

# Prise en charge diagnostique des lymphomes non Hodgkiniens en Algérie



**Pr Nadia BOUDJERRA**  
Service d'Hématologie  
CHU Beni Messous, Alger

## Résumé

Les Lymphomes non Hodgkiniens (LNH), sont des hémopathies malignes développés à partir de cellules lymphoïdes B ou T rarement NK entraînant une hypertrophie des organes lymphoïdes et non lymphoïdes, la localisation ganglionnaire est la plus fréquente.

Les LNH se traduisent par une diversité clinique importante, la complexité des classifications histopathologiques modernes et leur évolutivité variable.

L'intérêt porté aux lymphomes est lié à l'augmentation de leur incidence, à une meilleure connaissance de leur développement et aux progrès thérapeutiques permettant actuellement une guérison dans un nombre important de cas notamment dans les lymphomes agressifs.

### >>> Mots-clés :

Lymphome non Hodgkinien, diagnostic, classification histologique, facteurs pronostiques.

## Abstract

Non-Hodgkin's lymphomas (NHL) are cancers that originate from B or T lymphocytes cells, rarely from Natural Killer (NK) cells. They encompass an extremely heterogeneous group of diseases, the heterogeneity is based on the multiplicity of histologic subtypes, clinical presentations (nodal and/or extra nodal). Lymphoma incidence is constantly increasing; we see a better understanding of their development and therapeutic progress, a significant number of cases especially in the aggressive lymphomas, may be cured.

### >>> Key-words :

Non-Hodgkin Lymphoma, diagnosis, histologic classification, prognostic factors.

## Introduction :



Les Lymphomes non Hodgkiniens (LNH), sont des hémopathies malignes, caractérisés par une prolifération monoclonale des cellules lymphoïdes de type B ou T à différents stades de différenciation et d'activation. Cette multiplication des cellules est responsable d'une prolifération tumorale pouvant siéger au niveau des organes lymphoïdes (ganglions, rate, amygdales) ou d'organes non lymphoïdes (tube digestif, thyroïde, peau, cerveau ...).

Les LNH se distinguent des lymphomes hodgkiniens par l'absence de cellules des Reed Sternberg (RS) à l'étude anatomo-pathologique ; ils se traduisent par une diversité clinique, morphologique et biologique reflétant la complexité des classifications histopathologiques modernes.

L'intérêt particulier porté aux lymphomes est dû à l'augmentation de leur incidence, à une meilleure connaissance de leur développement et aux progrès thérapeutiques permettant actuellement une guérison dans un nombre important de cas <sup>(1)</sup>.

Nous distinguons 2 grandes catégories de lymphomes selon leur caractère évolutif, les lymphomes indolents qui sont d'évolution lente et les lymphomes agressifs dont l'évolution est rapide et fatale en l'absence de traitement.

## Notions épidémiologiques :

Selon les registres nationaux des cancers, nous observons depuis les années 90, une augmentation de l'incidence des lymphomes, dans les pays développés où des registres ont été mis en place, on note 12 à 15 nouveaux cas pour 100.000 habitants avec une augmentation de 5 à 10 % par an <sup>(2)</sup> ; actuellement les LNH occupent la première place au sein des hémopathies malignes et se situent au 8ème rang des cancers au sein de l'Union Européenne <sup>(3)</sup>. Les LNH se voient à tout âge ; selon la littérature, l'âge médian se situe à 60 ans avec un pic de fréquence compris entre 65 et 85 ans <sup>(1)</sup>, en France, l'âge médian au diagnostic était situé en 2000 à 64 ans chez l'homme et 75 ans chez la femme <sup>(4)</sup>. L'homme est plus fréquemment atteint que la femme avec un sex ratio M/F de 1,5 <sup>(5)</sup>.

En Algérie, les LNH occupent la première place au sein des hémopathies malignes <sup>(6)</sup>, l'incidence des LNH a considérablement augmenté ; selon une étude faite sur les lymphomes ganglionnaires diagnostiqués au niveau de tous les services d'hématologie, l'incidence est passée de 0,81 en 2003 à 2,24 en 2012 <sup>(7)</sup>, l'âge médian au diagnostic est de 54 ans (16-95) avec un pic de fréquence entre 50 et 70 ans, et un sex ratio M/F de 1,2 <sup>(7)</sup>.

Dans notre étude, les lymphomes agressifs représentent la majorité des LNH (67,5%), parmi eux 61 % sont des lymphomes diffus à grandes cellules de type B (LDGCB), ces taux sont beaucoup plus élevés en comparaison avec les séries européennes et celles de l'Amérique du Nord mais rejoignent les chiffres retrouvés en Asie et au Moyen Orient <sup>(8)</sup>, les lymphomes T sont plus rares, ils représentent 8,6% <sup>(8)</sup>.

## L'étiologie des lymphomes est-elle connue ?

L'étiologie des LNH n'est pas connue, mais certains facteurs sont incriminés expliquant l'augmentation constante des lymphomes <sup>(1)</sup>, on citera :

- La diminution de la réponse immunitaire qui expliquerait l'augmentation de l'incidence chez les personnes âgées,
- L'association fréquente à des infections virales comme le virus d'Epstein Barr, le virus de l'hépatite C, le virus HTLV1 et le VIH chez le sujet jeune,
- Les facteurs environnementaux tels que : pesticides, herbicides, produits chimiques, teintures de cheveux, essence de bois,
- La profession la plus incriminée, en Europe et en Algérie, reste celle d'agriculteurs <sup>(1, 10)</sup>.

## Comment fait-on le diagnostic du lymphome et de son type histologique ?

Le diagnostic d'un lymphome est anatomo-pathologique, l'examen histologique se fait après prélèvement d'un ganglion entier ou d'une biopsie d'une masse extra ganglionnaire, dans le cas de localisations profondes des prélèvements biopsiques écho-guidés ou scanno-guidés à l'aide d'aiguille de large calibre, permettent de retirer des fragments pour une lecture histologique. Le prélèvement doit être acheminé rapidement au niveau d'un laboratoire anatomo-pathologique, il est inclus au préalable dans du formol à 10 %. Une étude morphologique et immuno-histochimique seront effectuées.

La variété du lymphome a été établie selon la classification OMS 2008, cette dernière s'applique maintenant à l'ensemble des proliférations malignes de cellules hématopoïétiques.

La classification OMS prend en compte :

- L'architecture folliculaire ou diffuse
- Le phénotype B ou T/ NK
- La présentation clinique

Les lymphomes de type B représentent selon la littérature 85 % des LNH <sup>(1)</sup>, en Algérie les lymphomes B représentent, sur une étude faite dans la région centre : 87,3 % <sup>(8)</sup>, et sur une étude nationale : 91,4% <sup>(7)</sup>. Parmi les LNH de type B :

- Les lymphomes agressifs représentent un peu plus d'un tiers en Europe et aux USA et plus de la moitié en Algérie, les LNH agressifs sont représentés majoritairement par des LDGCB, un faible pourcentage est représenté par le lymphome du Manteau, le lymphome primitif du médiastin (LPM) et le lymphome de Burkitt <sup>(7)</sup>.
- Les lymphomes indolents sont représentés en grande partie par le lymphome folliculaire qui est cependant plus fréquent en Europe et aux USA <sup>(8)</sup>, les autres lymphomes indolents sont représentés par : le lymphome lymphocytaire, le lymphome de la zone marginale (LZM) splénique et ganglionnaire, le lymphome extra ganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (Malt).

Parmi les LNH de type T, on distingue : le lymphome T angio-immunoblastique (LAI), le lymphome T périphérique sans autre précision (NOS), le lymphome à grandes cellules anaplasiques de phénotype T ou nul ALK + ou Alk - et le lymphome extra ganglionnaire NK/ T de type nasal <sup>(7)</sup>.

Le diagnostic anatomo-pathologique du lymphome est un diagnostic difficile d'où l'intérêt d'un groupe de

relecture de lames qui est mis en place en Algérie depuis 2006 par le Groupe d'Étude Algérien des Lymphomes (GEAL).

## Quel bilan doit-on effectuer en présence d'un lymphome ?

### L'examen clinique permet :

d'apprécier l'évolutivité de la maladie, de même qu'il nous renseigne sur le caractère agressif.

La recherche d'antécédents personnels permet de mettre en évidence la notion d'une affection auto-immune qui aurait précédé le tableau du lymphome ; une affection virale, ou une maladie associée qui peuvent entraver le traitement.

On recherche dans les antécédents des cas similaires dans la famille.

L'examen clinique permet d'apprécier la mesure du retentissement de la maladie sur l'activité, pour cela on utilise une échelle semi quantitative simple et reproductible décrite par le groupe coopérateur américain ECOG et reprise par l'OMS :

- 0 = activité normale
- 1 = présence de symptômes mais poursuite d'une activité ambulatoire
- 2 = incapacité de travailler, alitement dans la journée mais inférieur à 50 %
- 3 = alitement plus de 50 % de la journée
- 4 = alitement permanent, nécessité d'une autre personne.

De mettre en évidence des signes généraux classiques : fièvre > 38° pendant au moins une semaine, amaigrissement : plus de 10 % du poids du corps pendant les 6 derniers mois, sueurs nocturnes mouillant le linge.

De rechercher les signes de diffusion de la maladie : en examinant toutes les aires ganglionnaires superficielles, tous les ganglions palpés doivent être mesurés et notés sur un schéma, les caractères des ganglions seront recherchés (sensibilité, consistance, mobilité). Rechercher une splénomégalie et mesurer, si elle est palpable, son débord splénique, rechercher une hépatomégalie avec mesure de la flèche hépatique (FH), une atteinte de la sphère ORL à la recherche d'une prolifération, une biopsie sera faite selon les cas, examen de la peau et du cuir chevelu, d'autres localisations plus rares seront recherchées (thyroïde, testicule, atteinte neurologique). L'imagerie permet de rechercher une atteinte profonde :

- Radiographie thoracique de face et profil
- Echographie abdomino-pelvienne, qui lorsqu'elle est positive, permet de suivre l'évolution sous traitement et de limiter les examens tomodensitométriques abusifs.

- Tomodensitométrie qui est l'examen essentiel pour juger de l'extension ganglionnaire et viscérale de la maladie, elle est obligatoire dans le bilan initial, elle est réalisée, durant le traitement pour évaluer l'efficacité du protocole mis en place ; elle permet en fin de traitement de confirmer la bonne réponse et éventuellement la rémission complète chez les patients répondeurs.

- TEP Scanner, la tomographie à émission de positons couplée au scanner est un examen d'une grande utilité dans certains types de lymphomes et ce, afin de déterminer l'extension initiale et surtout de juger de la réponse au traitement, cet examen est hautement recommandé dans les LDGCB.

- L'IRM permet de compléter le scanner dans certains cas d'atteintes osseuses, pariétales et dans le lymphome cérébral.

- Une échographie cardiaque est nécessaire, elle permet de calculer la fraction d'éjection ventriculaire (FEV), obligatoire pour l'utilisation des anthracyclines.

- D'autres examens sont effectués afin de rechercher une atteinte lymphomateuse,

- La biopsie ostéo médullaire (BOM) : indispensable dans tous les lymphomes, elle est réalisée sous anesthésie locale au niveau de l'épine iliaque antéro-supérieure ou postéro-supérieure, le prélèvement d'une carotte suffisante, en moyenne 2 cm, est nécessaire pour une bonne étude histologique. La lecture permet de mettre en évidence une infiltration lymphomateuse qui peut dans certains cas être différente de celle retrouvée au niveau du ganglion.

- Une ponction lombaire est effectuée dans les lymphomes agressifs, elle permet de dépister une localisation méningée asymptomatique, un traitement local sera alors nécessaire.

Au terme de ces examens, le patient est classé dans l'un des stades de la classification anatomique qui dérive de la classification d'Ann Arbor utilisée dans le lymphome Hodgkinien.

**Stade I :** Atteinte ganglionnaire limitée à un seul territoire ou atteinte extra ganglionnaire isolée

**Stade II :** Atteinte ganglionnaire et extra ganglionnaire contiguë du même côté du diaphragme accessible à un même champ d'irradiation

**Stade III :** atteinte ganglionnaire ± atteinte splénique de part et d'autre du diaphragme

**Stade IV :** atteinte extra ganglionnaire et viscérale non contiguë ou 2 atteintes extra-ganglionnaires non contiguës

En Algérie, les stades étendus sont plus fréquents au diagnostic, 61 % pour les stades III et IV versus 39 % pour

les stades localisés<sup>(7)</sup>, ceci s'expliquerait par un retard au diagnostic.

Avant la mise en route d'un traitement, des examens biologiques doivent être effectués, d'une part pour établir un pronostic, ce qui nous permet d'adopter une conduite thérapeutique, et d'autre part pour moduler les doses de chimiothérapie.

- Hémogramme à la recherche de cytopénies ou de cellules lymphomateuses circulantes ;
- Un bilan hépatique qui permet d'évoquer une localisation ;
- Un taux de LDH, élément essentiel pour le pronostic des lymphomes ;
- Le dosage de la bêta 2 microglobuline, élément intervenant aussi dans le pronostic ;
- Sérologies virales (HIV, Hépatite C, Hépatite B, HTLV1...) dont les conséquences sur le traitement peuvent être importantes ;
- Electrophorèse des protéines et dosage d'albumine qui permettent de refléter l'état nutritionnel du patient ;
- Des examens à la recherche d'une comorbidité associée et des signes de retentissement fonctionnel sont effectués à savoir : bilan rénal, acide urique, ionogramme, glycémie ;
- Bilan d'hémostase important, surtout si un dispositif intra veineux est envisagé ;
- Chez les patients jeunes qui doivent recevoir une chimiothérapie agressive pouvant entraîner une stérilité, la congélation du sperme doit être proposée.

## Au terme du bilan, comment doit-on choisir son traitement ?

La prise en charge thérapeutique dépendra de plusieurs facteurs ; outre le caractère évolutif (indolent ou agressif), le phénotype B ou T, ce dernier étant de mauvais pronostic, le type histologique (LDGCB, lymphome du Manteau, lymphome de Burkitt ...), la présence ou non de comorbidités, il est important de classer le patient selon un index pronostique international (IPI) qui est différent selon le type de lymphome. Pour le LDGCB, le plus fréquent des lymphomes agressifs, l'IPI prend en compte 5 facteurs de risque : l'âge, le taux de LDH, l'indice ECOG, le stade clinique, le nombre de sites extra ganglionnaires.

Dans les lymphomes indolents, un index pronostic a aussi été établi notamment pour le plus fréquent d'entre eux, le lymphome folliculaire, cet index pronostique appelé FLIPI prend en compte 5 facteurs de risque : âge, stade clinique, taux d'hémoglobine, taux de LDH, nombre de sites ganglionnaires.

Selon le nombre de facteurs, les patients sont classés en groupes de risque : 4 pour l'IPI et 3 pour le FLIPI<sup>(1)</sup>.

La polychimiothérapie de type CHOP (Cyclophosphamide : Endoxan® j1, Doxorubicine : Adriamycine® j1, Vincristine : Oncovin® j1, Prednisone : Cortancyl®) est celle qui est la plus utilisée, les travaux de Fisher ont conforté ces résultats. Les cures seront effectuées tous les 21 jours, 4 à 8 cycles seront nécessaires selon les cas. Les résultats ont été améliorés depuis l'association à la polychimiothérapie, d'une immunothérapie de type Rituximab, anticorps anti CD20.

Une surveillance clinique est nécessaire après chaque cure afin d'évaluer la réponse au traitement et de rechercher les signes de toxicité.

Une chimiothérapie plus agressive avec autogreffe de cellules souches périphériques (CSP) peut être utilisée chez le sujet jeune avec des facteurs de risque.

Dans les lymphomes indolents à faible masse tumorale une surveillance clinique est préconisée.

## Conclusion :

De grandes avancées sont notées concernant la prise en charge des LNH dans le monde et en Algérie ; des études nationales sont régulièrement effectuées, ce qui nous a permis de constater une augmentation de l'incidence. Le diagnostic est plus fiable grâce à la mise en place de comité de relecture de lames, sous l'égide du groupe d'étude algérien des lymphomes GEAL. La prise en charge thérapeutique a été améliorée grâce à la mise en place de consensus thérapeutiques et l'arrivée des anticorps monoclonaux, type anti CD20 associé à la chimiothérapie.

## Références bibliographiques :

- 1- Christian Gisselbrecht Les lymphomes non Hodgkiniens Hématologie collection FMC JL 2008
- 2- ParKin DM, Whelan S, Ferlay J and al. Cancer Incidence in five continents Vol VIII; IARC 2002
- 3- Ferlay J, Antier P, Boniol M and al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006 - Ann Oncol 2007, 18: 581-92.
- 4- L, Esteve Y, Buvier AM and al. Incidence and mortality in France over the period 1978-2000 - Rev Epidémiol Santé Publique 2003 ; 51 : 3-30
- 5- Monographie des lymphomes. Revue du Praticien 2010 ; 60 : 29-79
- 6- Hamladji RM, Intérêt des premières études épidémiologiques effectuées sur une période de 10 ans - Revue Algérienne d'hématologie N° 00 Année 2009
- 7- Boudjerra N, Oukid S, Abad MT, and al. Etude descriptive de 2915 cas de lymphomes non hodgkiniens ganglionnaires de l'adulte, période 2007/2012 - Revue Algérienne d'Hématologie N° 10-11 déc. 2015
- 8- Boudjerra N, Perry AM, Audouin J, and al. Classification of non-Hodgkin Lymphoma in Algeria according to the Health organization classification - Leukemia Lymphoma, April 2015, 56 (h): 965 970
- 9- Boudjerra N pour le Groupe d'Etude Algérien des Lymphomes GEAL : Épidémiologie des lymphomes. Fascicule de la Santé 2005 ; 3 : 16-20
- 10- Lebaillly P, Niez E, Baldi I. Données épidémiologiques sur le lien entre cancer et pesticides. Oncologie 2007 ; 9 : 1-9