background small reactive B cells (C). The background infiltrate is composed of numerous programmed cell death protein 1 (PD-1)-positive T cells that frequently form rosettes (*arrows*) around the LP cells (D).

Le lymphome de Hodgkin peut généralement être classé dans l'un des cinq sous-types bien décrits. La reproductibilité des distinctions entre ces sous-types a été confirmée par la classification actuelle des néoplasmes lymphoïdes, largement acceptée, proposée par l'Organisation mondiale de la Santé. Avec l'ajout de la nouvelle catégorie de lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes, ce système récent de classification permet l'identification fiable du lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire comme entité distincte. Le sous-type le plus courant est le nodulaire sclérosant, qui présente des bandes caractéristiques de sclérose entourant des nodules composés des cellules typiques de HRS mélangées habituellement à d'autres cellules réactives et inflammatoires.

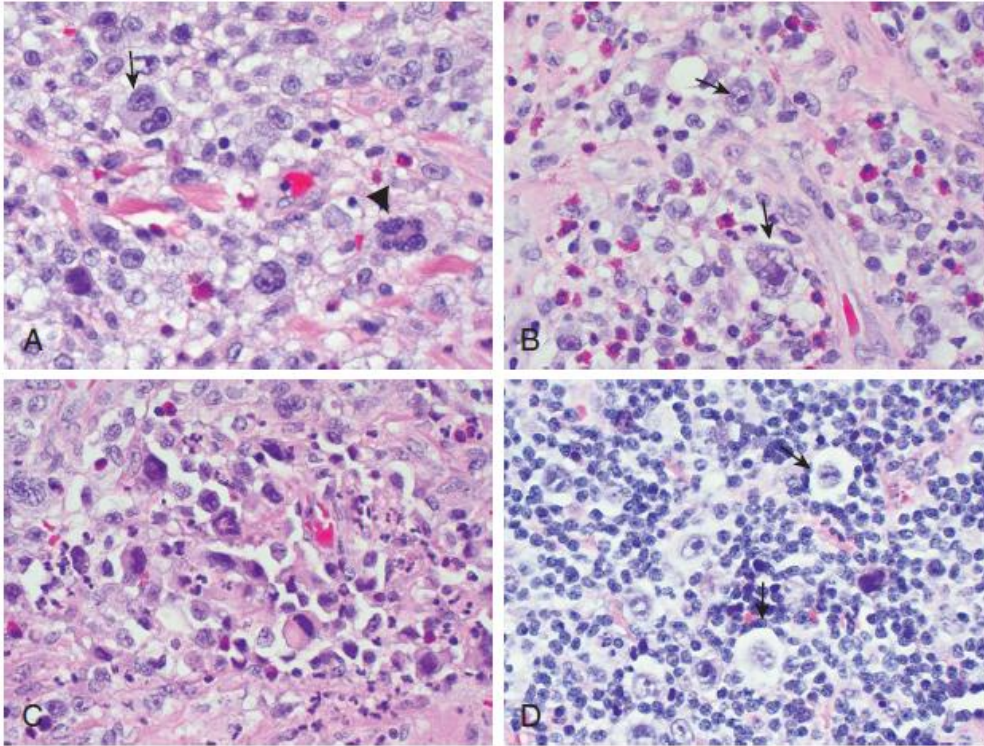


Fig. 75.2 MORPHOLOGIC VARIATIONS OF REED-STERNBERG (RS) CELLS IN CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA (cHL). The diagnostic RS cells (A) are large binucleated (*arrow*) or multinucleated cells (*arrowhead*) with distinct nuclear membrane, prominent nucleolus in each nuclear lobe, and abundant amphophilic cytoplasm. Hodgkin cells are mononuclear variants of RS cells with similar cytonuclear features (B); numerous eosinophils and granulocytes are noted in the background. Mummified cells are degenerated RS and Hodgkin cells with pyknotic nuclei and condensed cytoplasm (C). Lacunar cells, characteristic of nodular sclerosing cHL, have abundant pale cytoplasm which frequently retracts in formalin fixed tissue (D).

L'immunophénotype des cellules néoplasiques dans la maladie de Hodgkin permet l'identification de sous-types particuliers. Typiquement, les cellules de HRS sont porteuses de CD30 (80 à 100 % des cas), de CD15 (75 à 85 % des cas) et de BSAP (*B-cell-specific activating protein*), le produit du gène *PAX5* (> 90 % des cas). Souvent, pourtant, seule une minorité de cellules malignes sont positives pour les marqueurs CD15 et BSAP. CD20, un marqueur généralement fiable de la lignée lymphocytaire B, est positif dans 40 % des cas de lymphome de Hodgkin classique, mais en général seulement dans une minorité de cellules, et la coloration peut être faible. En revanche, le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire est presque toujours fortement positif pour CD20 et pour les marqueurs spécialisés des lymphocytes B, CD79a et CD45, mais il est négatif pour CD30 et CD15. Enfin, le lymphome à grandes cellules anaplasiques est négatif pour CD15, CD20, CD79a, mais souvent positif pour ALK (*anaplastic lymphoma kinase*).

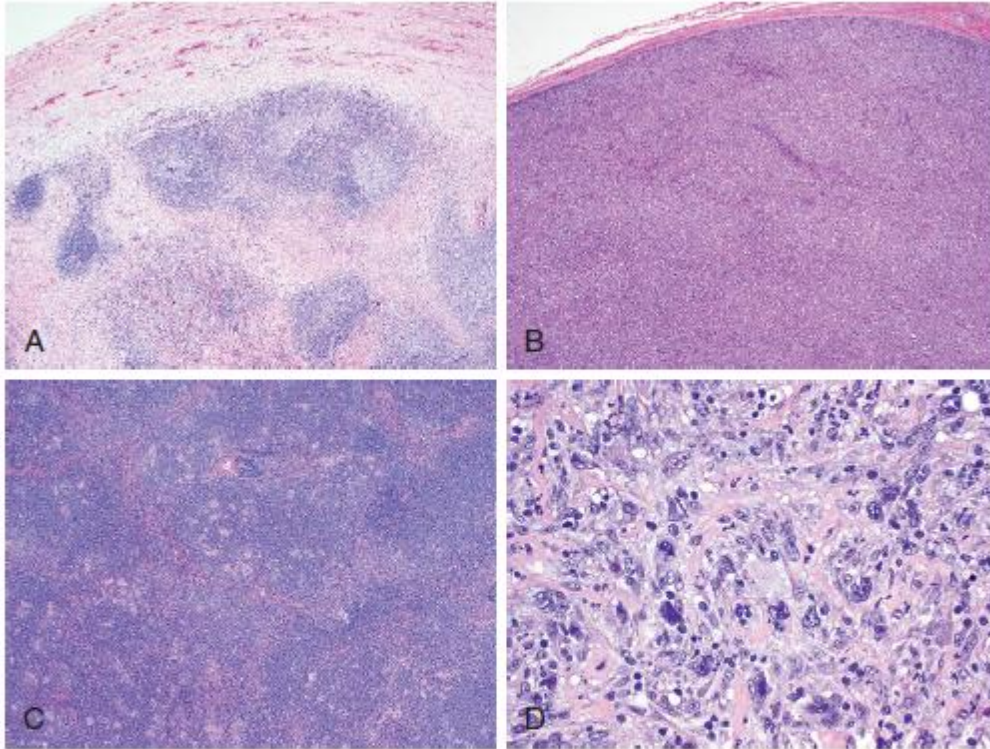


Fig. 75.3 HISTOLOGIC PATTERNS OF CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA (cHL) SUBTYPES. Nodular sclerosis cHL characteristically shows multinodular pattern on low magnification, where the nodules are surrounded by broad collagenous bands. The nodal capsule is markedly sclerotic (A). In mixed cellularity cHL, the lymph node architecture is diffusely obliterated by the neoplastic infiltrate. The nodal capsule is not sclerotic and there are no collagenous bands of fibrosis (B). A case of lymphocyte-rich cHL where the affected lymph node is obliterated by multiple expansile nodules, with strikingly similar morphologic appearance to nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma (C). A case of lymphocyte-depleted cHL with presence of numerous pleomorphic/anaplastic appearing Reed-Sternberg (RS) cells (D).

Diagnostic différentiel

Selon le site d'origine et les symptômes associés, le diagnostic différentiel de la maladie de Hodgkin doit pouvoir distinguer le lymphome de Hodgkin d'un lymphome non hodgkinien, de tumeurs des cellules germinales, d'un thymome, de la sarcoïdose et de la tuberculose. Cependant, le diagnostic spécifique est posé facilement par un hématopathologiste expérimenté auquel une biopsie sera confiée. Un tel prélèvement au début de la prise en charge d'un patient porteur d'adénopathies, en particulier médiastinales, permet souvent de gagner du temps, d'éviter les examens inutiles et de poser un diagnostic précoce.

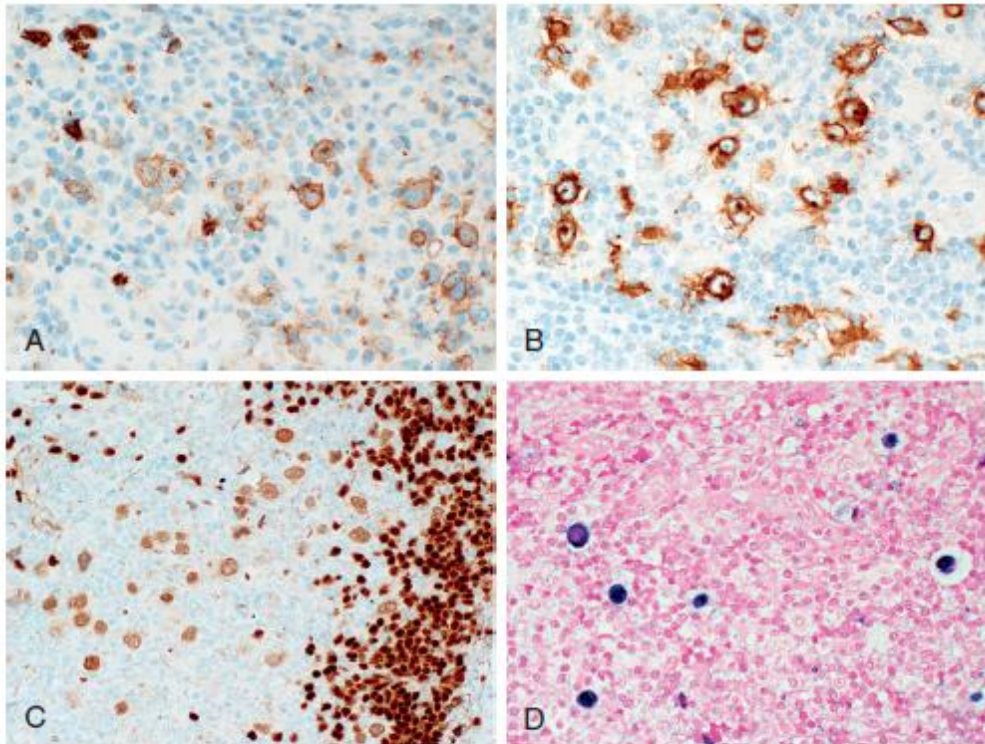


Fig. 75.4 IMMUNOPHENOTYPIC PROFILE OF REED-STERNBERG (RS) CELLS IN CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA. The RS cells and variants are positive for CD15 (A) and CD30 (B), with characteristic membranous staining and Golgi accentuation. These cells are positive for PAX-5, but with weaker intensity in comparison to background small reactive B cells (C). The RS cells are positive for Epstein-Barr virus (EBV) as demonstrated by in situ hybridization for EBV-encoded RNA/EBV-encoded RNA (EBER) (D).

Avec la tomodensitométrie (TDM) et des procédés biopsiques adéquats donnant accès à des ganglions hypertrophiques thoraciques ou abdominaux, le diagnostic de lymphome de Hodgkin s'avère rarement difficile. L'immunophénotypage permet de distinguer la maladie de Hodgkin d'autres maladies. Par exemple, le lymphome à cellules B riche en cellules T se distingue d'un lymphome de Hodgkin classique en étant CD30 et CD15 négatif, mais positif pour CD20 et CD45. Cependant, il peut ressembler au lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire parce que les affections sont négatives pour CD30 et CD15, mais positives pour CD45. Pour les distinguer, il faut alors se concentrer sur l'aspect histologique des cellules néoplasiques. En fait, la combinaison de l'immunohistopathologie pratiquée par un hématopathologiste compétent et de l'examen clinique a pratiquement éliminé les difficultés du diagnostic différentiel. Les problèmes surviennent surtout lorsque l'on ne dispose pour le diagnostic que de prélèvements incorrects ou mal préparés.

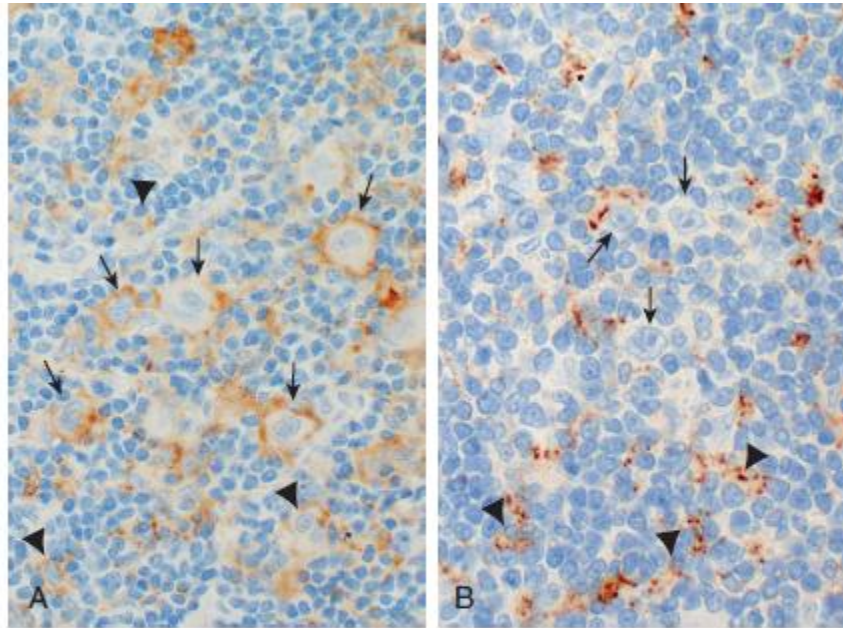


Fig. 75.5 IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF PDL-1 EXPRESSION IN CLASSIC HODGKIN LYMPHOMA (cHL) AND NODULAR LYMPHOCYTE-PREDOMINANT HODGKIN LYMPHOMA (NLPHL). (A) A case of nodular sclerosis cHL showing distinct membranous expression for PDL-1 by Reed-Sternberg (RS) cells (*arrows*). PDL-1 also highlights cell processes of tumor-infiltrating histiocytes (*arrowheads*) with granular staining pattern. (B) A case of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma showing lymphocyte predominant (LP) cells (*arrows*) are negative for PDL-1, whereas the background tumor-infiltrating histiocytes (*arrowheads*) are highlighted by PDL-1 with granular pattern of staining by their cell processes.

Stadification

Examen clinique

Compte tenu de sa tendance à se propager de manière ordonnée, le plus souvent à partir des ganglions lymphatiques impliqués initialement, le stade de la maladie de Hodgkin peut être défini par une simple imagerie et les tests de laboratoire habituels. L'évaluation doit commencer par une anamnèse complète à la recherche de signes de localisation, tels que des douleurs osseuses, ou de symptômes généraux comme fièvre, perte de poids ou sueurs nocturnes. Les antécédents peuvent aussi révéler des comorbidités dont on devra tenir compte dans la programmation thérapeutique. L'examen physique peut repérer les adénopathies ou une organomégalie.

Tests de laboratoire

Les tests de laboratoire doivent comprendre une numération des cellules sanguines, une vitesse de sédimentation, une évaluation des fonctions hépatique et rénale, un dosage de l'albumine sérique, une électrophorèse des protéines sériques et les tests sérologiques de l'hépatite B. En cas d'anomalies des enzymes hépatiques, il faut rechercher une éventuelle hépatite C et, si les antécédents indiquent un risque accru ou si les sites de la maladie sont

inhabituels, on recherchera les anticorps contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH). Une ponction ou une biopsie médullaire n'est utile que pour une minorité de patients atteints de symptômes généraux (symptômes B) ou ceux dont le nombre de cellules sanguines est inférieur à la norme au moment du diagnostic.

Imagerie

Les techniques d'imagerie permettant d'évaluer le lymphome de Hodgkin continuent à progresser. Tous les patients doivent subir une tomodensitométrie (TDM) avec produit de contraste du thorax, de l'abdomen et du bassin avec des coupes de 1 cm ou moins. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est parfois utile lorsque le degré d'invasion dans les os ou les tissus mous doit être déterminé avec précision ou pour un patient chez qui un agent de contraste intraveineux est absolument contre-indiqué.

Tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (TEP) est plus sensible et spécifique que la TDM ou la scintigraphie au gallium à la fois pour la stadification et l'évaluation des masses résiduelles après traitement. Cependant, il n'est pas prouvé que l'ajout de la TEP aux tests habituels d'imagerie en vue de la stadification d'un lymphome de Hodgkin améliorera effectivement les résultats et l'on ignore encore si la TEP sera amenée à remplacer les autres procédés. Actuellement, la plus grande utilité de la TEP semble être l'évaluation des masses résiduelles pendant ou après le traitement prévu en sorte que la minorité de patients qui devrait recevoir une thérapie modifiée ou complémentaire, en particulier la radiothérapie, puisse être identifiée.

Tableau 11-2 Tests requis pour la stadification du lymphome hodgkinien

Anamnèse complète à la recherche de symptômes B (fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes) ou d'autres symptômes suggestifs d'une maladie avancée	
Examen physique à la recherche d'adénopathies ou d'une organomégalie	
Hémogramme	
Créatinine sérique, phosphatase alcaline, lactate déshydrogénase, bilirubine, électrophorèse des protéines et taux d'albumine sérique	
Radiographies thoraciques, face et profil	
Tomodensitométrie du cou, du thorax, de l'abdomen et du bassin	
Certains tests ne sont requis que pour des manifestations spécifiques	
Manifestations ou stades de l'affection	Test
Symptômes B ou nombre de GB < $4,0 \times 10^9/l$, Hb < 120 g/l (femmes) ou 130 g/l (hommes) ou plaquettes < $125 \times 10^9/l$	Ponction et biopsie de la moelle osseuse
Stade IA ou IIA avec ganglions cervicaux supérieurs (suprahyoïdiens)	Examens ORL
GB = globules blancs; Hb = hémoglobine; ORL = otorhinolaryngologie.	

Systeme de stadification

Le système de stadification d'Ann Arbor avec la modification Cotswold classe les patients en quatre stades. Les trois premiers indiquent l'étendue de la maladie ganglionnaire : stade I, une seule zone nodale ; stade II, deux ou plusieurs zones nodales mais toujours d'un seul côté du diaphragme ; stade III, maladie nodale s'étendant des deux côtés du diaphragme. Dans ce système, la rate et le tissu lymphoïde formant l'anneau de Waldeyer comptent, chacun, pour un site nodal. Le stade IV est réservé à une maladie extranodale, c'est-à-dire, en pratique, une atteinte médullaire, pulmonaire, osseuse ou hépatique. Un lymphome de Hodgkin dans tout autre site extranodal devrait faire douter du diagnostic ou inciter à rechercher une infection par le VIH.

Une maladie est dite massive lorsque le plus grand diamètre de la tumeur dépasse 10 cm ou, en cas de masse médiastinale, lorsque son diamètre transversal excède un tiers du plus grand diamètre transversal transthoracique. La TDM a rendu obsolète le recours au rapport de la masse médiastinale, et l'on fait mieux de réserver l'adjectif *massive* à une tumeur dont le diamètre le plus grand dépasse 10 cm.

Une lésion dite E désigne une expansion extranodale du lymphome de Hodgkin limitée à un champ pouvant raisonnablement être irradié. Après la stadification, les patients sont répartis en deux groupes, selon qu'ils présentent ou non des symptômes B (fièvre, sueurs nocturnes, perte de poids).

Tableau 11-3 Système de stadification du lymphome de Hodgkin d'Ann Arbor modifié

Stade	Extension de la maladie
I	Un seul foyer ganglionnaire (I) ou extralymphatique (I _e)
II	Deux ou plusieurs régions ganglionnaires du même côté du diaphragme (II), ou une extension locale extralymphatique en plus d'une ou de plusieurs régions ganglionnaires, du même côté du diaphragme (II _e)
III	Régions ganglionnaires des deux côtés du diaphragme (III); peuvent être accompagnées d'une extension extralymphatique locale (III _e)
IV	Atteinte diffuse d'un ou de plusieurs organes ou de sites extralymphatiques
A	Pas de symptômes « B »
B	Présence d'au moins un des symptômes suivants :
	Amaigrissement inexpliqué > 10 % durant les 6 mois précédant la stadification
	Fievre récurrente inexpliquée > 38 °C
	Sueurs nocturnes récurrentes

Traitement

Au cours des 60 dernières années, le lymphome de Hodgkin, qui était presque systématiquement mortel, a été transformé en une maladie généralement guérissable. Ce succès remarquable a créé un paradigme sur lequel repose en grande partie la thérapie oncologique moderne. Les principes qui sous-tendent les modalités du traitement combiné et de la polychimiothérapie, les piliers du traitement actuel bénéfique de nombreuses tumeurs malignes, ont d'abord démontré leur efficacité sur le lymphome de Hodgkin. L'implication essentielle d'une équipe multidisciplinaire, comprenant des anatomopathologistes, des spécialistes de l'imagerie diagnostique, des oncologues médicaux et des radiothérapeutes, des infirmières ainsi que du personnel de soutien, a servi de modèle pour tous les cancers. La nécessité de trouver un équilibre entre l'intensité, donc la toxicité, du traitement initial et le risque de complications tardives pénibles, parfois mortelles, a fait prendre conscience de l'importance des perspectives à long terme.

D'un point de vue thérapeutique pratique, on distingue les patients au stade III ou IV, atteints d'une tumeur massive ou de symptômes B, dont la maladie est dite avancée, des patients qui ne présentent pas ces caractéristiques et dont la maladie est dite limitée. En Europe, les patients atteints de maladie limitée sont classés en plus selon les résultats favorables ou défavorables, mais les taux de guérison pour tous les patients au stade IA ou IIA, sans tumeur massive (maladie limitée), dépassent 90 à 95 %. Cependant, pour les patients atteints d'une maladie avancée, des indicateurs indépendants de la progression doivent être pris en compte : sexe, âge, stade, taux d'hémoglobine, nombre de globules blancs, nombre de lymphocytes et taux d'albumine sérique. Sur la base de résultats obtenus dans les années 1980, 80 % des patients avec moins de quatre facteurs ont eu une survie sans progression de 70 %, mais pour les 20 % qui avaient quatre facteurs ou plus, le taux de survie sans progression est tombé à moins de 50 %. Cependant, les doses administrées faisant l'objet de plus d'attention, des résultats plus récents indiquent que les survies dans ces deux groupes atteignent respectivement 80 % et 60 %. Un plan simple de traitement pour 90 % des patients chez qui la maladie de Hodgkin est diagnostiquée entre l'âge de 16 et 70 ans peut être fondé sur le stade clinique, la présence de symptômes B et la taille de la plus grande masse tumorale.

Traitement d'un lymphome de Hodgkin à un stade limité : Plus de 95 % du tiers des patients chez qui le lymphome de Hodgkin a été diagnostiqué à un stade limité peuvent être guéris quels que soient le site de développement, la présence de la maladie au-dessus ou en dessous du diaphragme ou le sous-type histologique. Le défi est d'atteindre cet objectif avec un traitement dont la toxicité et le coût sont aussi faibles que possible.

Deux cures de chimiothérapie ABVD (adriamycine [doxorubicine], bléomycine, vinblastine et dacarbazine) suivies d'irradiation des champs impliqués guérissent près de 95 % des patients atteints d'une maladie limitée et éliminent presque complètement le risque de stérilité, de ménopause prématurée et de leucémie, et minimisent la toxicité cardiopulmonaire. En cas de lymphome de Hodgkin à un stade limité, la chimiothérapie sous forme de traitement combiné élimine la maladie subclinique et permet l'application d'une irradiation moins étendue. Toutefois, les maladies cardiovasculaires et les tumeurs secondaires, étroitement liées à l'irradiation, sont responsables en grande partie de la mortalité à long terme des patients atteints d'un lymphome de Hodgkin à un stade limité. Dans un essai randomisé qui a comparé quatre à six cures de chimiothérapie ABVD seule à l'irradiation soit seule, soit associée à deux cures de chimiothérapie ABVD, l'utilisation de la chimiothérapie seule s'est avérée donner des résultats équivalents à ceux obtenus par irradiation en termes de survie sans complications et de survie globale, bien que le traitement par irradiation ait amélioré légèrement la survie sans progression. Un suivi plus long sera nécessaire pour vérifier si l'objectif de réduction des complications cardiovasculaires et des cancers secondaires a été atteint. Cette étude suggère que plus de 90 % des patients atteints de lymphome de Hodgkin à un stade limité peuvent être traités par quatre à six cures d'ABVD seules ; pour la minorité dont le lymphome n'a pas régressé complètement après deux cures, la TEP étant probablement le meilleur moyen de le savoir, une irradiation complémentaire pourrait être optimale.

Traitement du lymphome de Hodgkin à un stade avancé Dans le lymphome de Hodgkin à un stade avancé (stades IIIA, IIIB, IVA et IVB), ABVD et MOPP (méchloréthamine, Oncovin® [vincristine], procarbazine et prednisone)/ABVD sont supérieurs à MOPP seul en termes de survie sans progression. Aujourd'hui, ABVD est le traitement le plus largement utilisé en cas de stade avancé. L'ajout de radiothérapie améliore significativement la survie sans progression à 10 ans, mais il n'améliore pas la survie globale, car il provoque beaucoup plus de décès non liés au lymphome. Même l'ajout de la radiothérapie quand la rémission est complète après chimiothérapie n'a aucun impact significatif. Les effets néfastes à long terme de la radiothérapie et son incapacité d'améliorer la survie globale semblent l'emporter sur les avantages pour le patient habituel dont la maladie est à un stade avancé. Puisque la TEP peut faire la distinction entre la fibrose résiduelle persistante et le lymphome, elle fournit le moyen de sélectionner les patients qui pourraient bénéficier d'une radiothérapie localisée.

Des protocoles récemment élaborés pour les patients atteints de lymphome de Hodgkin avancé sont le Stanford V (doxorubicine, vinblastine, méchloréthamine, étoposide,

vincristine, bléomycine et prednisone) et BEACOPP intensifié (bléomycine, étoposide, doxorubicine, cyclophosphamide, vincristine, prednisone et procarbazine). Comme décrit à l'origine, les deux incluent une irradiation après la chimiothérapie des sites de masse tumorale initiale ou résiduelle (≥ 5 cm). Bien que les résultats initiaux aient semblé très prometteurs, des résultats récents indiquent que le protocole de Stanford V n'est pas plus efficace que l'ABVD standard. Lors d'un suivi sur une durée médiane de 6,9 ans, la survie globale et sans progression s'est avérée meilleure avec le protocole BEACOPP combiné avec la radiothérapie qu'avec le protocole COPP/ABVD avec radiothérapie, en dépit d'un taux plus élevé de toxicité hématologique et de stérilité.

En face d'un lymphome de Hodgkin à un stade avancé, on doit tenir compte du fait qu'environ 50 % des patients qui ne sont pas guéris par une première chimiothérapie peuvent être traités efficacement par chimiothérapie à haute dose et/ou irradiation suivie d'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CHD/ACSH). Ainsi, pour les 80 % de patients avec zéro à trois facteurs pronostiques défavorables à la présentation, qui ont 75 % de chances de guérison avec une première chimiothérapie, la prise en charge la plus courante est de commencer par le protocole ABVD. Pour les 20 % de ces patients à faible risque chez qui un lymphome progressif se développe malgré un premier traitement primaire, il faut proposer une CHD/ACSH. Une telle stratégie restreint les applications d'un traitement intensif, de toxicité et de coût élevés, à une minorité de patients dont la maladie l'exige. En revanche, pour les 20 % des patients atteints d'une maladie à risque élevé qui ont quatre ou plusieurs facteurs défavorables et seulement une probabilité de 60 % de guérison avec une première chimiothérapie, un traitement initial plus intense avec le protocole BEACOPP est raisonnable.

Traitement du lymphome de Hodgkin réfractaire ou récidivant La CHD/ACSH est devenue le traitement établi pour la plupart des patients dont le lymphome de Hodgkin persiste ou réapparaît, malgré une première chimiothérapie. Toutefois, la mortalité liée au traitement, la forte toxicité et le coût élevé obligent à réserver cette thérapie aux patients chez qui elle augmente nettement les chances de guérison par rapport aux autres traitements ; il s'agit de patients dont la maladie progresse pendant, ou dans les 3 mois suivant, une polychimiothérapie initiale (lymphome de Hodgkin réfractaire) et de ceux qui récidivent plus de 3 mois après la polychimiothérapie (rechute du lymphome de Hodgkin). Pour les lymphomes en rechute, la controverse demeure, cependant, pour deux sous-groupes : les patients qui rechutent uniquement dans les ganglions lymphatiques impliqués à l'origine, mais non irradiés et sans symptômes B ou extension extranodale, qui peuvent atteindre un taux de guérison de 40 à 50 % après irradiation d'un large champ ; et les patients qui rechutent

sans symptômes B plus de 1 an après la fin de la première chimiothérapie, qui peuvent atteindre jusqu'à un taux de guérison de 30 à 40 % grâce à une chimiothérapie supplémentaire avec ou sans irradiation. Toutefois, même dans ces deux sous-groupes, une survie à 10 ans sans maladie peut être obtenue dans jusqu'à 80 % des cas après CHD/ACSH. Ainsi, les données suggèrent que le traitement standard pour les patients atteints d'un lymphome de Hodgkin progressif après une chimiothérapie primaire pour un stade avancé devrait être une CHD/ACSH quelles que soient les caractéristiques de la rechute.

La CHD/ACSH devrait être réservée aux patients qui ont un lymphome progressif après une première chimiothérapie, car les essais randomisés de CHD/ACSH pour des patients en rémission complète ou partielle après une première chimiothérapie pour un lymphome de Hodgkin avancé ne montrent pas d'amélioration des résultats.

Traitement des complications

Suivi et complications tardives du traitement La plupart des adultes atteints d'un lymphome de Hodgkin guérissent et ne souffrent à long terme que de peu d'effets toxiques liés au traitement. Toutefois, le risque d'effets tardifs, certains étant prévisibles alors que d'autres, plus rares, le sont moins, justifient un suivi attentif, mais non envahissant, et des interventions sélectives. À la fin du traitement, les sites initiaux du lymphome doivent être réexaminés de manière approfondie afin que les mesures de base post-traitement puissent être assurées. Les patients doivent être suivis par un spécialiste compétent en thérapie du lymphome, de préférence tous les 3 mois pendant 2 ans, puis tous les 6 mois pendant 3 ans, ensuite chaque année. Les patients doivent être fortement encouragés à s'abstenir de fumer, à se soumettre régulièrement à des examens soigneux des seins et de la peau et à se faire vacciner contre la grippe chaque année, contre le pneumocoque au moment du diagnostic et 5 ans après le traitement, et contre la diphtérie et le tétanos tous les 10 ans. Les patients qui ont subi une radiothérapie de la tête ou du cou doivent suivre un programme strict de prophylaxie dentaire en raison des effets délétères d'une diminution de la sécrétion de salive ; il faut également doser la thyroïdostimuline (TSH) chaque année en raison d'un risque de 50 % d'hypothyroïdie.

Directions futures

Les profils d'expression polygénique et l'identification des polymorphismes génétiques associés à des tumeurs malignes spécifiques devraient permettre une meilleure compréhension de la genèse moléculaire des lymphomes de Hodgkin et non hodgkiniens. Des agents thérapeutiques qui visent plus spécifiquement les cellules malignes de Hodgkin-Reed-

Sternberg, par exemple un anticorps dirigé contre l'antigène CD30 et couplé à une toxine cellulaire, pourraient améliorer les résultats thérapeutiques.

Partie IV :
Dyscrasies
plasmocytaires

Partie IV : Dyscrasies plasmocytaires^{17,18}

Introduction

Les dyscrasies plasmocytaires sont des maladies néoplasiques, ou potentiellement néoplasiques, liées à la prolifération clonale de plasmocytes sécrétant d'immunoglobulines. Elles se caractérisent par la sécrétion de protéines immunologiquement homogènes (monoclonales) qui apparaissent en électrophorèse sous la forme de bandes discrètes correspondant à des immunoglobulines intactes ou incomplètes. Ces immunoglobulines monoclonales sont appelées communément protéines M, protéines myélomateuses ou paraprotéines.

Tableau 12-1 Troubles prolifératifs des plasmocytes

I.	Gammopathies monoclonales précancéreuses
A.	Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)
B.	GMSI associée à une leucémie lymphoïde chronique ainsi qu'à un lymphome non hodgkinien
C.	Gammopathies biclonales et triclonaux de signification indéterminée
D.	Protéinurie Bence-Jones idiopathique et GMSI à chaînes légères
E.	Myélome multiple indolent
II.	Gammopathies monoclonales malignes
A.	Myélome multiple et néoplasies apparentées (IgG, IgA, IgD, IgE et chaînes légères libres)
1.	Myélome multiple symptomatique
2.	Leucémie à plasmocytes
3.	Myélome ostéosclérotique (y compris le syndrome POEMS)
4.	Plasmocytome solitaire de l'os
5.	Plasmocytome extramédullaire solitaire
B.	Macroglobulinémie de Waldenström (IgM)
III.	Maladies des chaînes lourdes (MCL)
A.	MCL- γ
B.	MCL- α
C.	MCL- μ
IV.	Cryoglobulinémie (types I, II et III)
V.	Amylose à chaînes légères d'immunoglobulines

Ig = immunoglobulines; POEMS = polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine M et lésions cutanées (skin).

Les syndromes associés aux dyscrasies plasmocytaires et aux protéines monoclonales comprennent la gammopathie monoclonale de signification indéterminée, le myélome multiple, la maladie de Waldenström, la cryoglobulinémie et l'amylose primaire. Parfois, les complexes hémoglobine-haptoglobine, conséquences d'une hémolyse, une forte augmentation de la transferrine en cas d'anémie ferriprive ou une augmentation du taux de fibrinogène, peuvent simuler, à l'électrophorèse du sérum, une immunoglobuline monoclonale.

Immunoglobulines sériques

Les immunoglobulines sont constituées de deux chaînes lourdes (H [*heavy*]) de même classe et sous-classe et de deux chaînes légères (L) de même type. Les chaînes lourdes sont désignées par des lettres grecques : γ pour les immunoglobulines G (IgG), α pour les immunoglobulines A (IgA), μ pour les immunoglobulines M (IgM), δ pour les immunoglobulines D (IgD), et ϵ pour les immunoglobulines E (IgE). Les types de chaînes légères sont kappa (κ) et lambda (λ). Sur la base des séquences d'acides aminés, on distingue, dans les chaînes lourdes et légères, des régions « constantes » et « variables ». Chaque classe d'immunoglobuline est définie par une série de déterminants antigéniques (ou épitopes) dans les régions constantes des chaînes lourdes (γ , α , μ , δ et ϵ) et les deux grands types de chaînes légères (κ et λ). Les séquences d'acides aminés dans les régions variables de la molécule d'immunoglobuline correspondent aux sites de liaison de l'anticorps à l'antigène.

Dans la majorité des dyscrasies clonales plasmocytaires, des molécules d'immunoglobulines intactes sont sécrétées sous forme de protéines monoclonales (M). Chez certains patients, cependant, l'expression de la chaîne lourde est complètement abolie, et seules les chaînes légères monoclonales (protéines de Bence-Jones) sont sécrétées. Moins souvent encore, les chaînes lourdes seules sont sécrétées ; on parle alors de maladie des chaînes lourdes (MCL). De rares patients atteints de myélome multiple sécrètent des immunoglobulines non identifiables (myélome non sécrétant).

Identification des protéines monoclonales

L'électrophorèse des protéines du sérum et de l'urine détecte une protéine M sous forme d'un pic étroit (comme un clocher) en densitométrie ou comme une bande discrète et dense en gel d'agarose. L'électrophorèse permet également la quantification des protéines M. Les chaînes légères monoclonales (protéïnémie de Bence-Jones) sont rarement détectables en électrophorèse sérique, mais sont facilement détectées par électrophorèse de l'urine, qui doit être recueillie durant 24 heures.

Quand un pic ou une bande a été détecté à l'électrophorèse, une immunofixation du sérum et de l'urine est réalisée pour l'identification de la classe de chaîne lourde et du type de chaîne légère de la protéine M. L'immunofixation est également un test plus sensible que l'électrophorèse, et devrait toujours être effectuée en conjonction avec l'électrophorèse lorsqu'un myélome ou des maladies connexes sont suspectées ; elle permet, en effet, la détection de petites protéines M difficilement repérables par électrophorèse. C'est particulièrement important en cas de myélome peu sécrétant, d'amylose primaire, de plasmocytome

solitaire ainsi qu'après un traitement réussi de myélome multiple ou de macroglobulinémie. Dans ces cas, une petite protéine M peut être dissimulée dans les zones β ou γ normales de l'électrophorèse en gel et peut échapper au regard. Chez 5 % des patients, la gammopathie est biclonale, c'est-à-dire qu'une protéine M supplémentaire d'une classe d'immunoglobuline différente est présente.

Chez certains patients, la protéine M est spécifique d'un antigène. Les exemples comprennent l'actine, le dextran, la streptolysine O, des antigènes nucléaires, la riboflavine, le facteur de von Willebrand, la thyroglobuline, l'insuline, l'ADN double brin et des apolipoprotéines. La fixation du calcium par une protéine M peut produire une hypercalcémie sans conséquences symptomatiques ou pathologiques. On a également trouvé des protéines M qui lient des ions de cuivre ou de phosphate.

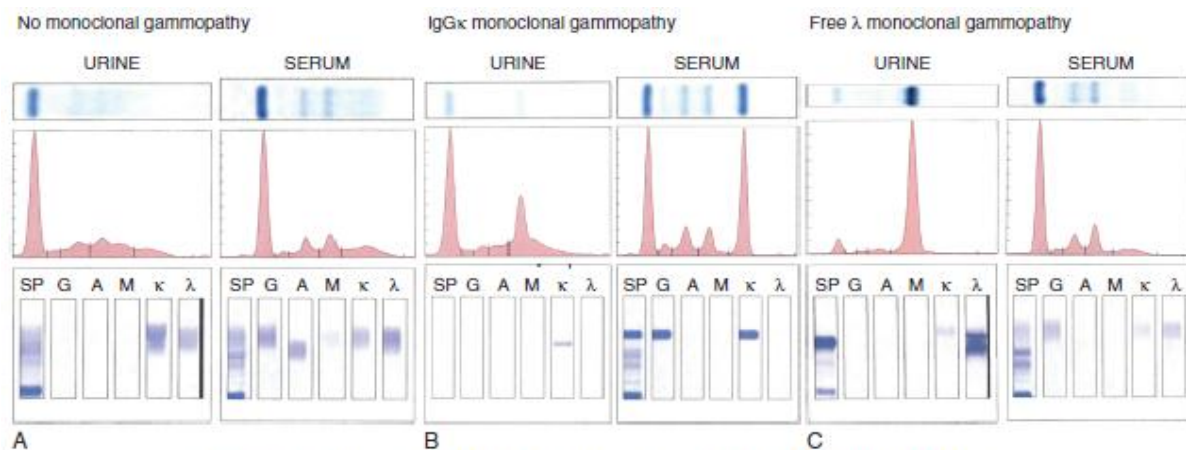


Fig. 86.5 REPRESENTATIVE PATTERNS OF SERUM ELECTROPHORESIS AND IMMUNOFIXATION. In each figure, the *upper panels* represent immunofixation patterns, the *middle panels* are the densitometric tracings of the gels, and the *lower panels* are agarose gels of urine sample (*left*) and serum (*right*). (A) Normal pattern of serum and urine protein on electrophoresis. Because there are many different immunoglobulins in the serum, their differing mobilities in an electric field produce a broad peak. (B) In monoclonal gammopathies, the predominance of a product of a single cell produces a sharp peak. The immunofixation identifies the type of immunoglobulin, such as κ light chain in urine and IgG κ in serum. (C) In patients with light chain-only disease, a clonal band is observed only in urine, with no clear peak in serum, such as γ light chain in urine with no distinct immunofixation positivity in serum. (Courtesy Dr. Neal I. Lindeman; used with permission.)

Les protéines monoclonales doivent être distinguées d'un excès d'immunoglobulines polyclonales (présence, généralement limitée à la région γ , d'une ou de plusieurs classes de chaînes lourdes et des deux types de chaînes légères, κ et λ), qui produisent un pic de base large ou une bande large. De tels tracés électrophorétiques s'observent en cas d'infection ou d'inflammation chronique. Détection des chaînes légères libres dans le sérum Il est possible de doser dans le sérum des chaînes légères, κ et λ , dites « libres », c'est-à-dire ne faisant pas partie d'une immunoglobuline intacte. Un rapport anormal κ/λ (normes, 0,26 à 1,65) indique un excès d'un type de chaîne légère par rapport à l'autre, ce qui signifie une augmentation monoclonale de la chaîne correspondante. Le dosage des chaînes légères libres est plus

sensible que l'électrophorèse ou l'immunofixation pour la détection des chaînes légères libres monoclonales et est utile pour le diagnostic des dyscrasies plasmocytaires et dans la stratification du risque.

Tableau 12-2 Critères diagnostiques des dyscrasies plasmocytaires

Dyscrasie	Définition de la maladie
Gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI)	Trois critères doivent être respectés : 1. Protéine monoclonale sérique (IgG, IgA ou IgM) < 3 g/dl 2. Plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse < 10 % 3. Absence de troubles attribuables à une prolifération plasmocytaire anormale, comme hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie et lésions osseuses (ou, dans le cas de GMSI à IgM, absence d'anémie, de symptômes généraux, d'hyperviscosité, d'adénopathie ou d'hépatosplénomégalie)
Myélome multiple indolent (également appelé <i>myélome multiple asymptomatique</i>)	Deux critères doivent être respectés : 1. Protéine sérique monoclonale (IgG ou IgA) \geq 3 g/dl et/ou \geq 10 % de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse 2. Absence de troubles attribuables à une prolifération plasmocytaire anormale, comme lésions osseuses lytiques, anémie, hypercalcémie ou insuffisance rénale
Myélome multiple	Trois critères doivent être respectés, sauf indication contraire : 1. Plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse \geq 10 % 2. Présence d'une protéine monoclonale sérique et/ou urinaire (sauf chez les patients atteints d'un vrai myélome multiple non sécrétant) 3. Troubles attribuables à la maladie proliférative plasmocytaire sous-jacente, en particulier hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses
Macroglobulinémie de Waldenström	Deux critères doivent être respectés : 1. Gammopathie monoclonale IgM (indépendamment de la taille de la protéine M) 2. Infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle osseuse > 10 % (généralement intertrabéculaire) par de petits lymphocytes d'aspect plasmacytoïde ou plasmocytaire et un immunophénotype caractéristique (IgM de surface, CD5 ⁺ , CD10 ⁻ , CD19 ⁺ , CD20 ⁺ , CD23 ⁻) qui exclut de manière satisfaisante les autres syndromes lymphoprolifératifs, notamment la leucémie lymphoïde chronique et le lymphome à cellules du manteau
Macroglobulinémie de Waldenström indolente (aussi appelée <i>maladie de Waldenström latente ou asymptomatique</i>)	1. Protéine sérique monoclonale IgM \geq 3 g/dl et/ou infiltration lymphoplasmocytaire de la moelle \geq 10 % 2. Aucun trouble attribuable à une maladie lymphoplasmocytaire proliférative comme : anémie, symptômes généraux, hyperviscosité, adénopathies ou hépatosplénomégalie
Plasmocytome solitaire	Quatre critères doivent être respectés : 1. Lésion solitaire de tissu osseux ou mou prouvée par biopsie avec mise en évidence de plasmocytes monoclonaux 2. Moelle osseuse normale, c'est-à-dire sans plasmocytes monoclonaux 3. L'examen du squelette est normal ainsi que l'IRM de la colonne vertébrale et du bassin (sauf pour la lésion primaire solitaire) 4. Absence de troubles attribuables à une maladie plasmocytaire proliférative comme hypercalcémie, insuffisance rénale, anémie ou lésions osseuses
Syndrome POEMS	Quatre critères doivent être respectés : 1. Présence d'une maladie plasmocytaire monoclonale (presque toujours de type λ) 2. Neuropathie périphérique 3. L'une quelconque de ces 3 caractéristiques principales : lésions osseuses sclérotiques, maladie de Castleman, taux élevé du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (FCEV) 4. N'importe laquelle de ces 7 caractéristiques moins importantes : organomégalie, œdème, endocrinopathie (sauf diabète ou hypothyroïdie), altérations cutanées typiques, œdème papillaire, thrombocytose, polyglobulie Les caractéristiques doivent avoir une relation temporelle entre elles, sans autre cause imputable

Adapté de Rajkumar SV, Dispenzieri A, Kyle RA. Monoclonal gammopathy of undetermined significance, Waldenström macroglobulinemia, AL amyloidosis, and related plasma cell disorders : diagnosis and treatment. *Mayo Clin Proc.* 2006; 81 : 693-703; et Kyle RA, Rajkumar SV. Criteria for diagnosis, staging, risk stratification and response assessment of multiple myeloma. *Leukemia.* 2009; 23 : 3-9.

- **Gammopathie monoclonale de signification indéterminée**

Définition

Une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (GMSI ; appelée anciennement *gammopathie mono-clonale bénigne*) est une affection clonale de plasmocytes précancéreux, caractérisée par la présence d'une protéine M sérique chez des personnes qui n'ont pas de signes de myélome multiple, de macroglobulinémie, d'amylose ou d'une autre maladie connexe. La GMSI est définie par une concentration de protéine sérique M inférieure à 3 g/dl, moins de 10 % de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse et l'absence de lésions osseuses lytiques, d'anémie, d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale pouvant être attribuée à une dyscrasie plasmocytaire. La signification clinique principale d'une GMSI est le risque à vie d'une transformation en un myélome ou un cancer connexe à un taux fixe, mais implacable, de 1 % par an.

Épidémiologie

Plus de 50 % des patients chez lesquels une protéine M sérique est détectée ont une GMSI. La prévalence des GMSI dans la population générale augmente avec l'âge, passant d'environ 1 % chez les personnes de 50 à 60 ans à plus de 5 % après 70 ans. La prévalence ajustée selon l'âge est plus élevée chez les hommes que chez les femmes, et deux fois plus élevée chez les Noirs que chez les Blancs.

Physiopathologie

Une GMSI représente une expansion non cancéreuse, limitée, de plasmocytes monoclonaux. L'étiologie de la GMSI est inconnue, mais l'âge, le sexe masculin, des antécédents familiaux, l'immunosuppression et l'exposition à certains pesticides sont des facteurs de risque connus. On suppose qu'une infection, une inflammation ou d'autres stimuli antigéniques, agissant de concert avec le développement d'anomalies cytogénétiques dans les plasmocytes, sont les événements pathogéniques initiateurs chez la plupart des patients. Environ 50 % des GMSI sont associées à des translocations plasmocytaires impliquant le locus de la chaîne lourde des immunoglobulines (IgH) sur le chromosome 14q32 (GMSI avec translocation IgH). Ces translocations IgH primaires impliquent généralement l'un des cinq locus chromosomiques suivants : la région 11q13 (*CCND1* [gène de la cycline D1]), 4p16.3 (*FGFR-3* et *MMSET*), 6p21 (*CCND3* [gène de la cycline D3]), 16q23 (*c-maf*) et 20q11 (*mafB*). Chez les 50 % restants, on ne trouve pas de translocations IgH, mais généralement une hyperdiploïdie (GMSI hyperdiploïde).

Manifestations cliniques

La GMSI est asymptomatique et est généralement diagnostiquée fortuitement à l'occasion de tests de laboratoire. Elle évolue vers un myélome multiple ou une affection maligne connexe à un taux d'environ 1 % par an. L'intervalle entre le moment de la détection de la protéine M et le diagnostic de la maladie grave varie de 1 à 32 ans (médiane, 10,6 ans) et le risque relatif par rapport à une population témoin est de 25 pour la transformation en myélome multiple, 8,4 en amylose primaire, 46 en macroglobulinémie de Waldenström, 2,4 pour le développement d'autres formes de lymphome non hodgkinien et de 8,5 pour un plasmocytome. Le risque relatif de leucémie lymphoïde chronique (LLC) n'est pas augmenté. En outre, dans un faible pourcentage de patients, le taux de protéine M augmente à plus de 3 g/dl et/ou le pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse augmente à plus de 10 % sans progression vers un myélome manifeste ou d'une dyscrasie apparentée (myélome multiple couvant).

Diagnostic

Une GMSI se différencie du myélome multiple et du myélome couvant par l'abondance de la protéine M, le pourcentage de plasmocytes dans la moelle osseuse et la présence ou l'absence d'anémie, d'insuffisance rénale, d'une hypercalcémie ou de lésions ostéolytiques. Puisque l'anémie et l'insuffisance rénale sont relativement fréquentes dans la population âgée avec une GMSI, les causes de ces affections doivent être soigneusement recherchées par des examens de laboratoire adéquats. Par exemple, chez un patient anémique, des tests pour exclure une carence en fer, en vitamine B₁₂ ou en acide folique sont indiqués. Par exemple, en cas d'insuffisance rénale inexplicée, une biopsie rénale peut s'avérer nécessaire. Seuls les patients avec des signes évidents d'une lésion d'un organe cible pouvant être attribuée directement à une dyscrasie plasmocytaire peuvent être considérés comme atteints de myélome ou d'un cancer apparenté.

En cas de myélome multiple ou de maladie de Waldenström, le taux des immunoglobulines autres que la protéine M, c'est-à-dire les immunoglobulines normales polyclonales, est généralement diminué, mais une telle réduction peut être observée également chez près de 40 % des patients atteints de GMSI. En cas de lésions ostéolytiques, il faut suspecter un myélome multiple, mais des géodes associées à une plasmocytose polyclonale peuvent également être causées par un cancer colorectal métastatique, qu'il faut différencier d'une GMSI.

Association des GMSI à d'autres maladies

La GMSI est associée à de nombreuses maladies. Cependant, puisque 3 % de la population générale de plus de 50 ans ont une GMSI, il est souvent difficile de déterminer si ces affections sont en cause ou sont une simple coïncidence. Certaines associations causales ont été confirmées sur la base d'études épidémiologiques ; il s'agit notamment de la neuropathie périphérique, de la thrombose veineuse profonde, de l'ostéoporose et des troubles lymphoprolifératifs. Une forme secondaire de GMSI peut également survenir à la suite d'une immunosuppression pour greffe d'organes ou d'une transplantation de cellules souches autologues ou allogéniques. Des protéines M peuvent aussi apparaître dans le sérum de patients atteints de leucémie lymphoïde chronique, mais elles n'ont aucun effet identifiable sur l'évolution clinique.

Environ 5 % des patients atteints de neuropathie périphérique sensorimotrice de cause inconnue ont une gammopathie monoclonale (neuropathie associée à une GMSI). Chez la moitié de ces patients, la protéine M se lie à une glycoprotéine associée à la myéline. Dans ces cas, la neuropathie est plus sensorielle que motrice ; elle est lentement progressive, commençant dans les parties distales des membres et s'étendant de manière proximale. Les signes cliniques et les résultats des examens électriques ressemblent à ceux d'une polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique. Une relation causale est généralement admise chez les patients jeunes et chez ceux qui n'ont pas d'autre affection connue comme cause de neuropathie et chez qui la neuropathie est grave et progressive. Les traitements consistent en plasmaphérèse et, parfois, en chimiothérapie (semblable à celle utilisée en cas de myélome à IgG ou IgA monoclonale, avec le rituximab ou le chlorambucil pour les IgM monoclonales).

On connaît certaines affections cutanées qui sont associées à une GMSI. Le lichen myxoedémateux (mucinose papuleuse, scléromyxoedème) s'accompagne d'une IgG monoclonale cathodique. On peut trouver aussi une protéine M dans le pyoderma gangrenosum et dans le xanthogranulome nécrobiotique.

Prévention et traitement

Aucun traitement n'est nécessaire pour une GMSI. Pour les patients à faible risque, on peut reporter les examens jusqu'à ce que des symptômes suspects de myélome ou d'une affection apparentée se manifestent. Chez tous les autres patients atteints de GMSI, la protéine M devrait être dosée dans le sérum et l'urine de manière répétée, avec une réévaluation périodique des résultats cliniques et biologiques, afin qu'un myélome multiple ou une autre maladie apparentée puisse être détecté. En général, une électrophorèse, un hémogramme

complet et des dosages de la créatinine et du calcium doivent être répétés après 6 mois puis, si les résultats sont stables, chaque année.

Pronostic

Lorsque la protéine M vient d'être détectée, différencier un patient dont la GMSI restera stable durant toute la vie de celui chez qui un myélome multiple, une macroglobulinémie ou une affection apparentée finira par se développer est difficile. La taille et le type de la protéine M au moment du diagnostic de GMSI et un rapport anormal des chaînes légères libres dans le sérum sont des facteurs suggestifs d'une future transformation.

- **Gammopathies biclonales**

Des gammopathies biclonales surviennent chez au moins 5 % des patients atteints d'une dyscrasie plasmocytaire clonale. Une gammopathie biclonale de signification indéterminée (analogue à une GMSI) représente environ les deux tiers de ces patients. Les autres ont un myélome multiple, une macroglobulinémie ou une autre maladie lymphoproliférative. Les gammopathies triclonaux sont rares.

- **GMSI à chaîne légère et protéinurie de Bence-Jones idiopathique**

Le diagnostic d'une GMSI typique nécessite l'expression d'une classe de chaîne lourde intacte. Cependant, chez certains patients, la dyscrasie plasmocytaire clonale précancéreuse se caractérise par la production de chaînes légères monoclonales sans expression de chaînes lourdes (GMSI à chaîne légère). Certains patients sécrètent suffisamment de chaînes légères monoclonales dans les urines pour que le syndrome soit appelé « protéinurie idiopathique de Bence-Jones ». La dyscrasie est analogue à une GMSI, et l'excrétion urinaire de chaînes légères monoclonales peut persister pendant de nombreuses années sans qu'une lésion d'organe cible évocatrice d'un myélome multiple ou d'une affection apparentée ne survienne. Un traitement n'est indiqué qu'en cas de transformation maligne.

- **Myélome multiple**

Définition

Le myélome multiple est un cancer des plasmocytes caractérisé par une infiltration de la moelle osseuse entraînant une anémie et une destruction squelettique extensive, ce qui se manifeste par des douleurs et des fractures. Le myélome multiple (communément appelé *myélome*) est défini par la présence de 10 % ou plus de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse, une protéine M dans le sérum ou l'urine (sauf dans le cas du myélome non sécrétant), ainsi que des signes d'hypercalcémie, d'insuffisance rénale, d'anémie ou de lésions osseuses censées être liées à la prolifération plasmocytaire. Il faut bien distinguer le myélome d'une GMSI et du myélome indolent.

Épidémiologie

Aux États-Unis, le myélome représente 1 % des cancers et un peu plus de 10 % des hémopathies malignes. L'incidence annuelle du myélome multiple est de 4 pour 100 000 ; elle est près de deux fois plus élevée chez les Noirs que chez les Blancs. Le myélome multiple est un peu plus fréquent chez les hommes que chez les femmes. L'âge médian des patients au moment du diagnostic est d'environ 65 ans ; seulement 2 % des patients ont moins de 40 ans.

Physiopathologie

La cause du myélome n'est pas claire. L'exposition aux rayonnements, le benzène et d'autres solvants organiques, les herbicides et les insecticides peuvent jouer un rôle. On a rapporté des cas familiaux entre jumeaux identiques et entre deux ou plusieurs parents au premier degré.

Presque tous les cas de myélome passent par une phase de GMSI précancéreuse, bien que la GMSI ne soit décelée avant le diagnostic de myélome que chez une petite minorité de patients. La transformation d'une GMSI en myélome suggère un modèle génétique de développement cancéreux simple, aléatoire, en deux étapes, dans lequel le risque de progression est fixe (environ 1 % par an), indépendamment de la durée de la GMSI. Malheureusement, les mécanismes précis de la progression restent inconnus, bien que plusieurs anomalies potentiellement pathogènes aient été décrites dans les plasmocytes monoclonaux. Il s'agit notamment des mutations de *RAS* et *p53*, de la méthylation de *p16*, des anomalies de *MYC*, et des translocations secondaires. Des changements dans le micro-environnement médullaire peuvent également jouer un rôle dans la pathogénie, y compris l'induction de l'angiogenèse et de boucles paracrines anormales impliquant des cytokines telles que l'interleukine-6 (IL-6), un facteur de croissance important pour les plasmocytes.

Les lésions lytiques de l'os, l'ostéopénie, l'hypercalcémie et les fractures pathologiques chez les patients atteints de myélome résultent de l'activité anormale des ostéoclastes induite par les plasmocytes néoplasiques, ainsi que de l'inhibition de la différenciation ostéoblastique. Les ostéoclastes sont activés par la stimulation du récepteur transmembranaire RANK (*receptor activator of nuclear factor κ B*), qui appartient à la superfamille des récepteurs du facteur de nécrose tumorale (*tumor necrosis factor* [TNF]). Le ligand pour ce récepteur (RANKL) interagit également avec un récepteur leurre, l'ostéoprotégérine (OPG). Dans le myélome, l'expression de RANKL par les ostéoblastes (et peut-être par les plasmocytes) est amplifiée, alors que le taux d'OPG diminue. Ainsi, l'augmentation du rapport RANKL/OPG active les ostéoclastes et accélère la résorption de l'os et son renouvellement.

Anomalies cytogénétiques

Comme indiqué précédemment, les translocations impliquant les principaux locus des chaînes lourdes d'immunoglobulines (chromosome 14q32) sont observées chez près de 50 % des patients atteints de myélome (myélome avec IgH transloqué ou non hyperdiploïde). Les autres n'ont pas de translocations IgH, mais présentent des signes d'hyperdiploïdie (myélome hyperdiploïde). Certains patients, peu nombreux, ne peuvent être classés dans l'un de ces deux types. Outre ces anomalies cytogénétiques, d'autres sont secondaires et surviennent comme des événements tardifs au cours d'un myélome symptomatique ; il s'agit notamment de mutations activatrices de N- et K-RAS, des mutations inactivant *p53* et d'une dérégulation de *c-MYC*. Des délétions partielles ou complètes du chromosome 13 sont bien décrites dans le myélome et ont une valeur pronostique, mais elles se produisent aussi au stade de GMSI.

Manifestations cliniques

Anamnèse

Au moment du diagnostic, plus des deux tiers des patients se plaignent de douleur osseuse, en particulier dans le dos ou le thorax et moins souvent dans les extrémités. La taille du patient peut être réduite de plusieurs centimètres à cause de tassements vertébraux. La faiblesse et la fatigue sont fréquentes et souvent associées à l'anémie. La fièvre est rare et, lorsqu'elle est présente, elle est généralement due à une infection ; chez certains patients, l'infection elle-même peut être la première manifestation. D'autres symptômes peuvent résulter d'une insuffisance rénale, de l'hypercalcémie, d'un syndrome néphrotique, d'une radiculopathie ou d'une amylose.

Examen clinique

La pâleur est le signe physique le plus fréquent. Chez 1 % et 5 % des patients respectivement, la rate et le foie sont palpables. On peut constater une sensibilité à hauteur des sites d'atteinte osseuse. Une radiculopathie peut être causée par une compression due à une fracture vertébrale. Parfois, des plasmocytomes extramédullaires sont palpables.

Diagnostic

Résultats de laboratoire

Dès le diagnostic de myélome multiple, on trouve, chez 75 % des patients, une anémie normochrome normocytaire ; elle affectera finalement tous les patients au cours de l'évolution de la maladie. L'électrophorèse des protéines sériques révèle une protéine M dans 80 % des cas. Par immunofixation sérique, une protéine M peut être détectée chez 93 % des patients. Lorsque ces analyses sériques sont combinées avec une électrophorèse et une immunofixation de l'urine, une protéine M peut être détectée chez 97 % des patients. Le dosage des chaînes légères libres dans le sérum est plus pratique et peut remplacer l'analyse d'urine. La protéine M est une IgG dans 52 % des cas, une IgA dans 21 %, une chaîne légère seule (protéinémie de Bence-Jones) dans 16 %, une IgD dans 2 % et une gammopathie biclonale dans 2 % ; le type de chaîne légère est κ dans 65 % des cas et λ dans 35 %. Chez 3 % des patients, aucune protéine M n'est détectée ; ces patients sont considérés comme atteints d'un myélome non sécrétant.

Dans la moelle osseuse, les plasmocytes représentent plus de 10 % des cellules nucléées dans 96 % des cas. Chez 4 %, il y a moins de 10 % de plasmocytes, même si les critères de myélome sont indéniables. Puisque le myélome dans la moelle osseuse peut être focal plutôt que diffus, des examens médullaires répétés peuvent être nécessaires, mais il faudra parfois biopsier un os ou une lésion extramédullaire.

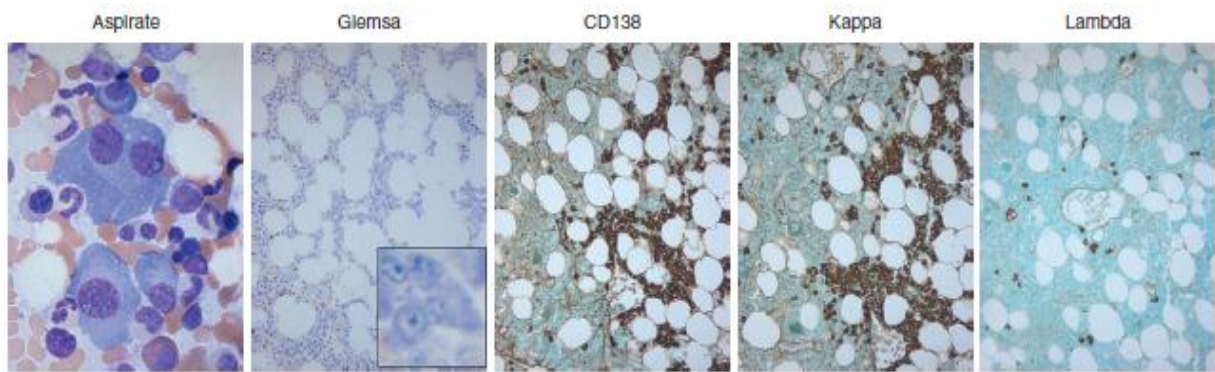


Fig. 86.6 BONE MARROW EXAMINATION FROM A PATIENT WITH IMMUNOGLOBULIN Gκ MYELOMA SHOWING NEOPLASTIC PLASMA CELLS AT VARIOUS STAGES OF DIFFERENTIATION. The cells are CD138⁺, and κ light chain-positive but λ-negative. (Courtesy Dr. Ruben Carrasco, M.D.; used with permission.)

Dans la plupart des cas, les plasmocytes myélomateux ont les caractéristiques suivantes : ils contiennent des Ig cytoplasmiques et sont porteurs des marqueurs CD38 et CD138 ; une minorité exprime CD10 et des antigènes leucocytaires humains (HLA)-DR ; 20 % expriment CD20. La clonalité des plasmocytes est établie sur base du rapport κ/λ, qui est anormal dans le myélome (soit > 4:1, indiquant une population clonale κ, ou < 1:2, indiquant une population clonale λ). Ce rapport est utile pour différencier la prolifération plasmocytaire monoclonale d'une plasmocytose réactive liée à une connectivite, à un carcinome métastatique, à une maladie du foie ou à une infection.

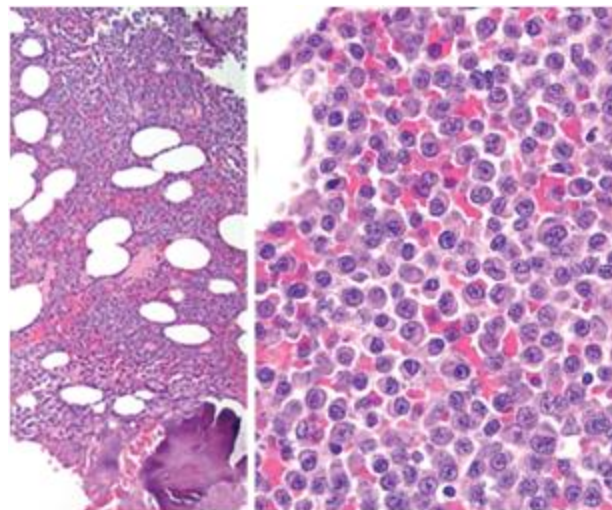


Fig. 86.7 MORPHOLOGIC SPECTRUM OF NEOPLASTIC PLASMA CELLS IN MULTIPLE MYELOMA. There is significant morphologic heterogeneity in the plasma cells, as seen on bone marrow aspirate (A–E) and biopsy (F and G). The plasma cells can sometimes be fairly normal appearing (A and F); they can be “lymphocyte-like” and difficult to distinguish from lymphoplasmacytic lymphoma (B and G); they frequently can exhibit cytologic atypia with prominent nucleoli and nuclear to cytoplasmic dyssynchrony (C and H); they can exhibit anaplastic features (D and I); and they can show “blastic” features (E and J). Myeloma can also evolve into leukemic phase (K) and can be associated with osteosclerosis (M), as sometimes seen in association with POEMS syndrome (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes).

Résultats radiologiques

Chez près de 80 % des patients, les radiographies conventionnelles révèlent des lésions lytiques à l'emporte-pièce, de l'ostéoporose ou des fractures. Les vertèbres, le crâne, la cage thoracique, le bassin et les extrémités proximales de l'humérus et du fémur sont les sites les plus fréquemment touchés. La scintigraphie osseuse au technétium-99 m est moins utile que la radiographie conventionnelle et ne doit pas être utilisée. La tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont utiles chez les patients qui se plaignent de douleurs osseuses sans anomalie à la radiographie et pour le suivi de la réponse au traitement.

Atteinte de divers organes

Atteinte rénale

Au moment du diagnostic, le taux de créatinine sérique est augmenté chez près de la moitié des patients et est supérieur à 2 mg/dl chez 20 %.

Les deux principales causes d'insuffisance rénale sont la néphropathie due à des cylindres de chaînes légères (*rein myélomateux*) et l'hypercalcémie. La néphropathie est caractérisée par la présence, dans les tubules distaux et collecteurs, de grands cylindres, cireux, feuilletés, composés principalement de chaînes légères monoclonales précipitées. La quantité de cylindres dépend directement de l'abondance de chaînes légères libres dans l'urine et est corrélée avec la gravité de l'insuffisance rénale. La déshydratation peut précipiter une insuffisance rénale aiguë.

Une hypercalcémie, qui résulte de la destruction osseuse, est trouvée dès le début chez 15 à 20 % des patients ; elle est une cause majeure, mais pouvant être traitée, d'insuffisance rénale, à laquelle une hyperuricémie peut également contribuer. Outre les néphropathies dues à des cylindres de chaînes légères ou à l'hypercalcémie, d'autres mécanismes peuvent altérer la fonction rénale en cas de myélome. Par exemple, une amylose à chaînes légères se développe chez près de 10 % des patients et peut provoquer un syndrome néphrotique, une insuffisance rénale ou les deux. Le syndrome de Fanconi acquis, caractérisé par un dysfonctionnement tubulaire proximal, se traduit par de la glycosurie, de la phosphaturie et de l'aminocidurie. Les dépôts de chaînes légères monoclonales dans le glomérule rénal (maladie des dépôts de chaînes légères) peuvent également entraîner une insuffisance rénale et un syndrome néphrotique.

Atteinte neurologique

Une radiculopathie, la complication neurologique la plus fréquente, habituellement thoracique ou lombosacrée, est la conséquence d'une compression nerveuse par une lésion vertébrale ou par effondrement de l'os lui-même. Une compression de la moelle épinière survient chez près de 10 % des patients. Une neuropathie périphérique complique rarement un myélome et, lorsque cela survient, une amylose est généralement en cause. Rarement, les cellules myélomateuses infiltrent de manière diffuse les méninges. Les plasmocytomes intracrâniens représentent presque toujours des extensions de lésions myélomateuses du crâne.

Autre atteinte systémique

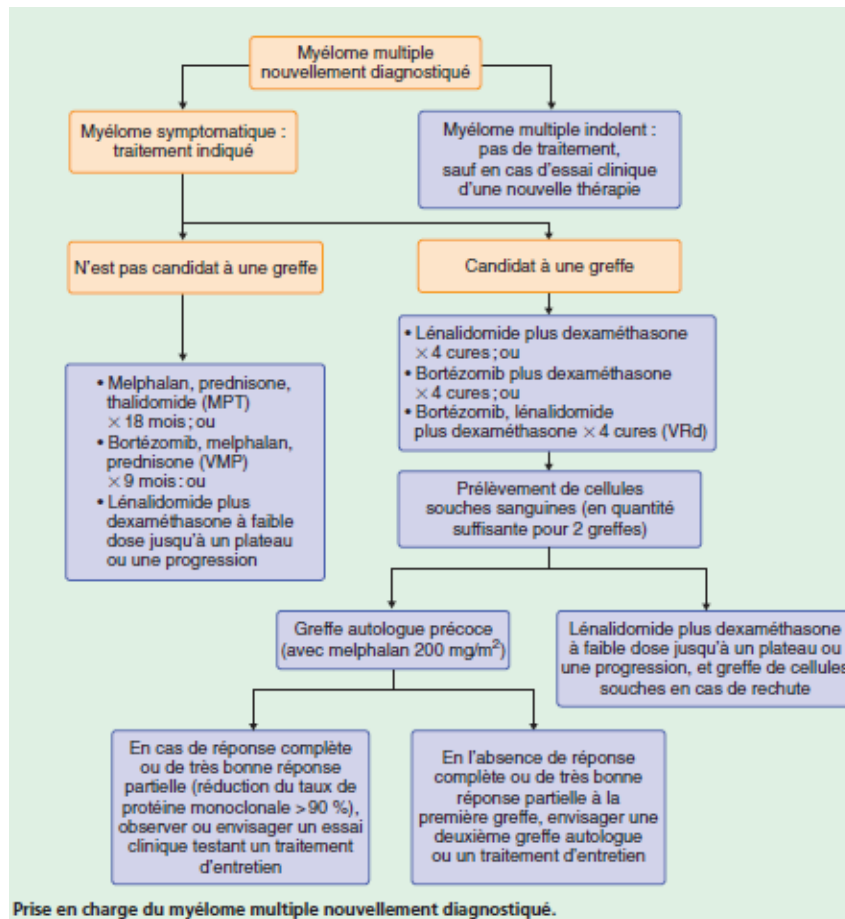
Une hépatomégalie due à une infiltration plasmocytaire est rare. Des plasmacytomes des côtes sont fréquents et se manifestent comme des lésions osseuses en expansion ou des masses de tissu mou. L'incidence des infections est accrue chez les patients myélomateux. Historiquement, *Streptococcus pneumoniae* et *Staphylococcus aureus* ont été les agents pathogènes les plus fréquents, mais des bactéries à Gram négatif représentent désormais plus de la moitié des agents infectieux en cause. La propension aux infections est la conséquence de la déficience de la réponse immunitaire à anticorps, du déficit en immunoglobulines normales et de la neutropénie. En couvrant les plaquettes, la protéine M peut inhiber la coagulation et occasionner des saignements. En revanche, certains patients ont un risque accru de thrombose veineuse profonde.

Tableau 12-4 Manifestations cliniques principales du myélome multiple

Données cliniques	Pourcentage approximatif des patients avec une anomalie au diagnostic
Lésions squelettiques : douleur, diminution de taille, lésions lytiques osseuses, fractures pathologiques	80
Anémie (hémoglobine \leq 12 g/dl) : causée surtout par une diminution de l'érythropoïèse; suscite faiblesse et fatigue	75
Insuffisance rénale (créatinine sérique \geq 2 mg/dl) : causée principalement par le « rein myélomateux » lié aux chaînes légères ou à une hypercalcémie, rarement à l'amylose	20
Hypercalcémie (\geq 11 mg/dl)	15
Amylose à chaîne légère	10
Protéine monoclonale sérique détectée par immunofixation et dosage des chaînes légères libres	97
Mise en évidence de \geq 10 % de plasmocytes monoclonaux dans la moelle osseuse	96

Prévention et traitement

Les patients atteints de GMSI ou de myélome multiple indolent ne doivent pas être traités tant que le myélome multiple ne s'est pas développé. La figure illustre la prise en charge thérapeutique du myélome multiple.



Traitement initial des patients candidats à la transplantation de cellules souches

Chez environ 50 % des patients atteints de myélome multiple nouvellement diagnostiqué et remplissant les critères : bon état général, pas de comorbidité grave et jeune âge physiologique (< 65 à 70 ans), une autogreffe de cellules souches du sang avec chimiothérapie à haute dose améliore la survie globale par rapport à la chimiothérapie conventionnelle. Actuellement, il n'est pas possible d'éliminer complètement les cellules de myélome par des cures préparatoires, et les cellules souches autologues réinjectées sont habituellement contaminées par des cellules myélomateuses ou leurs précurseurs. En conséquence, l'autogreffe n'est pas curative, mais elle prolonge la survie globale sans événement. Le traitement initial comprend généralement une faible dose de dexaméthasone (40 mg une fois par semaine) plus du

lénalidomide (25 mg/jour les jours 1 à 21, tous les 28 jours) et/ou le bortézomib (1,3 mg/m² aux jours 1, 4, 8, et 11, tous les 21 jours) pendant environ 4 mois pour réduire le nombre de cellules tumorales dans la moelle osseuse et le sang. Comme traitement inducteur avant une transplantation de cellules souches en cas de myélome non traité précédemment, l'association bortézomib et dexaméthasone a été jugée supérieure à la vincristine, plus doxorubicine et dexaméthasone (VAD). Le lénalidomide plus la dexaméthasone à haute dose, comparativement à la seule dexaméthasone à forte dose, permet une survie à 1 an sans progression et de qualité supérieure ainsi que de meilleurs taux de réponse globale et partielle, mais n'améliore pas la survie globale à 1 an. Dans un essai randomisé, le lénalidomide plus la dexaméthasone à plus faible dose (40 mg une fois par semaine) assurait une survie globale supérieure par rapport au lénalidomide et à la dexaméthasone à forte dose (40 mg aux jours 1 à 4, 9 à 12 et 17 à 20). En conséquence, la dexaméthasone à forte dose n'est plus recommandée dans le cadre du traitement initial. Si un régime à base de bortézomib est appliqué, la réduction de la dose du bortézomib à une fois par semaine au lieu des jours 1, 4, 8 et 11 diminue le risque de neuropathie grave et doit être envisagée après les un à deux premiers mois. Les effets indésirables de la combinaison lénalidomide et dexaméthasone sont les thromboses veineuses profondes. Aussi, tous les patients doivent être traités avec de l'aspirine ou un anticoagulant prophylactique. Après le traitement d'induction, des cellules souches sanguines sont recueillies en quantité suffisante pour deux greffes, la production des cellules souches ayant été stimulée par du G-CSF (*granulocyte colony-stimulating factor*) avec ou sans cyclophosphamide. Le conditionnement avant la greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues est réalisé avec du melphalan, 200 mg/m². Si la réponse à la première greffe n'est pas complète ou si la réponse partielle n'est pas de qualité suffisante, une deuxième greffe autologue doit être envisagée. Une alternative chez les patients atteints de la maladie nouvellement diagnostiquée est de congeler les cellules souches pour une utilisation ultérieure après le traitement initial. Les patients continuent ensuite le traitement initial, comme la combinaison lénalidomide et dexaméthasone à faible dose, jusqu'à progression ou atteinte d'une phase de stabilisation, la transplantation de cellules souches étant réservée à la première rechute. Les données des essais randomisés comparant transplantation précoce ou retardée n'indiquent aucune différence significative de survie entre les deux stratégies. Le choix est fondé sur les préférences du patient et d'autres conditions cliniques, mais la greffe précoce est souvent préférée en raison de son faible taux de mortalité (< 1 %) ; elle évite aussi l'inconvénient, le coût et les effets secondaires possibles d'une chimiothérapie prolongée.

Rôle de la transplantation de moelle osseuse allogénique

Quatre-vingt-dix à 95 % des patients atteints de myélome multiple ne peuvent pas subir une allogreffe de moelle osseuse en raison de leur âge, du manque d'un donneur apparenté HLA compatible ou d'une dysfonction rénale, pulmonaire ou cardiaque. Même si l'on obtient une réponse complète chez 40 % des patients, la plupart font une rechute ; un suivi à long terme ne montre pas de plateau de survie. Le taux de mortalité de ce traitement est d'environ 25 % ; aussi, la transplantation conventionnelle de moelle osseuse allogénique est rarement utilisée en cas de myélome. Une alternative est la transplantation de cellules souches autologues suivie d'allogreffe non myéloablative (« mini »), mais la mortalité liée au traitement est encore d'environ 20 %. Pour le myélome, il est préférable actuellement de ne recourir à la transplantation allogénique non myéloablative que dans le cadre d'essais cliniques.

Traitement initial des patients qui ne sont pas candidats à la transplantation

Environ 50 % des patients nouvellement diagnostiqués ne sont pas considérés comme des candidats à la transplantation de cellules souches. Pendant des décennies, l'administration orale de melphalan (8 à 10 mg/jour pendant 7 jours) et de prednisone (20 mg trois fois par jour pendant les mêmes 7 jours) répétée toutes les 6 semaines a été le traitement standard. L'utilisation du melphalan requiert une numération des leucocytes et des plaquettes toutes les 3 semaines, et la posologie du melphalan doit être ajustée jusqu'à ce qu'une cytopénie survienne au milieu du cycle. L'ajout du thalidomide au traitement standard par le melphalan et la prednisone améliore la survie globale et sans événement chez les patients atteints de myélome nouvellement diagnostiqué et qui ne sont pas candidats à une transplantation. De même, dans une étude randomisée, l'adjonction du bortézomib au melphalan et à la prednisone a prolongé la survie globale et sans événement par rapport au melphalan et à la prednisone de 39 % chez les patients non éligibles pour la chimiothérapie à haute dose et greffe de cellules souches. Sur la base de ces données, le melphalan et la prednisone plus le thalidomide (MPT) ou le bortézomib (VMP) sont les deux traitements recommandés pour cette population de patients. Une troisième option est la combinaison lénalidomide et dexaméthasone à faible dose ; en raison de son efficacité élevée et de sa faible toxicité, elle convient particulièrement aux patients âgés.

La cure MPT dure généralement 18 mois, alors que la combinaison VMP est arrêtée après 9 mois. Le traitement au lénalidomide plus dexaméthasone à faible dose peut être administré, en fonction de la tolérance, durant 1 an ou jusqu'à la progression. Un traitement d'entretien n'est généralement pas recommandé après MPT ou VMP. Si une rechute survient

après un état stable de 6 à 12 mois ou plus après l'arrêt du traitement, la chimiothérapie initiale peut être rétablie. La plupart des patients répondent, mais la durée et la qualité de la réponse sont généralement inférieures à celles de la réponse initiale.

Traitement du myélome réfractaire et récidivant

Presque tous les patients atteints de myélome multiple finalement rechutent. La dexaméthasone, les agents alkylants, le thalidomide, le lénalidomide et le bortézomib, administrés seuls ou en association, constituent toutes des options pour le traitement du myélome réfractaire et récidivant.

La méthylprednisolone, 2 g trois fois par semaine par voie intraveineuse pendant un minimum de 4 semaines, puis ramenée à une ou deux fois par semaine en cas de réponse, est utile pour les patients atteints de pancytopénie et peut entraîner moins d'effets secondaires que la dexaméthasone.

Chez environ un tiers des patients atteints d'un myélome réfractaire, le thalidomide (50 à 200 mg/jour par voie orale) produit une réponse objective, avec une durée médiane d'environ 1 an. Les effets secondaires sont la sédation, la constipation, une neuropathie périphérique, une éruption cutanée, une bradycardie et des thromboses. L'ajout de dexaméthasone au thalidomide augmente le taux de réponse d'environ 50 %, et les combinaisons thalidomide, dexaméthasone et agents alkylants donnent des taux de réponse supérieurs à 70 % chez les patients avec une maladie réfractaire et récidivante.

L'analogue du thalidomide, le lénalidomide, est mieux toléré et s'est avéré bénéfique, en monothérapie, chez environ 40 % des patients atteints de myélome réfractaire et récidivant et chez 60 % des patients quand on y associe la dexaméthasone. Comparativement à la dexaméthasone seule, le lénalidomide et la dexaméthasone prolongent considérablement l'intervalle avant la progression et la durée de survie globale. La dose initiale de lénalidomide est de 25 mg par voie orale les jours 1 à 21, tous les 28 jours. Au plan non hématologique, le lénalidomide est significativement moins toxique que le thalidomide ; la myélosuppression est la complication la plus fréquente.

Le bortézomib, un inhibiteur de la voie ubiquitine-protéasome, agit par de multiples mécanismes pour arrêter la croissance de la tumeur, son extension et l'angiogenèse. Il est efficace chez environ un tiers des patients atteints de myélome réfractaire et s'avère supérieur à la dexaméthasone en monothérapie. À l'instar du thalidomide et du lénalidomide, le bortézomib peut être combiné avec la dexaméthasone et avec d'autres agents pour augmenter

les taux de réponse. La dose initiale est de 1,3 mg/m² administrée par voie intraveineuse aux jours 1, 4, 8 et 11, tous les 21 jours. Fatigue, neuropathie et troubles gastro-intestinaux sont les effets secondaires les plus fréquents.

Le pomalidomide (un nouvel analogue du thalidomide) et le carfilzomib (un nouvel inhibiteur du protéasome) sont des agents prometteurs, mais non encore disponibles. Plusieurs autres nouveaux agents sont en essai clinique.

Place de la radiothérapie

En cas de myélome, une radiothérapie palliative à une dose de 20 à 30 Gy n'est indiquée que pour les patients souffrant de douleur invalidante, dont le foyer tumoral est bien délimité et n'a pas répondu à la chimiothérapie ainsi que pour les patients chez qui un plasmocytome comprime la moelle épinière. Des analgésiques en combinaison avec la chimiothérapie peuvent généralement contrôler la douleur.

Traitement des complications

Hypercalcémie Au moment du diagnostic, 15 à 20 % des patients sont hypercalcémiques. Cette complication doit être suspectée en cas d'anorexie, de nausées, de vomissements, de polyurie, de polydipsie, de constipation, de faiblesse, de confusion ou de torpeur. Une hypercalcémie non traitée peut entraîner une insuffisance rénale. Une réhydratation, de préférence avec une solution saline isotonique, et la prise de prednisone (25 mg quatre fois/jour) soulagent généralement l'hypercalcémie. Les biphosphonates tels que l'acide zolédronique ou le pamidronate sont recommandés ; ils corrigent l'hypercalcémie chez presque tous les patients.

Insuffisance rénale La cause la plus fréquente d'insuffisance rénale aiguë est la néphropathie à cylindres de chaînes légères chez les patients qui excrètent en abondance la protéine monoclonale dans les urines (rein myélomateux). Un traitement agressif de ce type d'insuffisance rénale aiguë est essentiel pour la survie globale à long terme. Si le patient n'est pas oligurique, des liquides intraveineux et le furosémide sont nécessaires pour maintenir un débit urinaire élevé (100 ml/heure). Si la clinique (par exemple des chaînes légères libres sériques > 150 mg/dl) ou une biopsie rénale suggère qu'une néphropathie à cylindres de chaînes légères est en cause, une plasmaphérèse par jour pendant 5 jours est recommandée afin de réduire les taux de chaînes légères circulantes. En cas d'azotémie symptomatique, l'hémodialyse s'impose. Cependant, la mesure essentielle est le traitement agressif du myélome

par le bortézomib, le thalidomide et la dexaméthasone (VTD). En cas d'hyperuricémie, il faut recourir à l'allopurinol.

Infection Les infections bactériennes nécessitent des mesures immédiates et appropriées. Des antibiotiques prophylactiques, comme le triméthoprime-sulfaméthoxazole, devraient être prescrits aux patients prenant de fortes doses de corticoïdes. Cependant, on doit éviter l'usage du triméthoprime-sulfaméthoxazole chez les patients recevant du thalidomide ou du lénalidomide, car cette association expose à des réactions cutanées graves. Les gammaglobulines intraveineuses sont réservées aux patients hypogammaglobulinémiques souffrant de graves infections récurrentes. Tous les patients doivent être vaccinés contre le pneumocoque et la grippe.

Lésions osseuses Il faut encourager les patients à rester aussi actifs que possible, mais en évitant tout traumatisme. Le pamidronate (90 mg par voie intraveineuse, en 4 heures, toutes les 4 semaines) ou l'acide zolédronique (4 mg par voie intraveineuse, en 15 minutes au moins, toutes les 4 semaines) réduit l'incidence des douleurs osseuses, des fractures pathologiques et de compression médullaire. Actuellement, une telle prophylaxie est recommandée systématiquement pour tous les patients atteints de maladie osseuse myélomateuse ; elle peut améliorer la survie globale. Après 1 à 2 ans, la posologie peut être réduite à une fois tous les 3 mois chez les patients qui sont stables, afin de minimiser le risque d'ostéonécrose de la mâchoire, une complication du traitement à long terme par biphosphonate. Une compression de la moelle épinière par un plasmocytome extramédullaire doit être suspectée chez les patients qui souffrent de violents maux de dos, de faiblesse ou de paresthésie soit des membres inférieurs, soit de la vessie, ou encore de troubles du transit. Le traitement initial est à base de dexaméthasone et/ou de radiothérapie. Si le déficit neurologique augmente, la décompression chirurgicale est nécessaire.

Complications diverses Une hyperviscosité symptomatique est moins fréquente que dans la maladie de Waldenström. Une anémie qui persiste malgré un traitement adéquat du myélome sous-jacent répond souvent à l'érythropoïétine.

Pronostic

Le myélome multiple est considéré comme incurable à l'heure actuelle, mais la survie s'est considérablement améliorée au cours des dernières années suite à l'arrivée de nouveaux agents tels que le lénalidomide et le bortézomib. La médiane de survie est d'environ 4 ans, mais elle varie en fonction du stade clinique et des facteurs de risque. Chez certains patients, une phase terminale aiguë ou agressive est caractérisée par une croissance rapide de la tumeur, une

pancytopénie, des masses tumorales dans les tissus mous sous-cutanés, une diminution des taux de la protéine M et de la fièvre ; la survie de ces patients est généralement limitée à quelques mois.

Tableau 12-5 Stadification et facteurs pronostiques dans le myélome multiple

Stade/facteur de risque	Survie médiane (mois)
Système international de stadification	
Stade I (β_2 -microglobuline sérique < 3,5 mg/l et albumine sérique \geq 3,5 g/dl)	62
Stade II (ni stade I ni stade III)	44
Stade III (β_2 -microglobuline sérique \geq 5,5 mg/l)	29
Stratification du risque	
Grand risque (l'une des altérations suivantes) : hybridation in situ en fluorescence : t14;16, t14;20, délétion 17p	24-36
Autres facteurs pronostiques défavorables	
Taux de lactate déshydrogénase élevé	
Mauvais état général	
Plasmocytes circulants augmentés	
Morphologie plasmoblastique	
Index de marquage des plasmocytes à la thymidine tritiée augmenté \geq 1 %	

Directions futures

Les efforts doivent porter sur l'identification de nouveaux agents actifs et le développement de combinaisons médicamenteuses efficaces. Des études sont en cours pour améliorer le conditionnement appliqué lors d'une transplantation de cellules souches autologues et pour mieux intégrer les nouvelles thérapies avec la greffe de cellules souches.

Variantes du myélome multiple

Myélome multiple couvant

Le myélome multiple indolent (asymptomatique) est défini par la présence d'un taux de protéine M supérieure à 3 g/dl dans le sérum ou 10 % ou plus de plasmocytes dans la moelle osseuse en l'absence d'anémie, d'insuffisance rénale, d'hypercalcémie ou de lésions osseuses. Biologiquement, les patients atteints de myélome multiple indolent sont semblables à ceux atteints de GMSI, mais ils courent un risque beaucoup plus élevé de progression vers un myélome ou une tumeur maligne connexe : 10 % par an pendant les 5 premières années, 5 % par an pendant les 5 années suivantes et 1 à 2 % par année par la suite. En conséquence, les

patients doivent être surveillés de plus près (tous les 3 à 4 mois), mais ils ne devraient être traités qu'en cas de transformation en myélome multiple symptomatique.

Leucémie à plasmocytes

Les patients atteints de cette leucémie ont plus de 20 % de plasmocytes dans le sang, ce qui représente un nombre absolu de 2000/ μ l ou plus. La maladie est dite primaire lorsqu'elle est diagnostiquée à la phase leucémique (60 %), ou secondaire quand elle fait suite à la transformation d'un myélome multiple déjà reconnu (40 %). Les patients atteints de leucémie à plasmocytes primaire sont plus jeunes et ont une plus grande incidence d'hépatosplénomégalie et d'adénopathies, un plus grand nombre de plaquettes, moins de lésions osseuses, une protéine M sérique moins abondante et bénéficient d'une survie plus longue (médiane, 6,8 versus 1,3 mois) que les patients atteints de la forme secondaire. Le traitement de la leucémie à plasmocytes est insatisfaisant. Si l'état clinique du patient le permet, une thérapie agressive initiale comprenant le bortézomib, la dexaméthasone et le thalidomide ou le lénalidomide, pendant deux ou trois cures, suivie d'une autogreffe de cellules souches et d'un traitement d'entretien au lénalidomide, est une stratégie raisonnable. La leucémie à plasmocytes secondaire répond rarement à la chimiothérapie parce que les patients en ont déjà reçu une et sont devenus résistants.

Myélome non sécrétant

Les patients atteints de myélome non sécrétant n'ont pas de protéine M dans le sérum ou l'urine et ne représentent que 3 % des cas de myélome. Pour que le diagnostic puisse être posé, la nature clonale des plasmocytes de la moelle osseuse doit être établie par immunoperoxydase, immunofluorescence ou cytométrie de flux. Le traitement est le même que celui des patients atteints de myélome typique ; la survie est également semblable. Le test des chaînes légères libres sériques est anormal chez plus de 60 % des patients et peut servir au suivi de la réponse au traitement.

Myélome ostéocondensant (syndrome POEMS)

Polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, protéine M et lésions cutanées (*skin*) caractérisent le syndrome POEMS. Son diagnostic repose sur une maladie plasmocytaire monoclonale, une neuropathie périphérique et au moins l'une des sept manifestations suivantes : lésions osseuses ostéocondensantes, maladie de Castleman, organomégalie, endocrinopathie (à l'exception du diabète ou d'une hypothyroïdie), oedème, lésions cutanées typiques et oedème papillaire. Cependant, tous les patients répondant à ces critères ne sont

pas atteints du syndrome POEMS ; les caractéristiques doivent avoir une relation temporelle entre elles, sans autre cause imputable. L'absence d'ostéocondensation rend le diagnostic douteux. Des élévations du taux plasmatique ou sérique du facteur de croissance des endothéliums vasculaires et une thrombocytose sont des signes fréquents du syndrome et sont utiles lorsque le diagnostic s'avère difficile. Les principaux symptômes sont une polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique avec insuffisance motrice et des lésions osseuses principalement condensantes. La moelle osseuse contient habituellement moins de 5 % de plasmocytes ; l'hypercalcémie et l'insuffisance rénale sont rares. Presque tous les patients ont une protéine M de type λ . Le diagnostic est confirmé par l'identification des plasmocytes monoclonaux obtenus par biopsie d'une lésion ostéocondensante.

Si les lésions sont concentrées dans un foyer, la radiothérapie améliore sensiblement la neuropathie chez plus de 50 % des patients. Si les lésions ostéocondensantes sont diffuses, le traitement est la transplantation de cellules souches autologues ou tout autre traitement systémique similaire à celui utilisé contre le myélome.

Plasmocytome solitaire osseux (myélome solitaire)

Le diagnostic de plasmocytome osseux solitaire est fondé sur une preuve histologique de tumeur solitaire constituée de plasmocytes monoclonaux identiques à ceux du myélome multiple. En outre, des radiographies complètes du squelette et une IRM de la colonne vertébrale et du bassin ne doivent pas montrer d'autres lésions myélomateuses, le frottis de moelle osseuse devant exclure la présence de plasmocytes monoclonaux. Une protéine M peut être présente dans le sérum ou les urines au moment du diagnostic, mais la persistance de la protéine M après radiothérapie est liée à un risque accru de transformation en myélome multiple. Le traitement consiste en une irradiation à 40 à 50 Gy. Près de 50 % des patients porteurs d'un plasmocytome solitaire sont encore en vie après 10 ans, et le taux de survie sans maladie à 10 ans varie de 15 à 25 %. La progression vers un myélome, quand elle se produit, a lieu habituellement dans les 3 ans, mais les patients doivent être surveillés indéfiniment. Il n'existe aucune donnée convaincante montrant que la chimiothérapie adjuvante diminue le taux de conversion en myélome multiple.

Plasmocytome extramédullaire

Les plasmocytomes qui se développent en dehors de la moelle osseuse se trouvent le plus souvent dans les voies respiratoires supérieures (80 % des cas), en particulier dans la cavité nasale et les sinus, le nasopharynx et le larynx. Ils peuvent également se situer dans le tractus gastro-intestinal, le système nerveux central, la vessie, la thyroïde, les seins, les testicules, la

glande parotide ou les ganglions lymphatiques. Ils sont solitaires, ou se développent dans le cadre d'un myélome existant. Le diagnostic repose sur la détection d'une tumeur plasmocytaire dans un site extramédullaire, l'absence de plasmocytes monoclonaux dans les frottis de moelle osseuse ainsi que de lésions squelettiques ou extramédullaires visibles en radiographie. Le traitement du plasmocytome extramédullaire solitaire consiste en une résection chirurgicale complète ou une irradiation tumoricide. Le plasmocytome peut récidiver localement, métastaser dans les ganglions régionaux, ou, plus rarement, se transformer en myélome multiple.

- **Macroglobulinémie de Waldenström (macroglobulinémie primaire)**^{17,19}

Définition

La macroglobulinémie de Waldenström est le résultat d'une prolifération incontrôlée de lymphocytes et de plasmocytes qui produisent une protéine IgM monoclonale. La cause est inconnue ; des associations familiales ont été rapportées. L'âge médian des patients au moment du diagnostic est d'environ 65 ans, et près de 60 % sont des hommes. Les critères diagnostiques sont une gammopathie monoclonale IgM (indépendamment de la taille de la protéine M), une infiltration de la moelle osseuse d'au moins 10 % (généralement intertrabéculaire) par des lymphocytes monoclonaux qui ont un aspect plasmacytoïde ou plasmocytaire, et un immunophénotype caractéristique (IgM de surface+, CD5+/-, CD10-, CD19+, CD20+, CD23-). Ces critères excluent de manière satisfaisante d'autres affections lymphoprolifératives, notamment une LLC et un lymphome à cellules du manteau.

Manifestations cliniques

Faiblesse, fatigue et saignements, surtout de la zone oronasale, sont les symptômes initiaux les plus courants. D'autres manifestations possibles sont : vision floue ou perturbée, dyspnée, perte de poids, troubles neurologiques, infections récurrentes et insuffisance cardiaque. Contrairement à ce que l'on observe en cas de myélome multiple, les lésions lytiques osseuses, l'insuffisance rénale et l'amylose sont rares. À l'examen physique, on note une pâleur, une hépatosplénomégalie et des adénopathies. L'examen du fond d'oeil peut révéler des hémorragies rétiniennes, des exsudats et de la congestion veineuse avec segmentation

vasculaire (aspect en « saucisses »). Une neuropathie périphérique sensorimotrice est fréquente. L'atteinte pulmonaire se manifeste par des infiltrats diffus et des masses isolées.

Examens de laboratoire

Presque tous les patients ont une anémie normochrome normocytaire plus ou moins profonde. L'électrophorèse du sérum montre un grand pic étroit ou une bande dense de classe IgM à l'immunofixation. La concentration globale d'IgM est élevée. Une chaîne légère monoclonale est détectée dans l'urine chez 80 % des patients, mais la quantité de protéines dans l'urine est généralement faible.

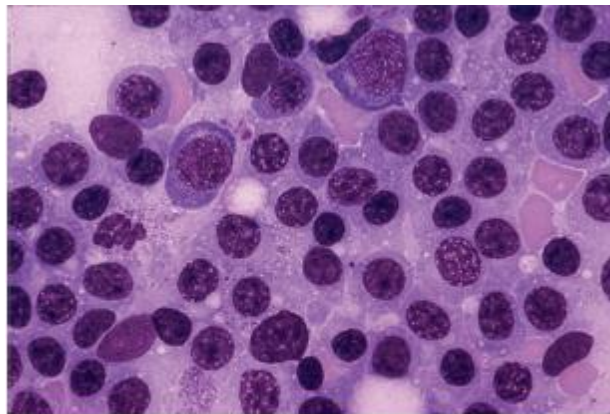


Fig. 87.1 MARROW FILM FROM A PATIENT WITH WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA. Note infiltrate of mature lymphocytes, lymphoplasmacytic cells, and plasma cells. (Used with permission from Marvin J. Stone, MD.)

Le produit d'aspiration médullaire est souvent hypocellulaire, mais la biopsie est hypercellulaire et largement infiltrée par des cellules lymphoïdes et des plasmocytes. Le nombre de mastocytes est fréquemment augmenté. La formation de rouleaux érythrocytaires est importante, et la vitesse de sédimentation est nettement accélérée. Environ 10 % des cas peuvent avoir une cryoglobulinémie de type I.

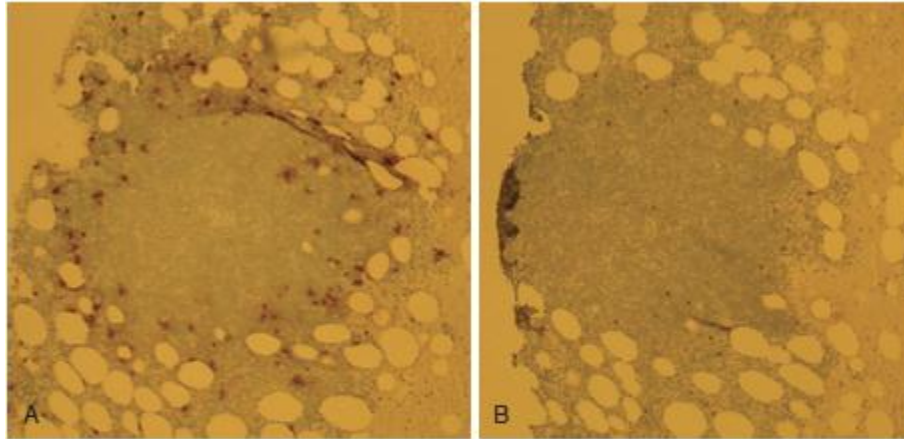


Fig. 87.5 MARROW CLOT SECTION. (A) Tryptase-staining mast cells surrounding a nodule of lymphoplasmacytic cells in a patient with Waldenström macroglobulinemia. (B) Mast cells in the same section exhibit strong CD40 ligand signaling, which has been shown to support (at least in part) the growth and survival of lymphoplasmacytic cells.

Diagnostic

Le diagnostic repose sur la combinaison de symptômes typiques et des signes physiques, la présence d'une IgM monoclonale et une proportion, dans la moelle osseuse, d'au moins 10 % de cellules lymphoplasmocytaires, qui expriment CD19, CD20 et CD22, alors que CD5 et CD10 ne sont détectés que chez quelques patients. En l'absence de symptômes, mais si la moelle osseuse contient 10 % ou plus de lymphoplasmocytes, la maladie de Waldenström est dite de type « couvant » ou « indolent ». Le diagnostic différentiel doit exclure un myélome multiple, une leucémie lymphoïde chronique et une GMSI de type IgM.

Lorsque les patients répondant aux critères diagnostiques de maladie de Waldenström ont moins de 3 g/dl d'IgM au moment du diagnostic, le syndrome est parfois appelé « lymphome lymphoplasmocytaire avec IgM monoclonale ». Cependant, le tableau clinique (sauf l'hyperviscosité), le traitement et le pronostic de ces patients ne diffèrent pas de ceux des patients ayant un taux d'IgM de 3 g/dl ou plus ; par conséquent, sur la base de la définition actuelle, ces patients sont considérés comme atteints de maladie de Waldenström.

Prévention et traitement

Les patients ne doivent pas être traités à moins qu'ils ne soient anémiques ou ne souffrent de symptômes généraux : faiblesse, fatigue, sueurs nocturnes, perte de poids, hyperviscosité, hépatosplénomégalie ou adénopathie importante. Le rituximab, un anticorps monoclonal chimérique anti-CD20, s'avère efficace chez au moins 50 % des patients par ailleurs non traités. Les agents alkylants, comme le cyclophosphamide et le chlorambucil avec ou sans corticoïdes, ont également des effets bénéfiques. Un autre choix pour la thérapie est un analogue nucléosidique des purines, la fludarabine ou la 2-chlorodésoxyadénosine. En

général, pour les patients peu symptomatiques, le rituximab en monothérapie est un excellent choix comme traitement initial. Pour les patients avec des symptômes plus avancés, notamment une anémie profonde ou une hyperviscosité, des traitements combinés sont préférables. L'association rituximab, cyclophosphamide et dexaméthasone est très active et préserve également la possibilité de mobiliser des cellules souches pour la greffe, le cas échéant. Une alternative est la cladribine avec ou sans rituximab.

En cas de récurrence, les agents utilisés dans le traitement initial peuvent être administrés à nouveau seuls ou combinés. La transplantation de cellules souches autologues peut être envisagée pour les patients qui ont rechuté. Une abondance d'IgM monoclonale peut augmenter le volume plasmatique avec, en conséquence, une diminution apparente du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. Les transfusions ne doivent donc pas être décidées uniquement sur la base de ces paramètres. L'hyperviscosité symptomatique doit être traitée par plasmaphérèse. La médiane de survie des patients atteints de macroglobulinémie est de 5 ans.

- **Syndrome d'hyperviscosité**

Le syndrome d'hyperviscosité survient chez des patients atteints de maladie de Waldenström qui ont des taux élevés d'IgM monoclonale (> 5 g/dl) et parfois chez les personnes atteintes de myélome, en particulier de classe IgA. À concentration égale, les IgM ou IgA monoclonales causent une hyperviscosité sérique beaucoup plus souvent qu'une IgG monoclonale. En effet, les molécules d'IgM et d'IgA ont une plus forte tendance à polymériser. En règle générale, l'IgM forme des pentamères, tandis que l'IgA forme des dimères ou parfois des trimères ; il s'agit donc d'ensembles moléculaires de grande taille. Un saignement nasal chronique et des gencives saignantes sont les symptômes les plus fréquents d'hyperviscosité, mais des saignements gastro-intestinaux ou après intervention chirurgicale peuvent également survenir. Les hémorragies rétinienne sont fréquentes, et l'on peut observer une congestion veineuse avec segmentation (aspect de « saucisses ») et oedème papillaire.



Fig. 87.3 FUNDUSCOPIC EXAMINATION OF A PATIENT WITH WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA WITH HYPERVISCOSITY-RELATED CHANGES, INCLUDING DILATED RETINAL VESSELS, HEMORRHAGES, AND "VENOUS SAUSAGING." The white material at the edge of the veins may be cryoglobulin. (Used with permission from Marvin J. Stone, MD.)

Le patient se plaint parfois de vue trouble ou de perte de vision. Des étourdissements, des maux de tête, des vertiges, du nystagmus, une diminution de l'audition, de l'ataxie, des paresthésies, une diplopie, de la somnolence et un coma sont des complications possibles. L'hyperviscosité peut précipiter ou aggraver une insuffisance cardiaque. La plupart des patients présentent des symptômes lorsque la viscosité relative est supérieure à 4 cP, mais la relation entre la viscosité sérique et les manifestations cliniques n'est pas précise. Les patients avec une hyperviscosité symptomatique doivent être traités par une plasmaphérèse et par une chimiothérapie dirigée contre le cancer sous-jacent. L'échange plasmatique de 3 à 4 l avec de l'albumine doit être pratiqué quotidiennement jusqu'à ce que le patient devienne asymptomatique. Cette mesure est rapidement efficace (deux à trois échanges) dans le cas d'IgM monoclonales, qui sont essentiellement intravasculaires ; avec des IgG monoclonales, plusieurs tentatives peuvent être nécessaires, car une quantité importante d'IgG peut se trouver dans l'espace extravasculaire.

- **Maladies des chaînes lourdes (MCL)**

Les MCL sont caractérisées par la présence d'une protéine M constituée par une portion de chaîne lourde d'immunoglobuline dans le sérum, l'urine ou les deux. Ces chaînes lourdes, libres de chaînes légères, sont produites par des cellules lymphoplasmocytaires néoplasiques. Il en existe trois types principaux : MCL- γ , MCL- α et MCL- μ .

MCL- γ

Les patients atteints de MCL- γ ont souvent au départ une maladie de type lymphome, mais les conséquences cliniques sont variées et vont d'un état asymptomatique à un processus agressif lymphoprolifératif. Environ 60 % des patients ont une hépatosplénomégalie et des adénopathies, alors qu'au début 80 % sont anémiques, presque tous l'étant finalement. L'électrophorèse montre souvent une bande large plus suggestive d'augmentation polyclonale que de protéine M. Le diagnostic repose sur l'identification par immunofixation d'une chaîne lourde γ monoclonale en l'absence de chaîne légère monoclonale κ ou λ .

La chimiothérapie, réservée aux patients symptomatiques, associe le melphalan et la prednisone, mais les protocoles utilisés contre un lymphome non hodgkinien, comme la combinaison cyclophosphamide, vincristine et prednisone, conviennent également. Le pronostic de la MCL- γ est variable ; il va de la présence asymptomatique et stable d'une chaîne lourde monoclonale dans le sérum ou l'urine à une dégradation rapide en quelques semaines.

MCL- α

La MCL- α est la forme la plus courante et touche surtout des patients de la région méditerranéenne et du Moyen-Orient, en général entre 20 et 40 ans. Environ 60 % sont des hommes. Le plus souvent, le tractus gastro-intestinal est impliqué, avec en conséquence malabsorption, diarrhée, stéatorrhée et perte de poids. L'infiltration plasmocytaire de la muqueuse jéjunale est la caractéristique histologique la plus fréquente. Par maladie immunoproliférative de l'intestin grêle, on désigne un syndrome caractérisé par des lésions intestinales bénignes mais qui ont les caractéristiques pathologiques des MCL- α sans synthèse de chaînes lourdes α .

L'électrophorèse des protéines sériques est normale dans la moitié des cas ; dans le reste, une bande large banale peut apparaître dans la région α_2 ou β . Le diagnostic repose sur l'identification d'une chaîne lourde α monoclonale à l'immunofixation, sans l'expression de chaîne légère κ monoclonale ou λ . La quantité de chaîne lourde α dans l'urine est faible.

En l'absence de traitement, la MCL- α est généralement progressive et mortelle. Le traitement consiste en antibiotiques, tels que les tétracyclines, et l'éradication de toute infection parasitaire concomitante. Les patients qui ne répondent pas aux antibiotiques sont alors soumis à une chimiothérapie similaire à celle utilisée pour traiter le lymphome non hodgkinien, par exemple la cure CHOP qui comprend le cyclophosphamide, l'hydroxydaunomycine, la vincristine (Oncovin®) et la prednisone.

MCL- μ

Cette maladie est caractérisée par la présence dans le sérum d'un fragment de chaîne μ monoclonale détectée par immunofixation, sans expression de chaîne légère monoclonale κ ou λ .

Sauf un certain degré d'hypogammaglobulinémie, le tracé électrophorétique des protéines sériques ne montre habituellement rien d'anormal. Deux tiers des patients ont une protéinurie de Bence-Jones. La moelle osseuse est infiltrée de lymphocytes, de plasmocytes et de cellules lymphoplasmacytoïdes. Une vacuolisation des plasmocytes est fréquente et devrait suggérer la possibilité d'une MCL. La survie des patients atteints d'une MCL- μ varie de quelques mois à plusieurs années. Le traitement est à base de corticoïdes et d'agents alkylants.

- **Cryoglobulinémie**

Les cryoglobulines sont des protéines plasmatiques qui précipitent à froid et se dissolvent à chaud. Les syndromes correspondants sont dits idiopathiques, ou essentiels, quand ils ne sont pas associés à une maladie reconnaissable. Les cryoglobulines sont classées en trois types : type I (monoclonal), type II (mélange monoclonal et polyclonal) et type III (polyclonal).

Cryoglobulinémie de type I

Une cryoglobulinémie de type I (monoclonal) appartient le plus souvent à la classe IgM ou IgG ; on a rapporté quelques cas où l'IgA ou une protéine de Bence-Jones était en cause. La plupart des patients, malgré une abondante cryoglobuline de type I, sont tout à fait asymptomatiques. D'autres avec une cryoglobuline monoclonale de 1 à 2 g/dl peuvent montrer des signes de vasculite. Celle-ci se manifeste lorsque la température se refroidissant quelque peu déclenche la précipitation de la cryoglobuline ; les symptômes sont alors de la douleur, du purpura, le phénomène de Raynaud, de la cyanose, et même une ulcération et une desquamation de la peau et du tissu sous-cutané. Les cryoglobulines de type I sont associées à une macroglobulinémie, à un myélome multiple ou une GMSI. Lorsque la cryoglobulinémie est de nature IgM, les patients symptomatiques sont traités comme s'ils étaient atteints d'une maladie de Waldenström, et comme s'ils avaient un myélome multiple lorsqu'il s'agit d'une autre classe d'immunoglobuline.

Cryoglobulinémie de type II

Une cryoglobulinémie de type II (mixte) consiste typiquement en un complexe immun formé par l'association d'une protéine M IgM et d'IgG polyclonales, mais on observe également des IgG ou IgA monoclonales liées à des IgM polyclonales. Le tracé électrophorétique des

protéines sériques est en général normal ou montre une hypergammaglobulinémie polyclonale diffuse. La quantité de cryoglobuline mixte est le plus souvent inférieure à 0,2 g/dl. Malgré la présence du composant monoclonal, on ne trouve pas, chez la plupart des patients, de prolifération plasmocytaire clonale, mais plutôt des marqueurs sérologiques d'infection par le virus de l'hépatite C. À l'heure actuelle, l'hépatite C est considérée comme étant la cause de la plupart des cas de cryoglobulinémie de type II.

La plupart des manifestations cliniques sont liées au développement d'une vasculite et sont notamment : purpura palpable, livedo réticulaire, polyarthralgies et neuropathie. L'atteinte des articulations, en général symétrique, entraîne rarement des déformations. Le phénomène de Raynaud, une nécrose cutanée et une atteinte neurologique sont d'autres complications possibles. Dans près de 80 % des cas, des biopsies rénales révèlent des lésions glomérulaires, qui peuvent entraîner un syndrome néphrotique, mais une insuffisance rénale grave est rare.

L'administration précoce de corticoïdes est le traitement le plus fréquent, mais il faut traiter l'hépatite C sous-jacente par l'interféron- $\alpha 2$ ou la ribavirine. En l'absence de réponse, des agents comme le cyclophosphamide, le chlorambucil, l'azathioprine ou le rituximab peuvent supprimer la production du composant monoclonal. Si les symptômes s'aggravent, le traitement d'urgence est une plasmaphérèse (avec circuit réchauffé), qui soulage en éliminant les complexes immuns circulants.

Cryoglobulinémie de type III

La cryoglobulinémie de type III (polyclonal) ne contient pas de composant monoclonal et n'est pas associée à une prolifération clonale de plasmocytes. Elle peut survenir chez de nombreux patients atteints d'infection chronique ou d'une maladie inflammatoire. Elle n'a généralement pas de conséquence clinique, à moins qu'elle ne soit associée à une hépatite C chronique.



Fig. 87.4 CRYOGLOBULINEMIA MANIFESTING WITH SEVERE ACROCYANOSIS IN A PATIENT WITH WALDENSTRÖM MACROGLOBULINEMIA (A) BEFORE AND (B) FOLLOWING WARMING AND PLASMAPHERESIS.

Partie V : Amylose^{20,21}

Définition

L'amylose à chaîne légère d'immunoglobuline est caractérisée par une population clonale de plasmocytes dans la moelle osseuse qui produit des chaînes légères monoclonales de type κ ou λ , comme molécules intactes ou sous forme de fragments. Les chaînes légères, au lieu de la configuration α -hélicoïdale de la plupart des protéines, ont une structure en feuillet β plissé, qui favorise leur précipitation et leurs dépôts dans les tissus, ce qui finit par perturber la fonction des organes. La configuration en feuillet β plissé est responsable des propriétés tinctoriales ; lorsque la protéine est colorée par le rouge Congo et exposée à une lumière polarisée, une biréfringence vert pomme apparaît et fournit le diagnostic. L'amylose systémique à chaîne légère (AL) doit être distinguée de l'amylose, beaucoup moins fréquente, associée à une infection chronique ou à une arthropathie inflammatoire (secondaire ou AA) ; elle doit l'être également des cardiomyopathies et neuropathies amyloïdes héréditaires (familiales ou AF).

Manifestations cliniques

L'amylose est particulièrement difficile à diagnostiquer et constitue un défi pour les internistes. Les symptômes initiaux peuvent être très larges et ressemblent à des troubles beaucoup plus communs. Les signes incluent un épaissement de la langue avec des indentations et des pincements ou un purpura périorbitaire, conséquence de la fragilité vasculaire.

laire. Les signes sont spécifiques, mais manquent de sensibilité, en ce sens qu'ils ne sont pas présents chez plus de 20 % des patients. Aucune technique d'imagerie et aucun examen de laboratoire ne fournissent à eux seuls le diagnostic de la maladie. Le clinicien doit donc être conscient de la possibilité d'une amylose, ou bien elle peut lui échapper. Le rein est souvent impliqué dans l'amylose. Le diagnostic doit être évoqué chez tout patient avec une protéinurie de type néphrotique non diabétique. Une augmentation spectaculaire du taux de cholestérol sanguin (médiane de 270 mg/dl) peut être un premier signe chez un tiers des patients atteints d'amylose avec syndrome néphrotique. Aussi, une analyse d'urine pour recherche de protéinurie doit être effectuée chez tout patient dont la cholestérolémie a brusquement augmenté. Si une glomérulopathie à changements minimes était présumée, un patient non diabétique avec protéinurie pourrait recevoir empiriquement une cure de corticoïde. Or, ce traitement retarde le diagnostic d'amylose et permet ainsi que la maladie s'étende à d'autres organes. En cas de syndrome néphrotique non diabétique, 10 % des biopsies rénales s'avèrent par la suite contenir de la substance amyloïde. Dans l'AL, une biopsie rénale transcutanée n'augmente pas l'incidence des saignements.

L'amylose atteint le cœur chez environ 50 % des patients, et le diagnostic est difficile car la fatigue est souvent la seule manifestation. Comme la maladie cardiaque amyloïde entraîne une insuffisance diastolique, les signes typiques de la cardiomyopathie (silhouette cardiaque agrandie à la radiographie thoracique, fraction d'éjection basse à l'échocardiographie et redistribution vasculaire pulmonaire) sont absents. L'effet de l'amylose sur le cœur est un mauvais remplissage pendant la diastole. Les patients ont un faible volume télédiastolique et, par conséquent, un faible volume d'éjection en dépit d'une fraction d'éjection tout à fait normale. Le tracé électrocardiographique ressemble souvent à celui d'un infarctus et peut être interprété comme un signe d'infarctus ischémique silencieux ; cela entraîne une coronarographie, qui est invariablement négative (sauf si le patient est en plus coronarien). L'épaississement des parois cardiaques par l'infiltration amyloïde montré par l'échocardiographie est souvent pris à tort pour une hypertrophie ventriculaire gauche, la cause de l'insuffisance cardiaque étant alors attribuée à une hypertension silencieuse ou, à défaut, à une cardiomyopathie hypertrophique. L'échocardiographie montre fréquemment une insuffisance des valves mitrale et tricuspide. Une cardiomyopathie restrictive a été confondue avec une maladie péricardique, et des patients ont subi une péricardectomie inutile, sans bénéfice clinique. Le classique aspect granuleux ou de verre dépoli à l'échocardiographie n'est pas utile au diagnostic. Les patients atteints d'amylose présentent rarement des symptômes de maladie cardiaque ischémique. En imagerie par résonance

magnétique avec gadolinium, le rehaussement est retardé chez 69 % des patients atteints d'amylose cardiaque. Le rehaussement myocardique est associé à une augmentation de la masse ventriculaire et une altération de la fonction systolique du ventricule gauche.

Le foie est impliqué chez 13 % des patients. Les manifestations typiques sont une hépatomégalie et une augmentation du taux de phosphatase alcaline sérique. L'augmentation des transaminases et de la bilirubine est un signe tardif. L'imagerie n'est pas utile, et la capture hépatique est homogène. De nombreux patients subissent des examens ayant pour but la recherche de métastases. Une biopsie du foie n'est pas contre-indiquée en présence d'amylose hépatique, car le risque d'hémorragie n'est pas accru. Chez de rares patients, une rupture spontanée de la rate peut survenir. Une déficience acquise du facteur X de la coagulation est propre à l'AL et peut être responsable d'une grave hémorragie. Le taux remonte avec un traitement efficace parce que la cause est la fixation du facteur aux fibrilles d'amyloïde.

La neuropathie périphérique associée à l'amylose commence dans les extrémités inférieures ; elle est symétrique et généralement sensorielle ou sensorimotrice. Quand une protéine monoclonale est détectée, les diagnostics fréquents sont soit une polyneuropathie inflammatoire démyélinisante chronique, soit une neuropathie associée à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée, car l'amylose n'a pas été prise en compte dans le diagnostic différentiel. Une neuropathie autonome associée se développe chez environ 4 % des patients et peut se manifester par une hypotension orthostatique, qui peut être attribuée par erreur à une insuffisance cardiaque. Des troubles du système autonome intestinal sont des complications fréquentes. Ils peuvent affecter soit la partie supérieure de l'intestin, ce qui entraîne une pseudo-obstruction récurrente et des vomissements, soit la partie inférieure, ce qui provoque une alternance de constipation et d'incontinence fécale. La diarrhée causée par une dysautonomie a été diagnostiquée à tort comme une colite collagène lorsque des dépôts éosinophiles ont été trouvés dans la muqueuse intestinale par coloration à l'hématoxyline-éosine en l'absence de coloration au rouge Congo. Un syndrome du canal carpien survient chez environ 13 % des patients ; il ne peut être distingué cliniquement du syndrome associé à des microtraumatismes répétés, mais souvent la libération chirurgicale ne parvient pas à l'améliorer. Une pneumopathie interstitielle, une pseudoclaudication, des dépôts périarticulaires, une perte de poids inexplicée sont des manifestations rares.

Une amylose systémique peut être confondue avec un myélome multiple débutant. Chez des patients qui présentent des symptômes vagues de fatigue et de l'oedème, on trouve une protéine monoclonale dans l'urine, et une biopsie de moelle osseuse révèle une plasmocytose

clonale avec une médiane de 5 % de plasmocytes médullaires, mais un quart des patients ont plus de 10 % de plasmocytes dans la moelle osseuse, ce qui est considéré comme un critère diagnostique de myélome multiple. Lorsque le syndrome amyloïde sous-jacent n'est pas détecté, ces patients sont souvent considérés comme atteints d'un myélome multiple atypique. Chez ces patients, si la démarche diagnostique susceptible d'exclure l'amylose n'a pas été effectuée, un diagnostic erroné de rein myélomateux ou de neuropathie démyélinisante risque d'être posé.

Tableau 13-1 Symptômes, signes et syndromes de l'amylose

Symptômes et signes
Symptômes courants : fatigue, œdème, dyspnée, anorexie, paresthésies
Symptômes rares : claudication, douleurs et raideurs articulaires, syndrome sec
Signes courants : purpura périorbitaire, glossomégalie, hépatomégalie
Signes rares : Infiltration cireuse des paupières, signe de l'épaulette
Syndromes
Syndrome néphrotique non diabétique
Cardiomyopathie non ischémique avec un échocardiogramme montrant une « hypertrophie »
Hépatomégalie ou augmentation de la phosphatase alcaline, sans anomalie à l'imagerie
Neuropathie périphérique avec gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou polyneuropathie démyélinisante inflammatoire chronique avec dysfonctions autonomes
Myélome atypique avec chaînes légères monoclonales et faible plasmocytose médullaire

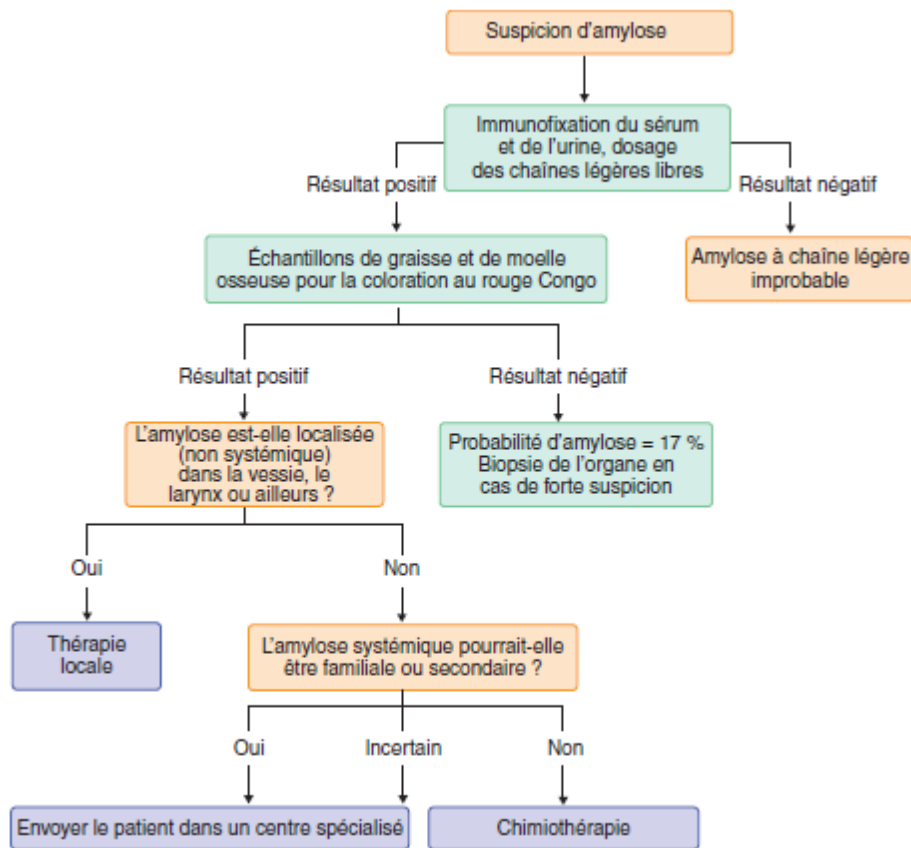
Diagnostic

Dépistage de l'amylose

Même si l'on trouve une protéinurie chez un patient non diabétique, une cardiomyopathie ischémique sans facteur de risque, une hépatomégalie inexplicée, une neuropathie périphérique ou autonome ou un syndrome du canal carpien, le diagnostic le plus probable n'est pas nécessairement une amylose. Cette maladie ne touche par an que 8 personnes sur un million, et une biopsie de routine n'est pas justifiée chaque fois que des symptômes compatibles se manifestent. Le signe physique classique du purpura périorbitaire ne s'observe que chez 10 % des patients ; souvent, il ne consiste qu'en éruptions pétéchiales sur les paupières et passe facilement inaperçu. L'épaississement de la langue survient chez 10 à 15 % des patients et, par conséquent, même s'il est spécifique, ce symptôme n'est pas assez sensible pour contribuer au diagnostic. Chez certains patients, la macroglossie peut ne pas être remarquée ou elle peut être attribuée à une acromégalie ; la langue peut aussi être biopsiée inutilement en raison d'une suspicion de carcinome épidermoïde. Si la biopsie n'est pas une

technique de dépistage appropriée, quel algorithme faut-il alors suivre pour que l'amylose à chaîne légère puisse être identifiée ?

Par définition, l'amylose est une dyscrasie plasmocytaire ; par conséquent, une anomalie des immunoglobulines est détectable chez presque tous les patients soit par immunofixation du sérum ou de l'urine, soit par dosage des chaînes légères libres d'immunoglobulines. Quand un patient présente un syndrome clinique compatible, ces analyses devraient être pratiquées avant que des examens diagnostiques invasifs ne soient entrepris. Une simple électrophorèse des protéines sériques sans immunofixation est insuffisante, car la concentration des protéines monoclonales est très faible chez la plupart des patients et le pic correspondant n'est pas visible. Lorsque ces trois examens (immunofixation du sérum et de l'urine plus dosage des chaînes légères) sont utilisés en combinaison, la sensibilité est de 100 %. Si une protéine monoclonale est détectée, d'autres investigations doivent être lancées, comme décrit plus loin. En l'absence de protéine monoclonale, trois possibilités existent : (1) le patient n'est pas atteint d'amylose ; (2) si l'on sait que le patient est atteint d'amylose, celle-ci peut être localisée plutôt que systémique ; (3) si l'on sait que le patient est atteint d'amylose systémique, celle-ci peut être du type systémique sénile ou du type familial plutôt que du type d'amylose à chaîne légère.



Algorithme pour une démarche diagnostique rentable en cas d'amylose systémique à chaîne légère.

Confirmer le diagnostic d'amylose

Compte tenu du pronostic grave de l'amylose à chaîne légère, le diagnostic doit être confirmé dans tous les cas par une biopsie (avec coloration au rouge Congo). Il semble raisonnable de biopsier un rein quand la protéinurie est le symptôme principal, le coeur en cas de cardiomyopathie, le foie en cas d'hépatomégalie avec augmentation de la phosphatase alcaline, ou un nerf en cas de perte fonctionnelle sensorimotrice, mais en pratique ces mesures, invasives et parfois risquées, ne sont pas nécessaires. L'aspiration de graisse sous-cutanée est un procédé ambulatoire qui fournit un résultat dans les 24 heures et peut mettre en évidence des dépôts amyloïdes chez 70 % des patients. La moelle osseuse est un second site de biopsie pratique, et ce test est souvent nécessaire pour exclure la possibilité d'un myélome multiple associé. La biopsie médullaire est positive dans 50 % des cas. La combinaison de l'aspiration de graisse sous-cutanée et d'une biopsie de moelle osseuse permet la détection d'amyloïde chez 87 % des patients. Les autres patients doivent subir une biopsie de l'organe concerné.

Une fois que les dépôts amyloïdes ont été détectés dans les tissus, des examens diagnostiques sont encore nécessaires. La présence d'une protéine monoclonale dans le sérum ou l'urine et la présence de dépôts congophiles dans les tissus ne prouvent pas que l'amylose à

chaîne légère soit à l'origine. D'autres démarches diagnostiques sont essentielles pour que le type de substance amyloïde puisse être classifié avant l'instauration du traitement. Un examen immunohistochimique tissulaire peut être utile, mais la conformation altérée de la chaîne légère de l'amyloïde empêche souvent les épitopes d'être reconnus par les antisérums commerciaux ; aussi, les résultats faussement négatifs sont fréquents. L'analyse du dépôt amyloïde par spectrométrie de masse peut être appliquée à des tissus inclus dans la paraffine et peut identifier la nature de la substance amyloïde par séquençage direct des acides aminés, ne laissant aucun doute sur l'origine de la protéine amyloïde. L'incidence des gammopathies monoclonales chez les personnes âgées oscille entre 3 et 5 %. Par conséquent, on peut s'attendre à ce qu'une fraction de patients atteints d'amylose systémique sénile, localisée ou familiale ait une gammopathie monoclonale associée, ce qui peut induire en erreur. L'analyse par spectroscopie de masse est réalisable sur le tissu gras sous-cutané.

Traitement

Auparavant, on considérait l'amylose comme incurable et toujours mortelle. Avec les thérapies actuelles, on obtient régulièrement des taux de réponse d'environ 70 % et, selon plusieurs rapports, la durée médiane de survie pourrait dépasser 5 ans. Idéalement, il faudrait que des agents puissent corriger le repliement anormal de la protéine et la rendre soluble, mais ils ne sont pas disponibles. La source de chaîne légère d'immunoglobuline est la population clonale plasmocytaire dans la moelle osseuse. Toutes les thérapies connues sont destinées à la destruction de ce clone plasmocytaire. Les deux choix sont généralement la chimiothérapie à dose traditionnelle ou la chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches autologues. Mais, en raison d'un âge avancé, d'une dysfonction cardiaque ou d'une insuffisance rénale, la plupart des patients sont exclus de la thérapie à haute dose. Les traitements actuels comprennent des combinaisons de melphalan, dexaméthasone, bortézomib et lénalidomide. Le rôle de la thérapie à haute dose avec greffe de cellules souches dans le traitement de l'amylose reste controversé. Un traitement efficace peut corriger un syndrome néphrotique, une insuffisance cardiaque et une hépatomégalie. L'imagerie a montré la régression de dépôts amyloïdes après suppression de la synthèse de la chaîne légère.

Évaluation des effets de la thérapie : Comme nous l'avons vu, le dosage de chaîne légère libre d'immunoglobuline dans le sérum est utile comme test de dépistage chez les patients dont le tableau clinique est compatible avec une amylose. Ce test est également utilisé pour suivre l'effet thérapeutique ; en effet, le taux de chaîne légère est quantifiable et reproductible. Sur la base des critères actuels de réponse hématologique, une thérapie réussie est caractérisée par une réduction de 50 % du taux anormal de la chaîne légère libre. Puisque la toxicité tissulaire

de l'amyloïde est liée au dépôt de petites quantités de chaîne légère, il n'est pas certain que le succès exige l'élimination complète de la chaîne légère. Des études ont montré que les patients chez qui une normalisation complète de la chaîne légère libre a été obtenue ont un meilleur pronostic, mais il n'est pas certain que les patients qui n'atteignent pas ce niveau de réponse doivent être soumis à un traitement plus intensif dans le but de supprimer ce précurseur sérique de l'amyloïde pathogène.

Pronostic

Le pronostic des patients atteints d'amylose à chaîne légère dépend de l'étendue de l'atteinte cardiaque. Avec l'avènement de l'hémodialyse de routine, les décès dus à l'insuffisance rénale sont rares. Plus le coeur est atteint, plus la survie du patient est courte. L'échocardiographie fournit des informations utiles à propos de la fraction d'éjection, de l'épaisseur du septum ventriculaire et de la paroi libre du ventricule gauche ainsi que du pourcentage de déformation (la vitesse avec laquelle la paroi se raccourcit). L'échocardiographie Doppler permet des mesures quantitatives de la fonction diastolique et montre le ralentissement de la circulation sanguine dans la chambre ventriculaire, la gauche se remplissant insuffisamment. Cette « rigidité » mesurée par le temps de décélération fournit des informations utiles notamment sur les perspectives de survie.

Les biomarqueurs cardiaques sont des mesures extrêmement sensibles de la fonction myocardique, sont reproductibles, et peuvent servir non seulement au pronostic, mais aussi au suivi de la réponse cardiaque après un traitement efficace. Chez les patients atteints d'amylose, les taux sériques de troponine et de NT-proBNP (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*) sont des paramètres prédictifs de survie très fiables. Sur la base de ces deux biomarqueurs cardiaques, on a mis au point un système de stadification afin de prévoir la survie avec précision. Dans des essais cliniques de traitement de l'amylose, la moitié des patients avec des augmentations extrêmes de ces marqueurs n'ont pas pu terminer les 3 mois de traitement.

Partie VI : Leucémie lymphoïde aiguë^{22,23,24}

Définition

Une hématopoïèse normale nécessite la prolifération et la différenciation, étroitement régulées, de cellules souches hématopoïétiques pluripotentes qui deviennent les cellules matures du sang périphérique. La leucémie aiguë est le résultat d'un ou de plusieurs événements néoplasiques survenant dans l'un des précurseurs hématopoïétiques. Au lieu de proliférer et de se différencier normalement, la cellule affectée donne naissance à une descendance qui ne se différencie pas, mais continue à proliférer de façon incontrôlée. En conséquence, les cellules lymphoïdes dans la leucémie lymphoïde aiguë (LLA) – souvent appelées blastes – s'accumulent rapidement et remplacent progressivement la moelle osseuse, ce qui diminue la production des globules rouges normaux, des globules blancs et des plaquettes. Cette perte de fonction de la moelle normale donne lieu aux complications cliniques courantes de la leucémie : anémie, infections et saignements. Avec le temps, les blastes leucémiques passent dans la circulation sanguine et finalement occupent les ganglions lymphatiques, la rate et d'autres organes vitaux. Non traitée, la leucémie aiguë est rapidement fatale ; la plupart des patients meurent dans les quelques mois après le diagnostic. Avec un traitement approprié, cependant, l'histoire naturelle de la leucémie aiguë peut être fortement modifiée, et de nombreux patients peuvent être guéris.

Épidémiologie

Incidence

Environ 39 000 nouveaux cas de leucémie ont été diagnostiqués aux États-Unis en 2009, à un taux approximatif de 8,5 cas pour 100 000 personnes ; ce taux est demeuré relativement constant au cours des trois dernières décennies. Les leucémies représentent près de 3 % de tous les cancers aux États-Unis. L'impact de la leucémie est accentué par le jeune âge de certains patients. Par exemple, avec une incidence maximale entre les âges de 2 et 10 ans, la LLA est le cancer le plus fréquent et la deuxième cause de décès chez les enfants de moins de 15 ans.

Déterminants

Le plus souvent, la cause de la leucémie aiguë n'est pas connue ; elle l'est néanmoins dans quelques cas.

- Radiation

Les rayons ionisants sont leucémogènes. Par exemple, l'incidence de LLA, de LMA et de leucémie myéloïde chronique (LMC) est augmentée chez les patients recevant une radiothérapie pour spondylarthrite ankylosante et chez les survivants des explosions atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki. L'ampleur du risque dépend de la dose, de sa répartition dans le temps et de l'âge de la personne. Le risque le plus grand est lié à des doses plus élevées, délivrées sur de plus courtes périodes et à des patients plus jeunes. Dans les zones de rayonnement de fond naturellement élevé (souvent à cause du radon), des aberrations chromosomiques seraient plus fréquentes, mais une augmentation de la leucémie aiguë n'est pas retrouvée de manière systématique. Des inquiétudes ont été soulevées quant aux effets leucémogènes possibles des champs électromagnétiques non ionisants de fréquence extrêmement basse émis par les installations électriques. Si un tel effet existe, sa magnitude est faible.

- Virus oncogènes

La recherche d'une cause virale de la leucémie s'est poursuivie intensément, mais seulement deux associations claires ont été trouvées. Le virus HTLV-I (*human T-cell lymphotropic virus type I*), un virus enveloppé à ARN simple brin, est considéré comme l'agent causal de la leucémie à lymphocytes T de l'adulte. Cette forme particulière de leucémie est retrouvée au sein de groupes géographiques dans le sud-ouest du Japon, le bassin des Caraïbes et en Afrique. Puisque la séropositivité pour le HTLV-I a été trouvée avec une fréquence accrue chez les patients fréquemment transfusés et chez les toxicomanes par voie intraveineuse, la recherche des anticorps anti-HTLV-I dans les produits sanguins est maintenant une pratique courante dans les banques de sang aux États-Unis. Le virus d'Epstein-Barr, le virus à ADN qui cause la mononucléose infectieuse, est associé au lymphome de Burkitt et à son homologue leucémique, la LLA à lymphocytes B matures.

Physiopathologie

Classification

La classification des leucémies aiguës par l'Organisation mondiale de la santé repose sur des caractéristiques cliniques, morphologiques, immunophénotypiques, cytogénétiques et moléculaires.

Morphologie

Les cellules leucémiques dans les LMA ont généralement un diamètre de 12 à 20 nm, avec une chromatine nucléaire discrète, de multiples nucléoles, le cytoplasme contenant généralement

des granules azurophiles. Les bâtonnets d'Auer, qui sont de minces inclusions cytoplasmiques fusiformes qui se colorent rouge au Wright-Giemsa, sont pratiquement pathognomoniques d'une LMA. Les cellules leucémiques des LLA tendent à être plus petites que les blastes de la LMA et sont relativement dépourvues de granules. Selon le système morphologique franco-américano-britannique (FAB), les LLA sont réparties en sous-groupes L1, L2, L3. Les blastes de L1 sont de taille uniforme, avec une chromatine homogène, des nucléoles indistincts et peu de cytoplasme ; les granules sont rares ou absents. Les blastes de L2 sont plus grands et de taille plus variable et peuvent avoir des nucléoles. Les blastes L3 sont distincts, avec des nucléoles proéminents, un cytoplasme fortement basophile et des vacuoles.

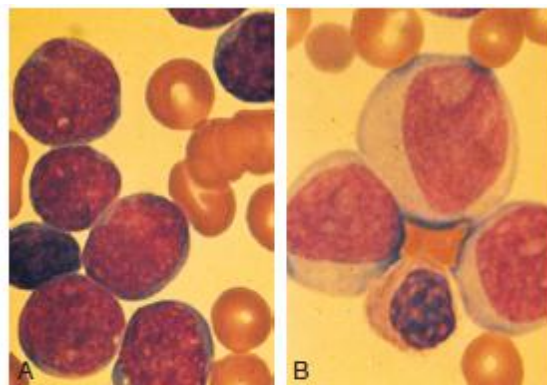


Fig. 8-1. Leucémie aiguë. A. Leucémie lymphoïde aiguë (LLA). B. Leucémie myéloïde aiguë (LMA). Les lymphoblastes dans les LLA sont plus petits, avec un rapport de taille plus élevé entre noyau et cytoplasme et des nucléoles moins nets que dans les myéloblastes des LMA. Les nucléoles dans les myéloblastes apparaissent clairement comme si le noyau avait été « poinçonné ».

Immunophénotypage

On utilise l'immunophénotypage par cytométrie en flux à paramètres multiples pour identifier la lignée impliquée de leucémies aiguës nouvellement diagnostiquées et pour détecter des immunophénotypes aberrants, ce qui permet de mesurer la maladie résiduelle minimale après traitement.

Environ 75 % des cas de LLA expriment des antigènes de lignée B et peuvent être subdivisés en quatre catégories. Le groupe le plus immature, LLA à pro-B, exprime CD19, mais pas les autres antigènes de la lignée B et représente environ 10 % des cas de LLA. Environ 50 à 60 % des cas de LLA expriment l'antigène CALLA (*common ALL antigen*), ou CD10, une glycoprotéine qui se trouve aussi parfois sur des lymphocytes normaux précoces et d'autres tissus non hématopoïétiques. On pense que les LLA porteuses de CALLA représentent un état de différenciation précoce des cellules pré-B. Environ 10 % des cas de LLA contiennent des immunoglobulines dans leur cytoplasme ; ces LLA sont dites à cellules pré-B. Les LLA à

cellules B se caractérisent par la présence d'immunoglobulines à la surface cellulaire et représentent moins de 5 % des cas de LLA. En général, les meilleurs résultats thérapeutiques dans les divers types de LLA à cellules B sont obtenus dans celui dit à cellules pré-B précoces (CALLA positif).

Parmi les 25 % de cas de LLA qui expriment des antigènes de lignée T, moins de la moitié sont dits de type cellulaire pré-T ; ils expriment CD3 avec CD4 et CD8 ou ni l'un ni l'autre ; la LLA dite à cellules T représente la majorité des cas, et exprime CD3 avec CD4 ou CD8. Le pronostic des LLA à cellules T est meilleur que celui du type à cellules pré-T.

Chez environ 25 % des patients atteints de LLA, les cellules leucémiques expriment également des antigènes myéloïdes. Historiquement, la présence de ces antigènes définissait un groupe de patients dont le pronostic était un peu moins favorable, mais avec les thérapies actuelles, plus agressives, l'impact de l'expression de l'antigène myéloïde a disparu.

Les leucémies aiguës de lignée ambiguë, qui sont rares, n'expriment aucun marqueur de différenciation d'une lignée (leucémie aiguë indifférenciée [LAI]), ou leurs blastes expriment des marqueurs de plus d'une lignée (leucémie aiguë de phénotype mixte [LAPM]). Les LAPM peuvent contenir des populations distinctes de blastes de différentes lignées (bilinéaires) ou une population unique exprimant des caractéristiques des deux lignées (biphénotypiques). En général, le pronostic des patients atteints de LAI ou de LAPM est médiocre lorsque le traitement se limite à une chimiothérapie standard.

Cytogénétique et biologie moléculaire

Dans la plupart des cas de leucémie aiguë, on trouve une anomalie du nombre ou de la structure de chromosomes. Ces anomalies sont clonales, impliquant toutes les cellules malignes chez un patient donné ; elles sont acquises et sont absentes dans les cellules normales du patient ; elles sont considérées comme « non aléatoires », car des anomalies spécifiques sont observées dans plusieurs cas et sont associées à différents sous-types morphologiques ou cliniques de la maladie. Ces anomalies peuvent être tout simplement le gain ou la perte de chromosomes entiers, mais le plus souvent elles comprennent des translocations, des délétions ou inversions chromosomiques. Lorsque les patients atteints de leucémie aiguë et d'une anomalie chromosomique sont traités et entrent en rémission complète, l'anomalie chromosomique disparaît ; quand une rechute survient, elle réapparaît. Dans de nombreux cas, ces anomalies ont fourni des indices quant à la physiopathologie de la leucémie aiguë.

L'anomalie cytogénétique la plus commune chez les adultes atteints de LLA est le chromosome Philadelphie (Ph), ou t(9;22). Cette translocation entraîne la fusion du gène *BCR* sur le chromosome 22 et le gène *ABL* d'une tyrosine kinase sur le chromosome 9. Cela se traduit par l'activation constitutive de *ABL*, mais le mécanisme précis par lequel cette activité conduit à la leucémie n'est pas connu. La fusion *BCR-ABL* est responsable de LLA et de LMC, avec une différence dans le point de rupture dans le *BCR* qui permet de les distinguer. Une protéine de fusion légèrement plus petite, de 190 kD, est trouvée généralement dans les LLA, alors qu'une protéine de plus de 210 kD est caractéristique de la LMC. La fréquence de t(9;22) dans les LLA augmente avec l'âge ; elle est observée dans environ 5 % des cas chez l'enfant, 25 % chez l'adulte et 50 % chez les plus de 50 ans. Avant le développement d'inhibiteurs spécifiques de tyrosine kinase, les LLA avec t(9;22) avaient un mauvais pronostic ; les nouveaux traitements associant des inhibiteurs de tyrosine kinase à une chimiothérapie fournissent de meilleurs résultats. La translocation la plus fréquemment observée en cas de LLA chez l'enfant est t(12;21), ce qui implique les gènes *TEL* et *LMA1*. Bien que t(12;21) soit difficile à diagnostiquer par la cytogénétique de routine, des études moléculaires ont montré qu'elle intervient dans 25 % des LLA des enfants et dans 4 % des LLA des adultes et son pronostic est favorable. Des délétions partielles en 9p, repérées dans 5 à 7 % des LLA des adultes, sont également de bon pronostic. D'autres anomalies parfois observées dans des LLA à lymphocytes B comprennent la t(8;14) et la t(8;22), qui ont pour effet de transloquer le gène *MYC* du chromosome 8 et l'amplificateur des gènes d'immunoglobulines des chromosomes 14 et 22 ; elles sont associées à un mauvais résultat thérapeutique. Les LLA à lymphocytes T sont fréquemment associées à des anomalies des chromosomes 7 ou 14 dans les sites d'amplificateurs des gènes des récepteurs des lymphocytes T sur ces chromosomes. Les cellules leucémiques, chez environ 20 % des patients atteints de LLA, ont une propension à capter des chromosomes, pour atteindre parfois une moyenne de 50 à 60 chromosomes par cellule. Les patients atteints de telles leucémies hyperdiploïdes ont tendance à bien répondre à la chimiothérapie.

Manifestations cliniques

Les signes et les symptômes de la leucémie aiguë apparaissent habituellement rapidement, en quelques semaines à quelques mois tout au plus ; ils résultent de la diminution de la fonction de la moelle normale et de l'invasion des organes normaux par des blastes leucémiques. L'anémie est présente au moment du diagnostic chez la plupart des patients et cause de la fatigue, de la pâleur, des maux de tête et, chez les patients prédisposés, de l'angor ou une insuffisance cardiaque. Chez environ un tiers des patients, la thrombopénie se manifeste par

des saignements cliniquement évidents au moment du diagnostic, le plus souvent sous forme de pétéchies, d'ecchymoses, de saignements des gencives, d'épistaxis ou d'hémorragie. La plupart des patients atteints de leucémie aiguë manquent nettement de granulocytes au moment du diagnostic. En conséquence, lors de la première visite, environ un quart des patients atteints de LLA ont des infections importantes, voire mortelles, dont la plupart sont d'origine bactérienne.

En plus de la suppression de la fonction de la moelle normale, les cellules leucémiques peuvent infiltrer des organes sains. L'hypertrophie des ganglions lymphatiques, du foie et de la rate est fréquente au moment du diagnostic. La douleur osseuse, considérée comme la conséquence d'une infiltration leucémique du périoste ou de l'expansion de la cavité médullaire, est une plainte fréquente, en particulier chez les enfants atteints de LLA. Les cellules leucémiques infiltrent parfois la peau et provoquent une éruption cutanée surélevée non prurigineuse, dite *leucémie cutanée*. Les cellules leucémiques peuvent infiltrer les leptoméniges et causer une méningite leucémique, qui se manifeste généralement par des maux de tête et des nausées. L'aggravation de l'invasion du système nerveux central (SNC) entraîne des paralysies et des convulsions. Bien que moins de 5 % des patients atteints de LLA aient une atteinte du SNC au moment du diagnostic, le SNC est un site fréquent de récurrence et, par conséquent, la prévention d'une extension au SNC est un objectif essentiel de tout traitement. Les testicules peuvent être impliqués et constituent un site fréquent de rechute. Certaines manifestations cliniques sont propres à certains sous-types de leucémie. Les patients atteints de LLA à lymphocytes T ont fréquemment des masses médiastinales.

Diagnostic

Des anomalies dans l'hémogramme sont généralement les premiers résultats de laboratoire suggestifs de leucémie aiguë ; la plupart des patients sont anémiques et plus ou moins thrombopéniques ; près d'un quart sont gravement thrombopéniques (plaquettes < 20 000/ μ l). Bien que la plupart des patients aient trop peu de granulocytes au moment du diagnostic, la numération totale des globules blancs périphériques varie davantage ; 25 % des patients ont un nombre très élevé de globules blancs (> 50 000/ μ l), 50 % une leucocytose entre 5000 et 50 000/ μ l et 25 % ont un nombre de globules blancs inférieur à 5000/ μ l). Dans la plupart des cas, les blastes sont présents dans le sang, bien que, chez certains patients, ils soient très peu nombreux ou absents.

Le diagnostic de leucémie aiguë repose généralement sur la ponction et la biopsie de la moelle, prélevée généralement à partir de la crête iliaque postérieure. Les produits d'aspiration

et de biopsie sont habituellement hypercellulaires ; ils contiennent 20 à 100 % de cellules blastiques, qui ont remplacé largement la moelle normale. Parfois, en plus de l'infiltrat blastique, on constate des changements comme une fibrose médullaire ou une nécrose médullaire. Des échantillons de moelle doivent également être examinés par immunophénotypage et cytogénétique. Une ponction lombaire diagnostique est généralement recommandée en cas de suspicion de LLA.

Les temps de prothrombine et de thromboplastine partiel sont parfois élevés. D'autres anomalies fréquemment présentes sont l'hyperuricémie, et l'augmentation de la lactate déshydrogénase sérique. En cas d'accélération du renouvellement et de mort cellulaires (par exemple dans la LLA de type L3), le syndrome de lyse tumorale peut déjà se manifester, au moment du diagnostic, dans les résultats des analyses de laboratoire : hypocalcémie, hyperkaliémie, hyperphosphatémie, hyperuricémie et signes d'insuffisance rénale. Ce syndrome, observé le plus souvent peu après le début du traitement, peut être rapidement mortel s'il n'est pas pris adéquatement en charge.

Diagnostic différentiel

Le diagnostic de leucémie aiguë, généralement simple, peut s'avérer parfois difficile. La leucémie et l'anémie aplasique peuvent se manifester par une pancytopenie périphérique, mais une hypoplasie médullaire sans blastes distingue habituellement l'anémie aplasique. Un patient occasionnel peut avoir une moelle hypocellulaire et une anomalie cytogénétique clonale, qui peut faire hésiter entre myélodysplasie et leucémie hypocellulaire. La présence de cellules immatures dans le sang peut relever de divers processus autres que leucémiques. Bien que d'autres tumeurs à petites cellules rondes puissent infiltrer la moelle et ressembler à une leucémie, les marqueurs immunologiques permettent de les différencier. Des réactions leucémoïdes à une infection telle que la tuberculose peuvent se traduire par un afflux de nombreuses cellules myéloïdes jeunes, mais dans ces cas, la proportion de blastes dans la moelle ou le sang n'atteint presque jamais 20 %. La mononucléose infectieuse et d'autres maladies virales peuvent parfois ressembler à une LLA, en particulier si un grand nombre de lymphocytes atypiques sont présents dans le sang périphérique et si la maladie s'accompagne de thrombopénie ou d'anémie hémolytique d'origine immunitaire.

Traitement

Avec le développement de programmes efficaces de chimiothérapie combinée et les progrès de la transplantation de cellules hématopoïétiques, de nombreux patients atteints de leucémie aiguë peuvent être guéris. Ces mesures thérapeutiques sont complexes et devraient être appliquées dans des centres spécialisés, expérimentés et disposant des services appropriés. Puisque la leucémie s'aggrave rapidement, la thérapie spécifique doit être lancée peu après le diagnostic, si possible dans les 48 heures. L'objectif de la chimiothérapie initiale est d'induire une rémission complète et la restauration de la fonction médullaire. En général, la chimiothérapie d'induction est intense et s'accompagne d'effets toxiques significatifs. Par conséquent, l'état général des patients doit être stabilisé autant que possible avant que le traitement spécifique antileucémique puisse commencer.

Préparation du patient pour la thérapie

Une forte hémorragie est habituellement causée par une thrombopénie, ce qui peut être corrigé par des transfusions de plaquettes. Une fois le saignement arrêté, des transfusions de plaquettes prophylactiques peuvent être justifiées pour maintenir le nombre de plaquettes supérieur à 10 000 à 20 000/ μ l. Parfois, les patients présentent des signes de CIVD, habituellement associés au diagnostic de LMA de type M3. Si une LMA M3 est soupçonnée d'être en cause, un traitement à l'acide rétinoïque tout-*trans* (ATRA) doit être lancé sans attendre la confirmation moléculaire du diagnostic ; le médicament peut être arrêté si le diagnostic n'est pas une LMA M3. Si le saignement est dû à une CIVD, de faibles doses d'héparine (50 U/kg) par voie intraveineuse toutes les 6 heures peuvent être bénéfiques. Des plaquettes et du plasma frais congelé (ou du cryoprécipité) doivent être transfusés pour maintenir le nombre de plaquettes supérieur à 50 000/ μ l et le taux de fibrinogène supérieur à 100 mg/dl jusqu'à l'atténuation de la CIVD. L'héparine doit-elle être administrée à titre préventif aux patients avec saignement actif, mais dont les examens de laboratoire montrent des signes de CIVD ? La question a été souvent débattue, mais elle reste sans réponse.

Des hémocultures sont nécessaires chez les patients fébriles et neutropéniques ; en attendant les résultats de la culture, l'infection doit être présumée et traitée par des antibiotiques à large spectre. Si le patient a un nombre suffisant de granulocytes, il est préférable de contrôler l'infection avant de commencer une chimiothérapie. Souvent, cependant, les patients sont infectés mais n'ont pratiquement pas de granulocytes ; dans cette situation, retarder la chimiothérapie a peu de chance d'être bénéfique.

Les patients dont le nombre de blastes est très élevé (> 100 000 μ l) peuvent avoir des symptômes attribuables à l'effet de masse de ces cellules immatures sur le flux sanguin. Une leucostase peut évoluer vers une lésion vasculaire et une hémorragie locale. Si cela se produit dans le SNC, le résultat peut être fatal. La cytapphérèse, l'irradiation encéphalique totale immédiate (600 cGy en une seule dose) et l'administration d'hydroxyurée (3 g/m²/jour par voie orale pendant 2 ou 3 jours) peuvent généralement prévenir cette complication.

Avant le lancement de la chimiothérapie, la prise en charge de tous les patients doit viser à prévenir le syndrome de lyse tumorale ; il faut veiller à l'hydratation, alcaliniser l'urine par l'acétazolamide, 500 mg/jour, et prévenir l'hyperuricémie par l'allopurinol, 100 à 200 mg par voie orale, trois fois par jour. Des patients ayant un nombre très élevé de globules blancs peuvent être urémiques et anuriques en raison d'une forte hyperuricémie, avec cristallisation intratubulaire, et cela avant même le début du traitement. L'hyperuricémie répond habituellement rapidement à la rasburicase 0,20 mg/kg/jour pendant 5 jours par voie intraveineuse, administrée en 30 minutes.

Généralement, le diagnostic de leucémie cause un profond choc psychologique chez le patient et sa famille. Par conséquent, en plus de stabiliser l'état hématologique et métabolique du patient et avant que le traitement ne soit lancé, il est utile d'avoir un entretien formel pour informer le patient et sa famille de la signification du diagnostic de leucémie et des conséquences du traitement.

Traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë

Après stabilisation de l'état du patient, le traitement antileucémique doit être lancé le plus tôt possible. Le traitement d'une LLA qui vient d'être diagnostiquée peut être divisé en trois phases : induction de la rémission, traitement après rémission et protection du SNC.

Induction de la rémission

L'objectif initial du traitement est d'induire une rémission complète (RC), définie comme la réduction des blastes leucémiques à des niveaux indétectables et la restauration de la fonction de la moelle normale. Diverses chimiothérapies combinées peuvent être utilisées pour induire une rémission ; toutes comprennent la vincristine et la prednisone, et la plupart ajoutent la L-asparaginase et la daunorubicine ; le traitement s'étale sur 3 à 4 semaines. Avec ces schémas, une RC est obtenue chez 90 % des enfants et 80 à 90 % des adultes. Puisque la vincristine, la prednisone et la L-asparaginase sont relativement non toxiques pour les précurseurs médullaires normaux, la maladie passe souvent en RC après une période relativement brève

de myélosuppression. L'incapacité d'atteindre une RC est généralement due à la résistance des cellules leucémiques aux médicaments ou à une infection progressive. Ces deux complications surviennent avec une fréquence à peu près égale.

Chimiothérapie après rémission

Si aucun traitement supplémentaire n'est donné après l'induction de la RC, la rechute survient dans presque tous les cas, le plus souvent en quelques mois. Diverses combinaisons, posologies et divers calendriers conviennent pour une chimiothérapie après RC. La *chimiothérapie de consolidation* consiste en de courtes cures de chimiothérapie à des doses similaires à celles utilisées pour l'induction initiale (nécessitant une réhospitalisation). Habituellement, on choisit des médicaments différents de ceux utilisés pour induire la rémission initiale. Dans le cas de LLA, ces médicaments sont, entre autres, de fortes doses de méthotrexate, cyclophosphamide et cytarabine. La *chimiothérapie d'entretien* consiste en l'administration de faibles doses des médicaments sur une base quotidienne ou hebdomadaire en ambulatoire pendant de longues périodes. Le traitement d'entretien le plus couramment utilisé en cas de LLA combine la 6-mercaptopurine en prise quotidienne et le méthotrexate en prise hebdomadaire ou bihebdomadaire. La durée optimale de la chimiothérapie d'entretien est inconnue, mais elle dure généralement 2 à 3 ans. Le traitement optimal d'une LLA nécessite une chimiothérapie à la fois de consolidation et d'entretien.

Protection du système nerveux central

La plupart des agents chimiothérapeutiques, administrés par voie intraveineuse ou par voie orale, ne pénètrent pas bien dans le SNC, et si aucune forme de protection du SNC n'est assurée, au moins 35 % des adultes développent une leucémie du SNC. Avec des mesures prophylactiques, une récurrence touchant le SNC comme événement isolé survient chez moins de 10 % des patients. Une chimiothérapie systémique avec le méthotrexate à haute dose (par exemple 200 mg/m² par voie intraveineuse en 2 heures, puis 800 mg/m² en 22 heures) et la cytarabine (par exemple 4 doses à 3 g/m² en 2 heures toutes les 12 heures) peut atteindre des concentrations adéquates dans le SNC. Les autres options sont : le méthotrexate par voie intrathécale, le méthotrexate intrathécal combiné avec une irradiation crânienne de 2400 cGy ou une irradiation dans l'axe crânio-spinal de 2400 cGy.

LLA de type Burkitt

La LLA de type Burkitt (dite aussi de type FAB L3 ou LLA à cellules B matures) est caractérisée par la présence d'immunoglobuline monoclonale de surface, une translocation

t(8;14) et l'expression constitutive de l'oncogène *MYC*. Elle représente 3 à 5 % des cas de LLA chez l'adulte et répond bien aux traitements faits de cures courtes, mais intensives, de méthotrexate à forte dose (1,5 g/m² en 24 heures avec la leucovorine), de cytarabine (4 doses de 3 g/m² en 2 heures toutes les 12 heures) et de cyclophosphamide (200 mg/m²/jour pendant 5 jours) ; ce traitement donne des taux élevés de réponse complète et guérit environ 50 % des patients. Des résultats récents suggèrent que l'ajout de rituximab peut encore améliorer les résultats.

LLA avec chromosome de Philadelphie

Environ 5 % des cas pédiatriques et 25 % des cas chez l'adulte de LLA ont une translocation t(9;22), c'est-à-dire le chromosome Ph. Historiquement, ces patients avaient des taux de RC légèrement inférieurs à ceux atteints de LLA sans Ph et des durées de rémission nettement réduites, en moyenne moins d'un an ; peu ou pas de ces patients étaient guéris par la chimiothérapie conventionnelle. Par conséquent, la recommandation générale a été que ces patients reçoivent, si possible, une greffe allogénique compatible au cours de la première rémission. Cette thérapie peut guérir environ 50 % des patients. Plus récemment, l'ajout d'un inhibiteur de la tyrosine kinase, le mésylate d'imatinib, aux chimiothérapies conventionnelles a augmenté les taux de réponse complète, égalant ceux obtenus dans les LLA sans Ph, mais l'impact de l'ajout de mésylate d'imatinib sur la durée de la rémission n'est pas encore connu. La recommandation générale reste la transplantation au cours de la première rémission pour ce groupe de patients à risque élevé.

Pronostic d'une LLA après chimiothérapie

Divers facteurs sont prédictifs de l'issue heureuse d'une LLA, les plus importants étant un âge jeune, un nombre plus faible de globules blancs au moment du diagnostic et une cytogénétique favorable. Avec les schémas thérapeutiques actuellement disponibles, 80 à 85 % des enfants et 35 à 40 % des adultes en RC restent dans cet état pendant plus de 5 ans, ces patients étant probablement guéris de leur maladie.

Traitement d'une récurrence de LLA

La plupart des récurrences surviennent dans les 2 ans après le diagnostic, et la plupart se produisent dans la moelle. Parfois, la rechute est d'abord localisée dans un site extramédullaire comme le SNC ou les testicules. Une rechute extramédullaire est généralement suivie de près par une rechute systémique (moelle) et doit être considérée comme faisant partie d'une récurrence systémique. Avec l'application de chimiothérapies similaires à celles utilisées pour

l'induction initiale, 50 à 70 % des patients atteignent au moins une deuxième rémission de courte durée. Un faible pourcentage de patients pour lesquels la rémission initiale dépassait 2 ans peuvent être guéris par une chimiothérapie de rattrapage. Si le premier site de la rechute est le SNC ou les testicules, un traitement spécifique de ce site est également nécessaire avec la reprise du traitement systémique. Puisque le pronostic d'une rechute de leucémie traitée par chimiothérapie est si défavorable, une greffe de moelle est habituellement recommandée.

Transplantation de cellules hématopoïétiques

De fortes doses de chimioradiothérapie suivies d'une greffe de cellules hématopoïétiques provenant d'un donneur HLA compatible peuvent guérir 20 à 40 % des patients atteints d'une LLA pour laquelle une rémission initiale n'a pu être obtenue ou qui récidivent après une première RC ; cela peut guérir 50 à 60 % des patients quand la transplantation a lieu au cours d'une première rémission. Bien que le sujet soit encore fort débattu, plusieurs études récentes ont rapporté que les adultes atteints de LLA à risque élevé ou habituel qui recevaient une greffe de cellules souches au cours d'une première rémission avaient une meilleure survie que ceux traités par une chimiothérapie classique. Les principales limites de la transplantation sont la réaction du greffon contre l'hôte, la pneumonie interstitielle et la récurrence de la maladie. Si un frère ou une soeur HLA compatibles n'est pas disponible, la transplantation à partir d'un donneur non apparenté compatible ou une transplantation de sang de cordon provenant d'un donneur non apparenté partiellement compatible peut convenir et donner des résultats qui approchent ceux obtenus avec des donneurs apparentés compatibles.

Prise en charge des complications

Le traitement de la leucémie aiguë, s'accompagne de diverses complications, les deux plus graves et plus fréquentes étant des infections et des saignements. Au cours de la période de granulopénie qui suit la chimiothérapie d'induction et de consolidation, le risque d'infection bactérienne est élevé. Les revues Cochrane ont examiné les résultats de la prophylaxie antibiotique par rapport à un placebo chez des patients neutropéniques afebriles. La prophylaxie antibiotique a diminué significativement les décès liés à l'infection, les meilleurs résultats étant obtenus avec les quinolones. Les infections fongiques invasives sont également fréquentes après une chimiothérapie. Une revue des essais randomisés a rapporté une réduction significative de la mortalité par infection fongique chez les patients recevant une prophylaxie

antifongique. Le posaconazole peut être plus efficace que le fluconazole ou l'itraconazole. Malgré la prophylaxie antibiotique et antifongique, de nombreux patients sont fébriles pendant qu'ils sont neutropéniques. Les organismes les plus fréquemment isolés varient légèrement d'un centre médical à l'autre, mais les bactéries à Gram positif telles que *Staphylococcus epidermidis* et des bactéries entériques à Gram négatif comme *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* et *Klebsiella (Aerobacter)* sont les plus fréquemment isolées. Même si aucune cause n'est trouvée pour expliquer la fièvre, il faut présumer qu'une infection bactérienne est impliquée et, en général, tous les patients fiévreux et neutropéniques doivent recevoir des antibiotiques à large spectre. L'antibiothérapie couramment appliquée comprend un seul agent comme l'imipénème ou une combinaison d'une pénicilline active contre *Pseudomonas* avec une céphalosporine de troisième génération. Une fois commencée, l'antibiothérapie doit être poursuivie jusqu'à ce que les patients retrouvent un nombre normal de granulocytes, même s'ils deviennent d'abord afebriles. Si une infection bactérienne documentée persiste malgré des antibiotiques appropriés, le médecin doit envisager le retrait de cathéters à demeure.

En plus d'être granulopéniques, les patients subissant une chimiothérapie d'induction pour une leucémie ont une immunité cellulaire et humorale déficiente, du moins temporairement, et sont donc sujets aux infections courantes dans les autres états d'immunodéficience, notamment par *Pneumocystis jirovecii* (anciennement *Pneumocystis carinii*) et divers virus. L'infection à *P. jirovecii* peut être prévenue par le triméthoprime-sulfaméthoxazole. Chez un patient séronégatif pour le cytomégalovirus (CMV), une infection par ce virus peut être évitée par le recours exclusif à des produits sanguins séronégatifs pour le CMV. Le virus herpès simplex peut souvent compliquer une mucite existante, ce qui peut être évité par l'aciclovir prophylactique. L'aciclovir est également utile pour traiter une infection diffuse par le virus varicelle-zona.

Des facteurs de croissance myéloïdes (le G-CSF, pour *granulocyte-colony-stimulating factor*, ou le GM-CSF, pour *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), si on les administre peu de temps après la fin de la chimiothérapie, raccourcissent la période de myélosuppression sévère de 4 jours en moyenne. Dans la plupart des études, cette reprise accélérée a raccourci la période fébrile et a permis un recours moindre aux antibiotiques, mais elle n'a pas amélioré le taux de réponse complète ou modifié la survie.

La numération plaquettaire qui signale un besoin de transfusion de plaquettes a fait l'objet de débats. Traditionnellement, les transfusions de plaquettes de donneurs choisis au

hasard ont été utilisées pour maintenir le nombre de plaquettes supérieur à 20 000/ μ l, mais plus récemment, il a été démontré que l'abaissement de ce seuil à 10 000/ μ l était suffisant chez des patients sans saignement actif. Dans 30 à 50 % des cas, les patients finissent par être immunisés et requièrent des plaquettes HLA compatibles. La réaction du greffon contre l'hôte induite par une transfusion se manifeste par une éruption cutanée, une fièvre modérée, une altération des tests de la fonction hépatique et une diminution du nombre de cellules sanguines. Elle peut être prévenue par l'irradiation de tous les produits sanguins avant transfusion.

Conclusion

Conclusion

Le diagnostic, la classification et la surveillance post-thérapeutique des néoplasmes hématopoïétiques ont grandement bénéficié de l'application généralisée d'études immunophénotypiques au cours des deux dernières décennies. La subdivision des néoplasmes hématopoïétiques par leur correspondance avec les lignées hématopoïétiques normales et les stades de différenciation est un principe fondamental du système de classification actuel (OMS 2016). Cette information est en grande partie fournie par l'immunophénotypage et a abouti à l'incorporation de données immunophénotypiques dans la définition de nombreux néoplasmes hématopoïétiques dans la mesure où certains diagnostics ne peuvent pas être faits avec certitude sans études immunophénotypiques.

La cytométrie en flux est une technique rapide et pratique pour générer des données immunophénotypiques. La capacité à effectuer une analyse multiparamétrique sur une base cellulaire individuelle est une caractéristique unique de la technique et offre des avantages distincts par rapport aux méthodes immunophénotypiques concurrentes telles que l'immunohistochimie.

RESUME

Titre : Immunophénotypage des syndromes lymphoprolifératifs : Apport de la classification OMS 2016

Auteur : Mohamed-Amine ERRAMI

Mots clés : Syndromes lymphoprolifératifs – Classification OMS 2016 – Cytométrie en flux – Cluster de différenciation – Corrélation immunophénotypo-génétique.

Les syndromes lymphoprolifératifs se réfèrent à plusieurs affections tumorales dans lesquelles les lymphocytes sont produits en quantités excessives. Définir et classer avec précision les tumeurs du tissu hématopoïétique et lymphoïde est une condition essentielle pour fournir un traitement optimal aux patients atteints de tumeurs malignes hématologiques.

La classification actuelle de l'OMS (4^{ème} édition révisée; 2016), qui traite des nouvelles définitions des maladies, de la nomenclature, du Grading et de la pertinence clinique, sert de base à une classification des tumeurs hématopoïétiques et lymphoïdes utilisant la morphologie, le phénotype immunitaire, les caractéristiques génétiques et les caractéristiques cliniques. L'importance relative de chacune de ces composantes varie selon les maladies et dépend de l'état actuel des connaissances.

La cytométrie en flux est une technique puissante, rapide et rentable pour l'identification et la surveillance des néoplasmes hématopoïétiques. Une mise en œuvre réussie nécessite une attention particulière à la performance de l'instrument et du réactif, ainsi qu'une bonne connaissance pratique des schémas normaux d'expression antigénique sur les cellules hématopoïétiques.

Les études immunophénotypiques sont souvent nécessaires pour établir un diagnostic définitif. Dans plusieurs néoplasmes, un diagnostic spécifique peut être facilité par des études génétiques et/ou moléculaires.

ABSTRACT

Title : Immunophenotyping of lymphoproliferative disorders : Contribution of the 2016 WHO classification

Author : Mohamed-Amine ERRAMI

Keywords : Lymphoproliferative disorders – 2016 WHO classification – Flow cytometry – Cluster of differentiation – Genetic immunophenotypic correlation.

Lymphoproliferative disorders refer to several conditions in which lymphocytes are produced in excessive quantities. Defining and classifying tumors of the hematopoietic and lymphoid tissue accurately is a core requirement for providing optimal treatment to patients with hematologic malignancies.

The current WHO classification (revised 4th edition, 2016), which addresses new developments related to disease definitions, nomenclature, grading, and clinical relevance provides the basis for an approach to hematopoietic and lymphoid neoplasm classification that employs morphology, immune phenotype, genetic features, and clinical features to define diseases. The relative importance of each of these components varies among diseases and is dependent on the current state of knowledge.

Flow cytometry is a powerful, rapid, and cost-effective technique for the identification and monitoring of hematopoietic neoplasms. Successful implementation requires careful attention to instrument and reagent performance, as well as a strong working knowledge of normal patterns of antigenic expression on hematopoietic cells.

Immunophenotypic studies are often necessary to establish a definitive diagnosis. In several neoplasms, a specific diagnosis can be facilitated by genetic and / or molecular studies.

المخلص

العنوان : اختبار المظهرية بمضادات الاجسام للاضطرابات التكاثرية اللمفية : مساهمة تصنيف م.ص.ع. 2016

الكاتب : محمد أمين الرامي

الكلمات الأساسية : الاضطرابات التكاثرية اللمفية - تصنيف م.ص.ع. 2016 - قياس التدفق الخلوي - كتلة التمايز - ربط المظهرية المناعية بالجينية.

تشير الاضطرابات اللمفية التوليفية إلى عدة حالات تنتج فيها الخلايا اللمفاوية بكميات زائدة. إن تحديد وتصنيف أورام نسيج الدم واللمفاوية بدقة هو شرط أساسي لتوفير العلاج الأمثل للمرضى الذين يعانون من الأورام الخبيثة الدموية.

إن التصنيف الحالي لمنظمة الصحة العالمية (الطبعة الرابعة المنقحة، 2016)، الذي يتناول التطورات الجديدة المتعلقة بتعريفات الأمراض ، والتسميات ، و التدرجات ، والملائمة السريرية ، يوفر الأساس لمقاربة تصنيف الأورام الدموية واللمفاوية التي تستخدم التشكل ، النمط الظاهري المناعي ، الخصائص الوراثية ، والخصائص السريرية لتحديد الأمراض. تختلف الأهمية النسبية لكل من هذه المكونات بين الأمراض وتعتمد على الحالة الراهنة للمعرفة.

قياس التدفق الخلوي هو تقنية قوية وسريعة وفعالة من حيث التكلفة لتحديد ورصد الأورام المكونة للدم. يتطلب التنفيذ الناجح اهتماماً دقيقاً بأداء الأدوات والكاشف ، بالإضافة إلى معرفة عملية قوية لأنماط الطبيعية لتعبير المستضدات على الخلايا المكونة للدم.

غالبًا ما تكون دراسات النمط الظاهري المناعي ضرورية لإنشاء تشخيص نهائي. في العديد من الأورام ، يمكن تسهيل التشخيص المحدد بواسطة الدراسات الجينية و / أو الجزيئية.

Références :

1. Hoffman, Ronald, MD; Benz, Edward J., MD; Silberstein, Leslie E., MD; Heslop, Helen E., MD, DSc (Hon); Weitz, Jeffrey I., MD; Anastasi, John, MD; Salama, Mohamed E., MD; Abutalib, Syed Ali, MD. 2018 by Elsevier, Inc.
2. Goldman, Lee, MD; Schafer, Andrew I., MD. 2016 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc.
3. Techniques avec traceurs. In, Méthodes en immunologie. 2014, Elsevier Masson SAS. P60-65.
4. Susan O'brien et Elias Jabbour. The Chronic Leukemias. In, Goldman-Cecil Medicine. 2016 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. P1246-1257.
5. Farhad Ravandi. Hairy Cell Leukemia. In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. P1265-1276.
6. Farrukh T. Awan et John C. Byrd. Chronic Lymphocytic Leukemia. In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. P1244-1264.
7. Philip J. Bierman et James O. Armitage. Non-Hodgkin Lymphomas. In, Goldman-Cecil Medicine. 2016 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. P1257-1268.
8. Matthew S. McKinney et Sandeep S. Dave. Origin of Non-Hodgkin Lymphoma. In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. P1230-1243.
9. Carlos A. Ramos. Marginal Zone Lymphomas (Extranodal/Malt, Splenic, and Nodal). In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. 1277-1287.
10. John G. Gribben. Clinical Manifestations, Staging, and Treatment of Follicular Lymphoma. In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. P1288-1297.
11. Vijaya Raj Bhatt, Roberto Ferro Valdes et Julie M. Vose. Mantle Cell Lymphoma. In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. 1298-1308.
12. Kieron Dunleavy et Wyndham H. Wilson. Diagnosis and Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Burkitt Lymphoma. In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. P1309-1317.

- 13.** Kieron Dunleavy et Wyndham H. Wilson. Diagnosis and Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma and Burkitt Lymphoma. In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. P1309-1317.
- 14.** Owen A. O'Connor, Govind Bhagat, Karthik A. Ganapathi, Jason Kaplan, Paolo Corradini, Joan Guitart, Steven T. Rosen et Timothy M. Kuzel. T-Cell Lymphomas. Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. P1343-1380.
- 15.** Joseph M. Connors. Hodgkin Lymphoma. In, Goldman-Cecil Medicine. 2016 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. P1268-1273.
- 16.** Katy Smith, April Chiu, Rahul Parikh, Joachim Yahalom et Anas Younes. Hodgkin Lymphoma: Clinical Manifestations, Staging, and Therapy. In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. P1212-1229.
- 17.** S. Vincent Rajkumar. Plasma Cell Disorders. In, Goldman-Cecil Medicine. 2016 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. P1273-1284.
- 18.** Nikhil C. Munshi et Sundar Jagannath. Plasma Cell Neoplasms. In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. P1381-1418.
- 19.** Steven P. Treon, Jorge J. Castillo, Zachary R. Hunter et Giampaolo Merlini. Waldenström Macroglobulinemia/Lymphoplasmacytic Lymphoma. In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. P1419-1431.
- 20.** Morie A. Gertz. Amyloidosis. In, Goldman-Cecil Medicine. 2016 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. P1284-1287.
- 21.** Morie A. Gertz, Francis K. Buadi, Martha Q. Lacy et Suzanne R. Hayman. Immunoglobulin Light Chain Amyloidosis (Primary Amyloidosis). In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. P1432-1443.
- 22.** Frederick R. Appelbaum. The Acute Leukemias. In, Goldman-Cecil Medicine. 2016 by Saunders, an imprint of Elsevier Inc. P1239-1246.
- 23.** Sima Jeha et Ching-Hon Pui. Clinical Manifestations and Treatment of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. P1020-1028.

- 24.** Shira Dinner, Sandeep Gurbuxani, Nitin Jain et Wendy Stock. Acute Lymphoblastic Leukemia in Adults. In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. P1029-1054.
- 25.** Elaine S. Jaffe, Stefania Pittaluga et John Anastasi. The Pathologic Basis for the Classification of Non-Hodgkin and Hodgkin Lymphomas. In, Hematology: Basic Principles and Practice. 2018 by Elsevier, Inc. P1187-1203.
- 26.** Brent L. Wood, Sindhu Cherian et Michael J. Borowitz. The Flow Cytometric Evaluation of Hematopoietic Neoplasia. In, Henry's Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods. 2017 by Elsevier Inc. P659-679.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.

Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.

Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.

Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.

Les médecins seront mes frères.

Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.

Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.

Je m'y engage librement et sur mon honneur.

بسم الله الرحمان الرحيم

قسم أبقراط

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكسب حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجهد الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشرعية في جاعة لصحة مرضي هدي في الأول.
- < وأن لا أفشي الأسرار المعهودة الي.
- < وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- < وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- < وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- < وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- < وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقبت من تهديد.
- < بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

والله على ما أقول شهيد .

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة

أطروحة رقم: 215

سنة: 2018

اختبار المظهرية بمضادات الاجسام للاضطرابات التكاثرية

اللمفية:

مساهمة تصنيف م.ص.ع. 2016

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرف

السيد : محمد أمين الرامي

المزاداد في 30 يوليوز 1992 بالقنيطرة

لنيل شهادة الدكتوراة في الطب

الكلمات الأساسية: الاضطرابات التكاثرية اللمفية - تصنيف م.ص.ع. 2016 - قياس التدفق الخلوي -
كتلة التمايز - ربط المظهرية المناعية بالجينية.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة :

رئيس	السيدة : سعاد بنكيران أستاذة في علم الدم البيولوجي
مشرف	السيد : عز العرب مسرار أستاذ في علم الدم البيولوجي
أعضاء	السيد : عبدالله الدامي أستاذ في علم الكيمياء الحيوية
	السيدة: منى نزيه أستاذة في علم الدم البيولوجي