

Hémopathies Lymphoïdes B

UE 2.9 Processus Tumoraux

MICHALLET Anne-Sophie

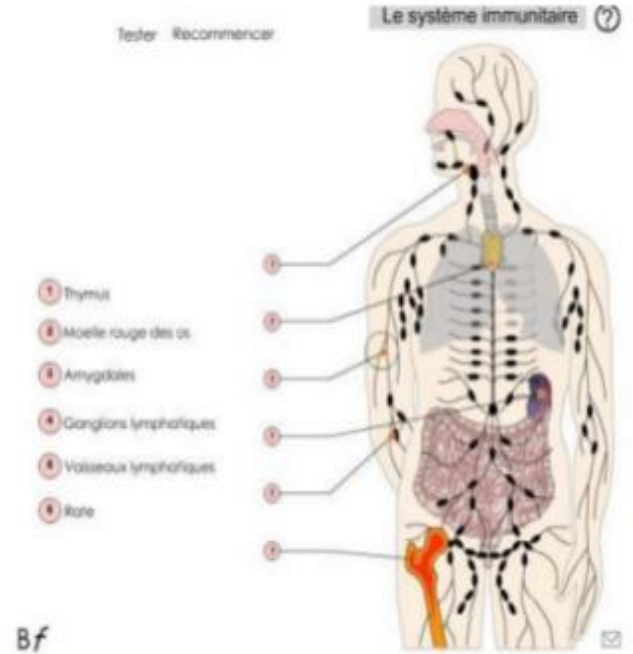


PLAN

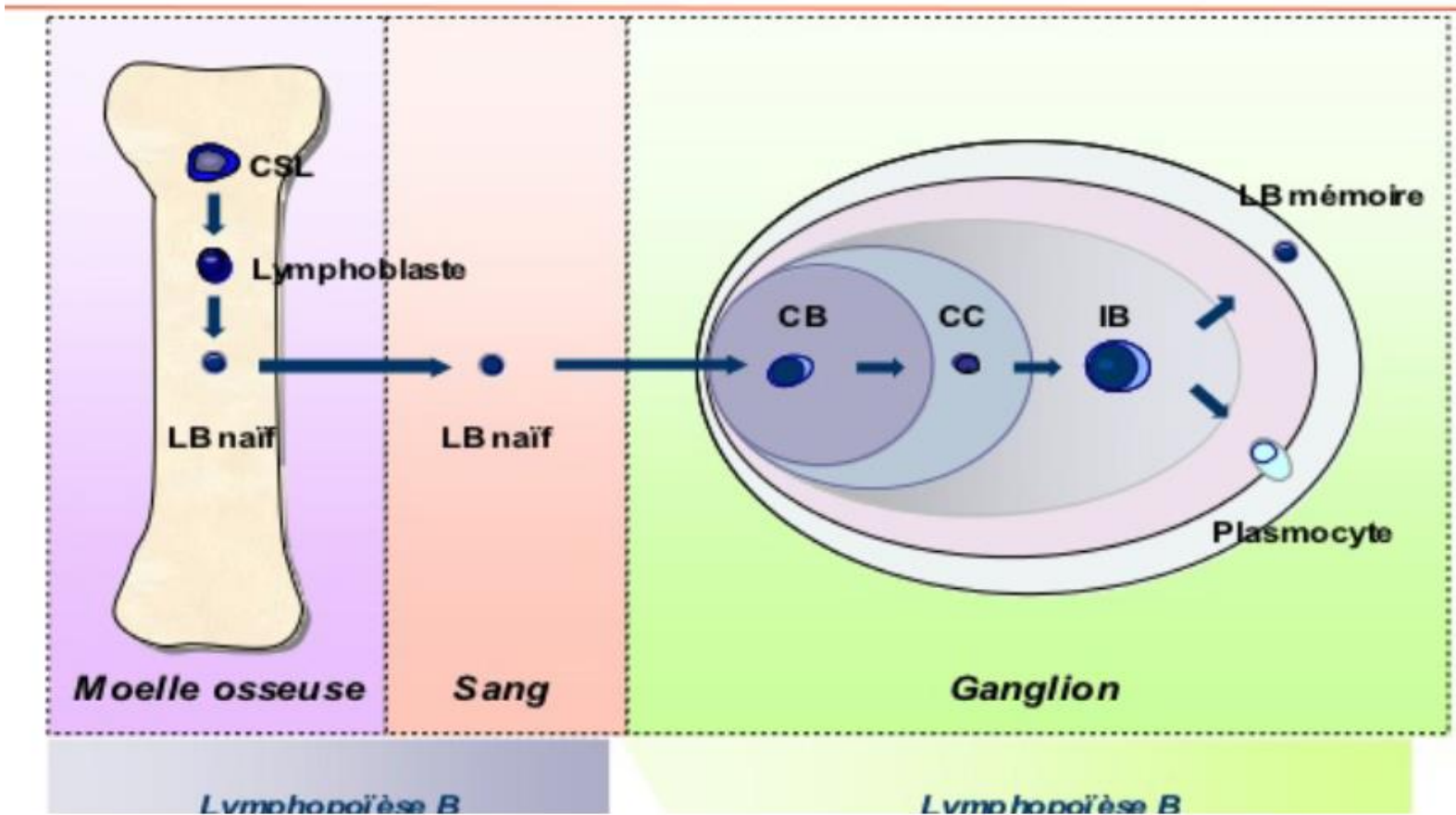
- GENERALITES
- LYMPHOMAGENESE
- CLASSIFICATION DES LYMPHOMES
- MODE DE REVELATION
- UN EXEMPLE DE LYMPHOME AGGRESSIF : LE LYMPHOME DIFFUS A GRANDES CELLULES B
- UN EXEMPLE DE LYMPHOME INDOLENT : LE LYMPHOME FOLLICULAIRE
- LA MALADIE DE HODGKIN

Généralités

- **Ganglions**
- **Organes lymphoïdes**
 - Tube digestif, rate, poumon, ORL
 - Peau
- **Organes non lymphoïdes**
 - Estomac, cerveau, thyroïde...



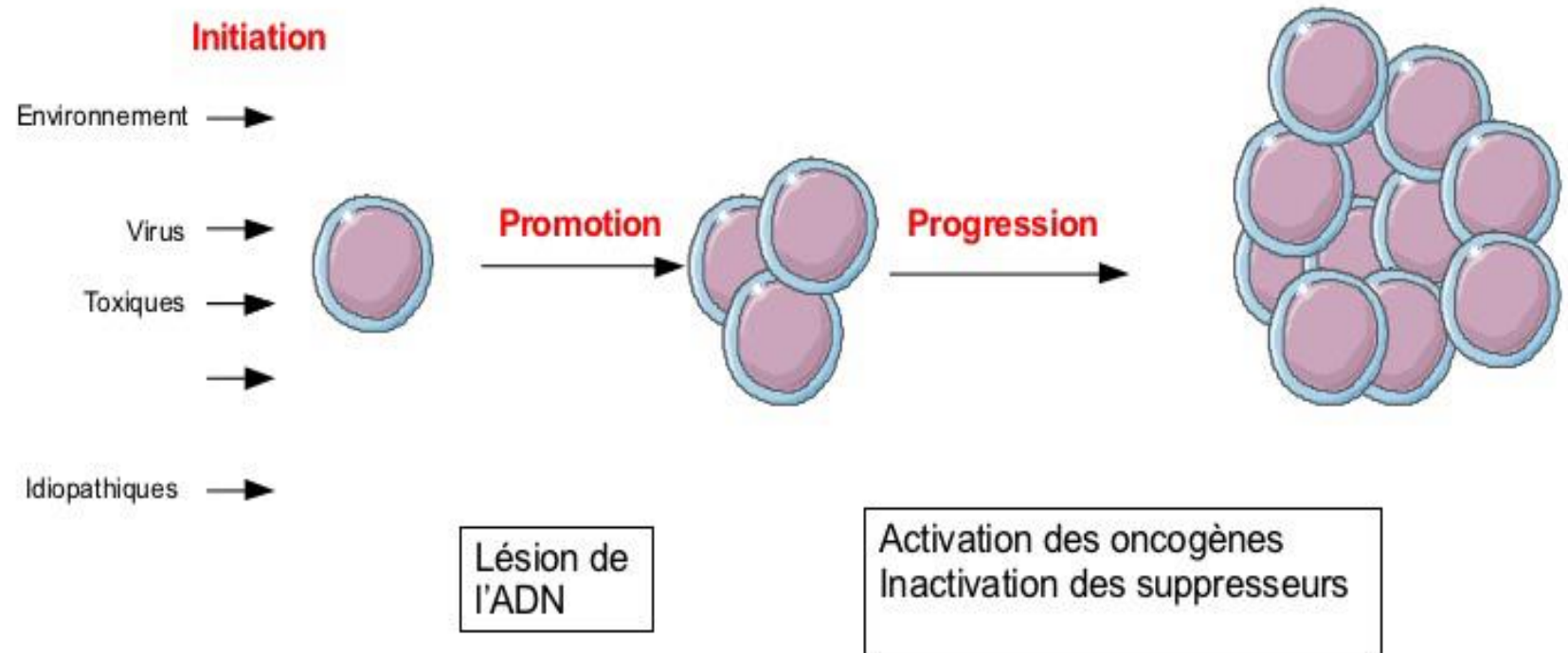
- Classification des Lymphomes B



Généralités

- **Définition** : prolifération **clonale** de cellules lymphoïdes B ou T
- Groupe **hétérogène** de maladies diverses
 - Nombreuses entités histologiques
 - Présentation clinique initiale variable => ganglionnaire ou extra ganglionnaire
 - Localisée ou disséminée
 - Evolutivité variable

Lymphomagenèse

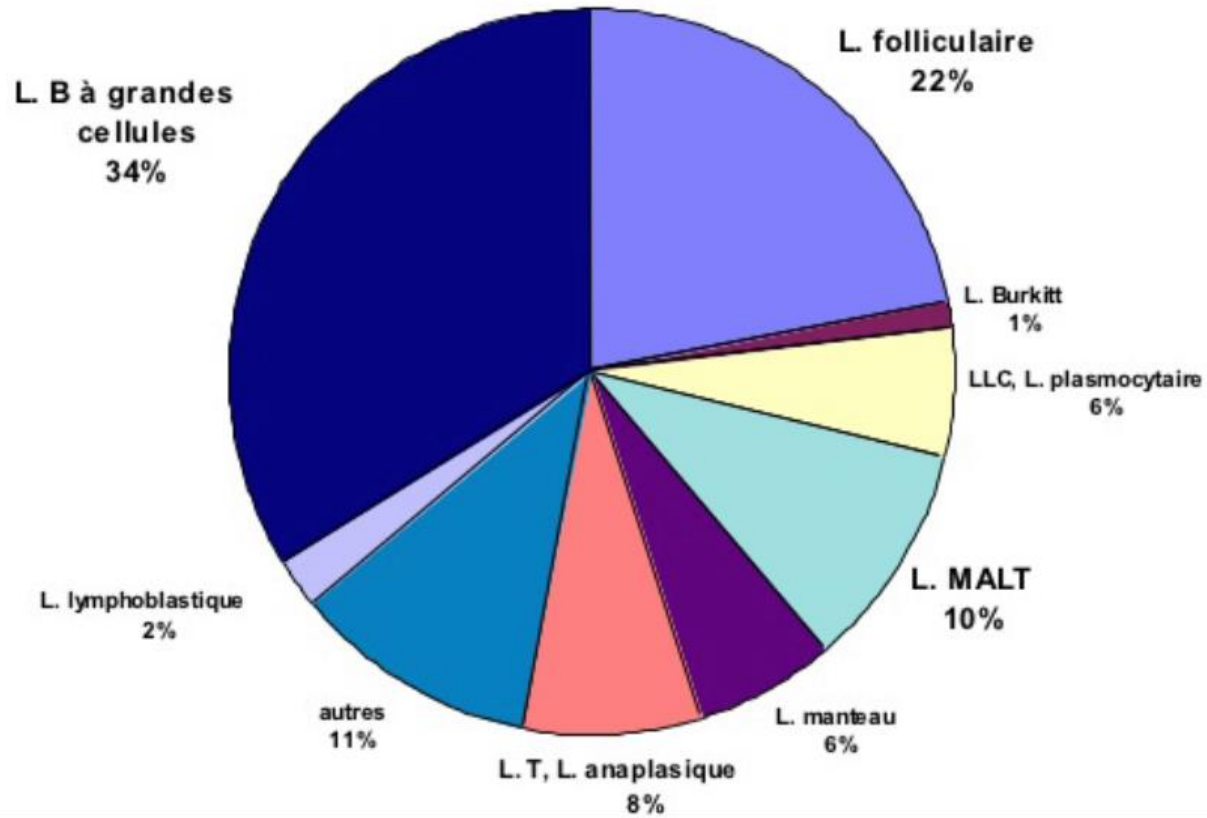


Lymphomagenese

- **Très rares formes familiales**
- **Facteurs environnementaux (pesticide)**
- **Statut immunitaire**
 - Déficit immunitaire (VIH)
 - Greffe
 - Maladie auto-immune
- **Agents infectieux**
 - Virus : EBV, HTLV1, HHV8
 - Bactéries : Helicobacter pylori
- **Le plus souvent méconnue**

Les Lymphomes

Fréquence des différents types histologiques de lymphome en Europe



- **Les Différents types de Lymphomes**

**Hodgkinien
(maladie de Hodgkin)**



**Lymphomes
non Hodgkiniens**

**Lymphomes B
(85%)
15 sous-types**



**Lymphomes T
(15%)
6 sous types**

**Lymphomes
indolents**



**Lymphomes
agressifs**

- **Classification des Lymphomes B**

- **Précurseurs B**

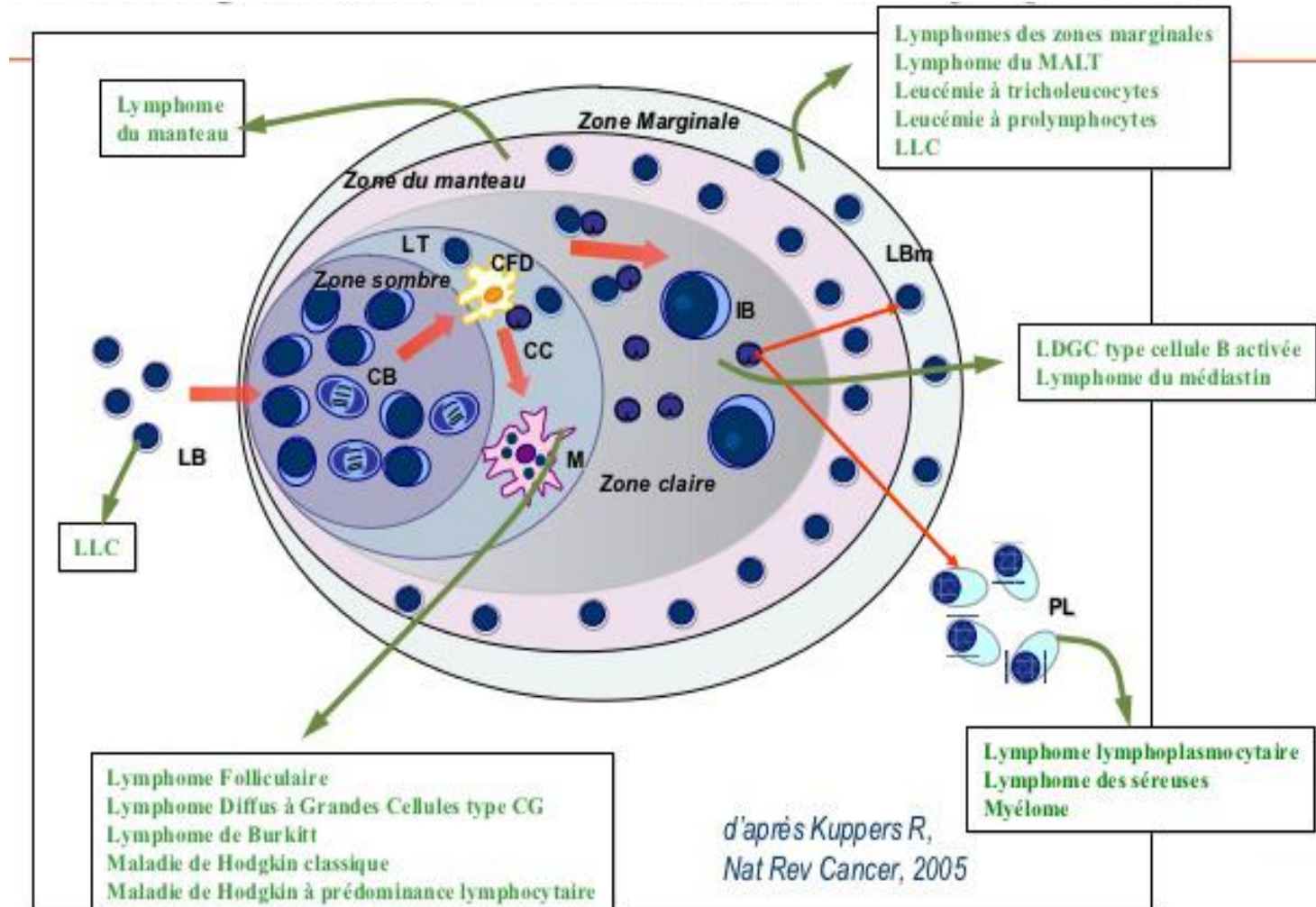
- Lymphome / Leucémie lymphoblastique B

- **Cellules B matures**

- Leucémie lymphoïde chronique B / lymphome lymphocytaire
- Lymphome lympho-plasmocytaire
- Lymphome de la zone marginale (MALT, rate, ganglion)
- Lymphome folliculaire
- Lymphome à cellules du manteau

- Lymphome diffus à grandes cellules B (médiastin, SNC, cutané, intra-vasculaire, séreuses)
- Lymphome de Burkitt
- Plasmocytome et myélome

Le centre Germinatif / Classification des Lymphomes



Les Lymphomes

Hypertrophie ganglionnaire

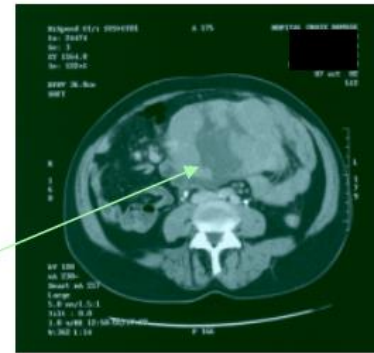
unique ou multiple

Périphérique:

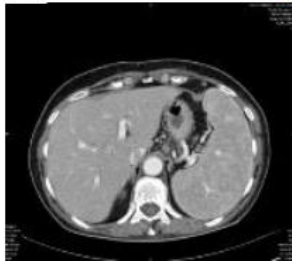
- cervicale
- axillaire
- inguinale

Profond:

- médiastinale
- lomboaortique
- mésentérique
- iliaque



Splénomégalie



Diagnostic de lymphome

Signes généraux

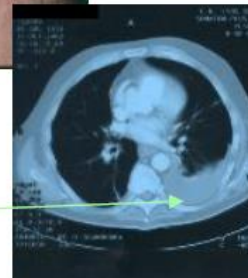
- perte de poids
- fièvre
- sueurs

Localisations extraganglionnaires

- peau
- estomac
- orbite



- épanchements



Les Lymphomes

**Un exemple de lymphomes B agressifs :
le lymphome diffus a grandes cellules B**

- **Lymphome B = expression de CD20**
- **Score pronostic : IPI**

Facteurs de risque		Limites
Age		>60 ans
PS		2-4
Taux de LDH		Elevé
Atteinte extraganglionnaire		>1 site
Stade (Ann Arbor)		
	III-IV	
Patients > 60 ans (IPI ajusté à l'âge)		
PS		2-4
LDH		Elevated
Stage		III-IV

IPI et Survie à 5 ans

Nombre de facteurs	Risque	Fréquence	Survie à 5 ans
0-1	Faible	35%	73%
2	Intermédiaire faible	27%	51%
3	Intermédiaire haut	22%	43%
4-5	Haut	16%	26%

Performance status

	Karnofsky ⁽⁹⁾		ECOG ⁽¹⁰⁾	
Généralités	Cotation	État général	Cotation	État général
Travail possible	100 %	Normal	0	Normal
	90 %	Symtômes		
	80 %	Limité pour activité avec efforts	1	Petits travaux possibles
Vie à domicile Travail impossible	70 %	Autonome	2	Travail impossible - Autonome Debout > 50 % du temps de veille
	60 %	Assistance occasionnelle		
	50 %	Assistance fréquente Soins médicaux	3	Au lit ou au fauteuil > 50 % du temps de veille
Hospitalisation ou équivalent	40 %	Incapacité à vivre seul		
	30 %	Incapacité sévère Décès non imminent		
	20 %	Très grande incapacité Hospitalisation obligatoire		
	10 %	Décès à brève échéance		
0 %	Décès	5	Décès	

Classification d'Ann Arbor

Stade	Localisations
I (I _E)	Une aire ganglionnaire ou un site extraganglionnaire
II (II _E)	≥ 2 aires ganglionnaires du même côté du diaphragme (envahissement localisé d'un organe/site extraganglionnaire par contiguïté)
III (III _S) (III _E) (III _{SE})	Adénopathies des deux côtés du diaphragme (+ atteinte splénique seule) (+ atteinte splénique et atteinte d'un organe/site extraganglionnaire par contiguïté)
IV	≥ 1 localisation diffuse (ex. moelle, foie) ou des localisations multiples extraganglionnaires (qu' il y ait ou non une atteinte ganglionnaire associée)

A = aucun signe général

B = au moins un signe parmi :

- perte de ≥ 10% du poids dans les 6 mois
- fièvre ≥ 38°C depuis plus de 2 semaines
- sueurs nocturnes

Traitement de 1ere ligne

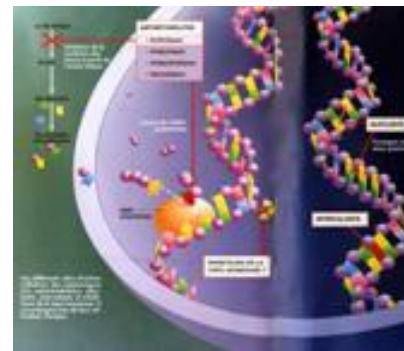
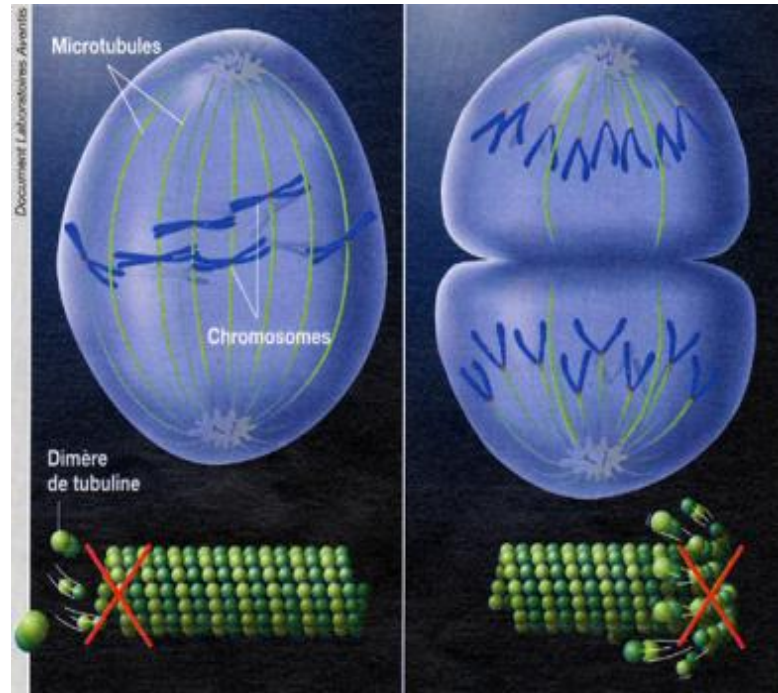
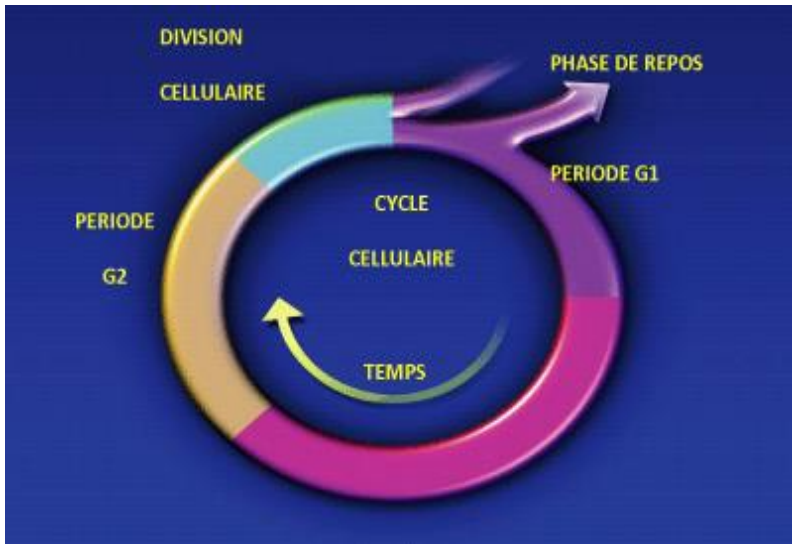
Sujet Jeune

- Bon pronostic
(IPI 0 et 1)
 - R-ACVBP +
Consolidation
Classique
- Mauvais Pronostic
 - R ACVBP et
autogreffe

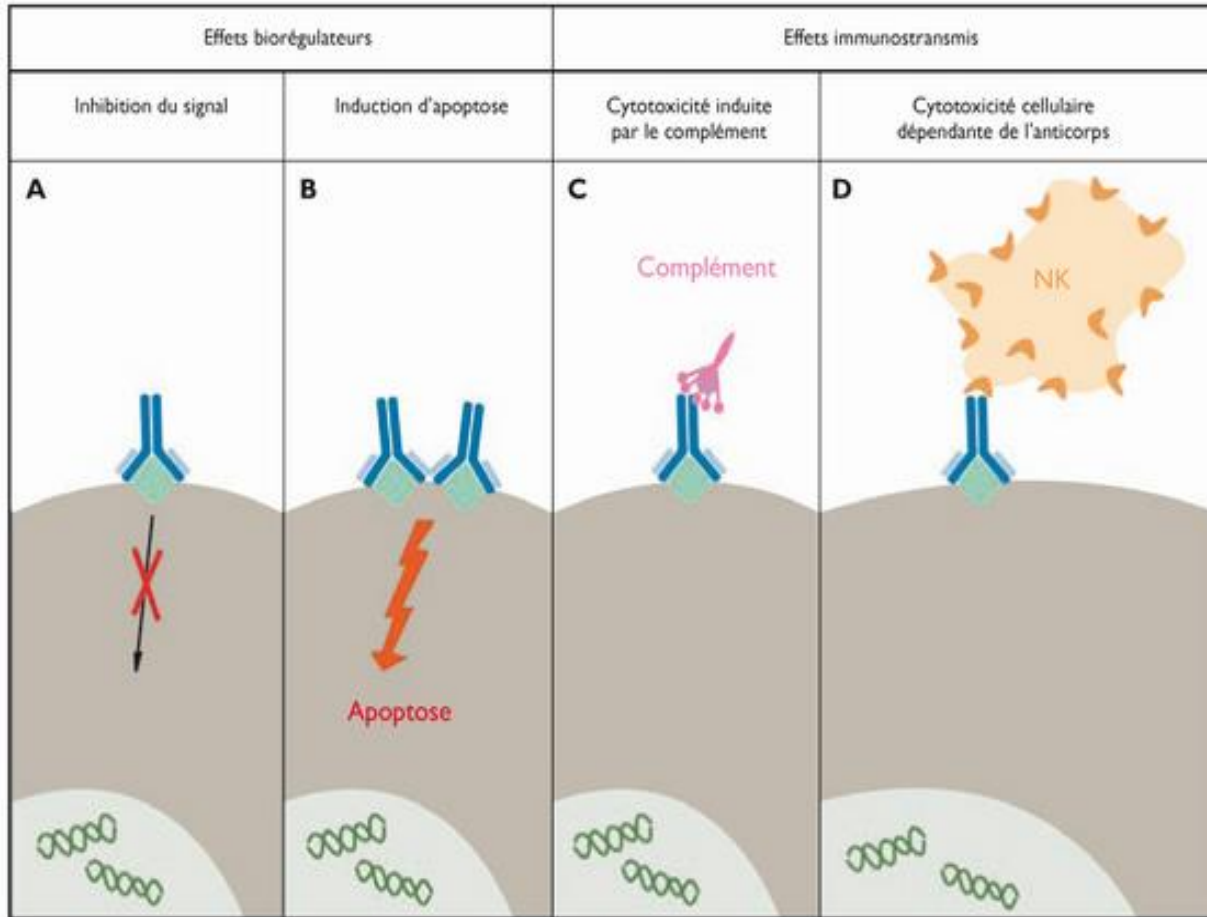
Sujet Âgé


- R CHOP ou R
miniCHOP en
fonction de
l'état général

Mécanismes d'action de la chimiothérapie



Mécanismes d'action des anticorps



 Un exemple de lymphome indolent :
le lymphome folliculaire

- Lymphome B = expression de CD20
- Présentation clinique + indolente
- Score pronostic : FLIPI

Age < 60 ans
Hémoglobine > 12 g/dl
LDH < normale
Stade I et II
Nombres de sites envahis < ou = 4

FLIPI et survie à 5 ans

Nombre de facteurs	Risque	Fréquence	Survie à 5 ans
0-1	Faible	36%	71%
2	Intermédiaire	37%	51%
3-5	Elevé	27%	36%

FAIBLE MASSE

- Surveillance armée
- Radiothérapie

FORTE MASSE

- RCHOP + Rituximab d'entretien

RECHUTE DU SUJET JEUNE

- DHAP et autogreffe

Un exemple de lymphomagenese = le lymphome du MALT gastrique

Tissu lymphoïde annexé aux muqueuses et parenchymes glandulaire

Non visible à l'état normal dans certains organes

- estomac (helicobacter)
- glandes salivaires et conjonctivales, thyroïde
- apparaît lors d'un état inflammatoire

Stimulation chronique

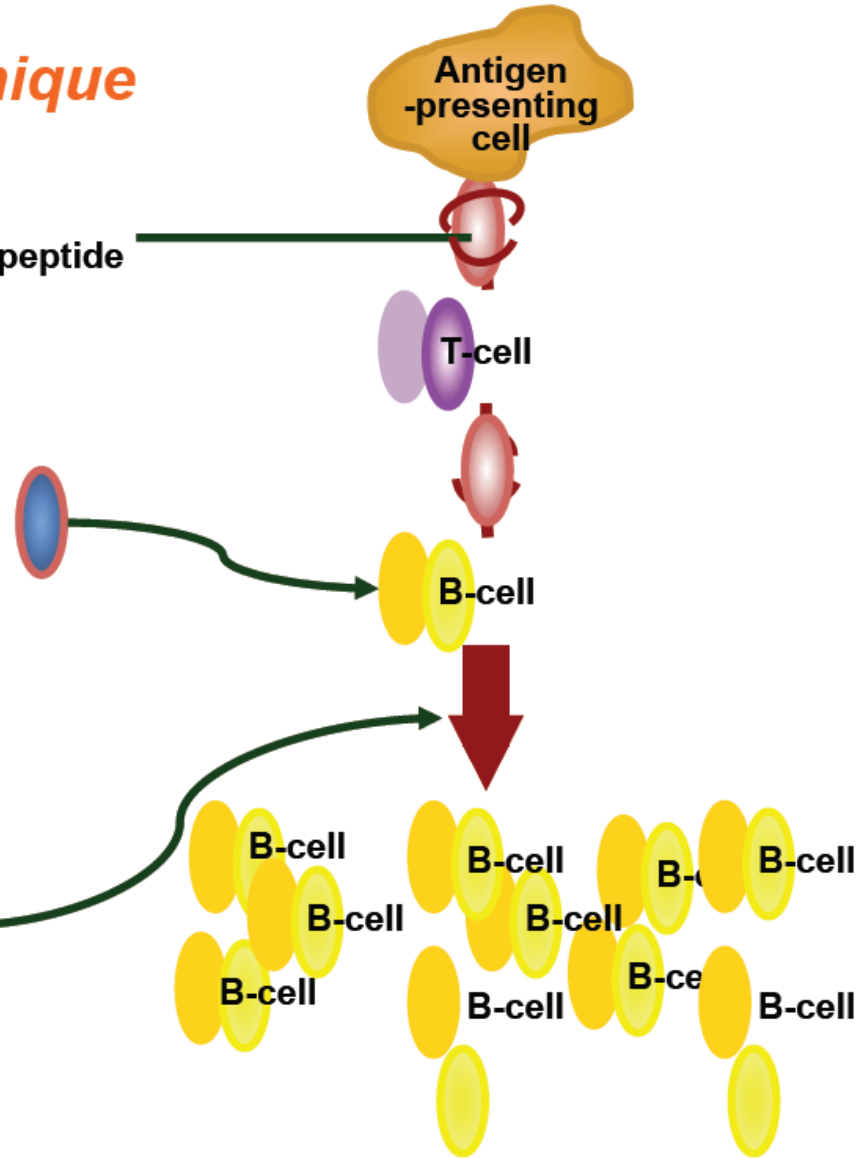
Infectious agents
H. Pylori, C. jejuni (B. Burg.?) peptide

OR

Autoantigen

Transformation en lymphome

t(11;18)
t(1;14)...



- **1/ Éradication du stimuli chronique**
→ **ATB pour éradication Hélicobacter pylori**
- **2/ Radiothérapie si localisé**
- **3/ Chimiothérapie**



La maladie de Hodgkin



La maladie de Hodgkin

- 1ère description clinique en 1832
 - **Cellule de Reed-sternberg (1898)**
 - Radiosensibilité
 - Chimiosensibilité
- Âge médian = 35 ans
- 80% de guérison après la 1ère ligne

ANAPATH = cellules de Hodgkin et cellules de Reed-sternberg dans un microenvironnement inflammatoire

CD30+ , CD15 +(75%)

Expression de CD20 et CD79a hétérogène

La maladie de Hodgkin

Mode de découverte

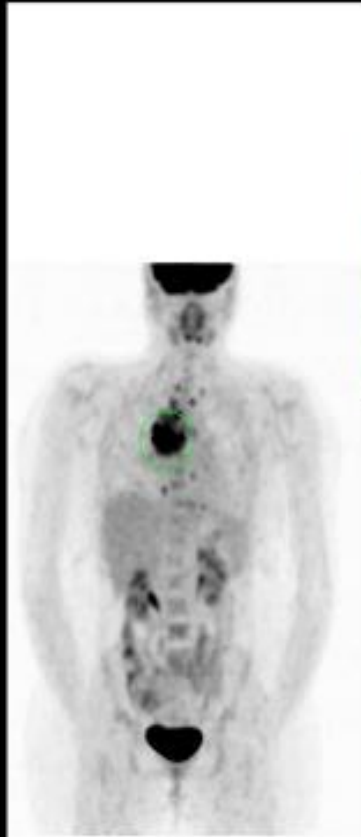
- Adénopathies périphériques
- Atteinte médiastinale initiale (60%)
 - Découverte fortuite sur radio
 - Signes de compression (toux, dyspnée, syndrome cave supérieur)
- Signes généraux
- Prurit
- Douleurs après l'injection d'alcool



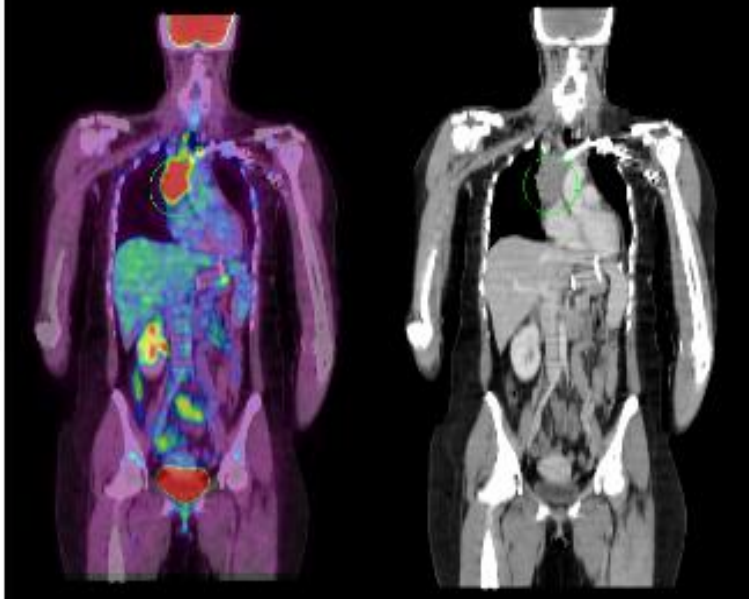
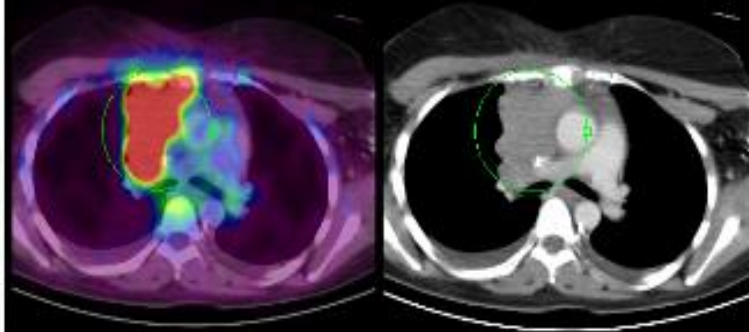
La maladie de Hodgkin

<Full Institution Name>
Se: 27277
Im: 1

BOUKERKER, ASIBA
Study Date: 16/12/2011
Study Time: 14:42:10
MRN: 3556420



SUVmax 10.2



C128
W256

Classification d'Ann Arbor modifiée selon Costwolds

- Stade I : atteinte d'un seul groupe ganglionnaire
 - Stade II : deux ou plusieurs groupes ganglionnaires du même coté du diaphragme
 - Stade III : de part et d'autre du diaphragme
 - Stade IV : extraganglionnaire ou foie ou moelle osseuse
- A : Pas de signes généraux
 - B : Signes généraux
 - X : Masse tumorale volumineuse
 - E : Atteinte d'organe par contiguïté

Traitement de 1ère ligne

- **ABVD** = standard depuis 2000
- **BEACOPP standard ou escaladé** pour formes de mauvais pronostic :
 - Augmentation de la survie sans rechute
 - Pas de bénéfice en terme de survie globale
 - Augmentation de la toxicité hémato, fertilité et cancers secondaires

Patients réfractaires ou en rechute

- **Intensification avec autogreffe**
 - Patients réfractaires
 - Rechutes précoces (<1 an)
 - Zones de rechute en territoire irradié
 - 2ème rechute
- **Allogreffe**

Taux de réponse =
50-60% pour les patients
réfractaires ou rechute précoce
80-95% pour les rechutes tardives

Nouvelles molécules

- **Brentuximab vendotin:** Anticorps anti CD30 couplé à l'auristatine
- 45 à 60% de réponse en rechute post autogreffe (30% de rémission complète)
- **Anticorps anti PD1**

La maladie de Hodgkin

L'après-Hodgkin

- Guérison = 75%
- Risque de rechute prédominant les 2 premières années
- Après 10 ans = recherche des complications secondaires
 - Cancers secondaires (tumeurs solides/leucémies aiguës/lymphome non hodgkinien)
 - Complications pulmonaires
 - Complications thyroïdiennes (radiothérapie cervicomédiastinale)
 - Toxicité gonadique (ABVD < BEACOPP)

La Leucémie Lymphoïde Chronique

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Connaissances Antérieures

- **Caractéristiques d'une cellule néoplasique**
- **Connaissance du lymphocyte B**

Caractéristiques des cellules néoplasiques

- Monoclonales
- Instabilité génétique
- Mutations acquises sur le plan génétique
- Anomalies des fonctions cellulaires critiques
 - Prolifération (autonome)
 - Différenciation
 - Mort cellulaire (apoptose)

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Définition

Syndrome lymphoprolifératif résultant d'une prolifération monoclonale de lymphocytes B (95%) morphologiquement matures

Prolifération lente, responsable d'une infiltration médullaire, sanguine et parfois ganglionnaire

Etiologie inconnue

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Épidémiologie

- Hémopathie maligne la plus fréquente en Occident.
- Incidence : 5/100 000 par an.
- Age moyen au diagnostic: 65 ans. (+ 50% > 70 ans)
- Prédominance masculine
- Incurable sauf allogreffe de CSH mais évolution indolente
- Dysimmunité quasi constante (CAI/hypogammaglobulinémie)

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Diagnostic positif

- Découverte fortuite/patient asymptomatique
- Devant un syndrome tumoral (polyadénopathies, splénomégalie rarement isolée)
- Par une complication révélatrice: (infectieuses/cytopénies)
- A partir de l'hémogramme!

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Examens complémentaires : Hémogramme

- Hyperlymphocytose > 4 G/L
- Selon les cas: anémie ou thrombopénie
- Frottis sanguin:
 - Petits lymphocytes matures
 - Ombres de Gumprecht: noyaux éclatés

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Immunophénotypage des lymphocytes sanguins EXAMEN NECESSAIRE ET SUFFISANT

On étudie la population lymphoïde B

- Exprimant les marqueurs B habituels: CD19, CD20
- Exprimant le CD5 de manière caractéristique
- MONOTYPIQUE: présence d'une seule chaîne légère d'Ig sur la membrane

**CALCUL d' UN SCORE (appelé score de MATUTES)
un score de 4 ou 5 affirme le diagnostic de LLC**

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Score de Matutes

Un point est accordé à chaque item

	1 point	0 point
Ig de surface	Expression faible	Expression forte
Expression du CD5	+	-
Expression du CD23	+	-
Expression du CD79b	Faible ou nulle	Forte
Expression de FMC7	-	+

Score de Matutes = 4 ou 5 =>>

LLC

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Autres examens

- **Electrophorèse des protéines sériques**
 - hypogammaglobulinémie fréquente
 - pic monoclonale possible: le plus souvent IgM en immunofixation (souvent < 5 g/L)
- **Test de Coombs direct (AutoAC anti GR)**
- **Marqueurs biologiques d'hémolyse**
 - LDH
 - Haptoglobuline
 - Bilirubine non conjuguée

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Diagnostic différentiel

- Hyperlymphocytose transitoire accompagnant une infection
- Autres hémopathies lymphoïdes (LZM, Lymphome du manteau, LF, L PL)

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Pronostic

Classification clinico-biologique de BINET

	STADE A	STADE B	STADE C
AIRES GG ATTEINTES	<3	>3	>3
ANEMIE (< 100g/L)	non	non	oui
THROMBOPENI E (< 100000/mm³)	non	non	oui

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Autres marqueurs pronostics

- ✓ **Le temps de doublement de la lymphocytose sanguine (< 1 an)**
- ✓ **Les anomalies chromosomiques (FISH)**
- ✓ Détermination du **profil muté ou non** des gènes des Immunoglobulines
- ✓ L' expression de certains Ag de surface

Complications

INFECTIONS +++

Déficit immunitaire CELLULAIRE ET HUMORALE

Le plus souvent bactériennes (germes encapsulés) mais aussi virales (herpes, zona)

INSUFFISANCE MEDULLAIRE

COMPLICATIONS AUTO-IMMUNES (AHAI/PTI...)

SYNDROME DE RICHTER

TRANSFORMATION HISTOLOGIQUE (Richter: lymphome à grandes cellules, ...)

Doit être évoquée et recherchée devant modification évolutive de la maladie

Adénopathie asymétrique, augmentant de volume,
compressive parfois +++

AEG inexplicé, symptômes B

pronostic péjoratif

Immunodéficience

- **Infiltration médullaire avec neutropénie**
 - Infections bactériennes ou fongiques
- **Déficience de l'immunité cellulaire**
 - Infections virales ou fongiques
- **Déficiences immunité humorale avec hypogammaglobulinémie**
 - Infections bactériennes encapsulées

Évolution

Survie selon le stade

- **Stade A : survie médiane = 12 ans**
- **Stade B : survie médiane = 6 ans**
- **Stade C : survie médiane = 4 ans**

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Notion de traitement

Au diagnostic 70% des patients ne nécessitent pas de traitement

Décision de traitement sur les mêmes critères quel que soit l'âge :

stade C ou A/B avec critère de maladie active

La prise en charge d'une LLC a pour buts

1- Contrôler la maladie et respecter la qualité de vie chez les sujets très âgés ou avec comorbidités (**UNFIT**)

2- Augmenter la survie chez le sujet quelque soit son âge sans comorbidités (**FIT**)

La Leucémie Lymphoïde Chronique

LLC stades A: Surveillance!

- **Surveillance évolution clinique**
 - Signes généraux
 - Examen clinique
- **Survenue d'épisodes infectieux +++**
 - Vaccinations
 - IgIV si hypogammaG avec infections
- **Surveillance biologique?**
 - Bilan sanguin régulier (6 mois si pas de problème)
 - Anémie réticulocytes+++/signes hémolyse
 - Thrombopénie
 - **Non pas la lymphocytose mais le temps de doublement**
 - (**< à 12 mois**)

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Décision thérapeutique: Qui.... Quand?

- **Ne se prend pas sur la biologie isolée**
- **Qui?**
 - Pas sur la lymphocytose +++
 - Critères de stade (patient B/C) et d'évolutivité clinique

Signes B

Cytopénies non auto-immunes

Adénopathie(s) symptomatique(s)

Hepatosplénomégalie symptomatique

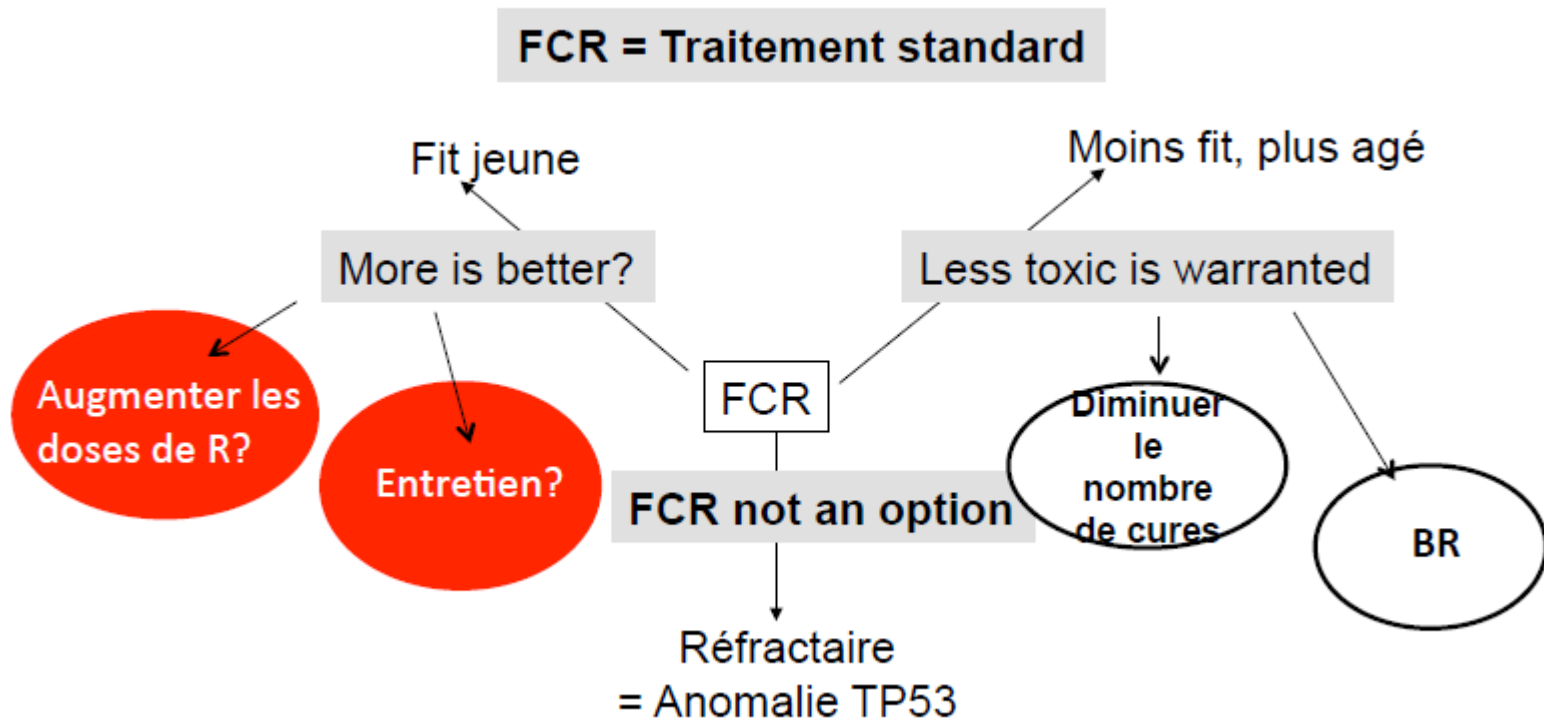
Hyperlymphocytose très rapidement progressive

AHAI ou thrombopénie corticorésistante

- **Quand?**
 - Urgence = exception
 - Attention à l'AHAI+++
 - Certains B/C peuvent justifier une attitude « Watch and Wait »

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Comment faire mieux en première ligne chez les sujets fit?



Conclusion : Sujets fit en première ligne

- **Délétion 17p et mutation de p53 avant chaque ligne de traitement** : ni FCR ni BR
- **FCR reste l'indication de choix chez des patients fit sans comorbidité importante**
 - Meilleure PFS
 - Meilleur taux de MRD indétectable
- **BR doit remplacer FCR si**
 - Insuffisance rénale
 - Risque infectieux sévère (Insuffisant respiratoire, ATCD...)
 - Anémie hémolytique auto immune active

La Leucémie Lymphoïde Chronique

Traitement LLC sujet âgé

- **Identique aux patients plus jeunes**
 - Même précision nécessaire
- **Mêmes profils évolutifs**
- **Gravité chez le sujet âgé n'est pas lié à la LLC mais**
 - au terrain avec les comorbidités
 - À la nécessaire diminution de l'intensité thérapeutique
 - Hématopoïèse moins efficace
- **On ne réfléchit plus en âge mais en "fitness"**

Université Claude Bernard Lyon 1



Réalisation technique : **Service ICAP - Université Claude Bernard Lyon 1**
Soutien financier : **Région Rhône-Alpes** dans le cadre de l'**UNR-RA**



Des questions