

Lymphomes malins: diagnostic et traitement

Christoph Renner^a, Marianne Tinguely^b

^a Onkozentrum Hirslanden & Zürich, Zürich; ^b Kempf und Pfaltz, Histologische Diagnostik, Zürich

Quintessence

- Les lymphomes malins sont des tumeurs clonales de cellules B ou T/NK, matures ou immatures, à différents stades de différenciation. Leur croissance peut être folliculaire ou diffuse et varier de lente (indolente) à rapide (agressive).
- En fonction de la croissance des lymphomes malins, différentes formes de traitement sont choisies, dans l'ensemble du spectre de la simple expectative à des traitements combinés très intensifs, en passant par des monothérapies par médicaments à faible intensité.
- Les grands piliers du traitement médicamenteux des lymphomes à cellules B sont actuellement des immunochimiothérapies par anticorps spécifiques antiCD20 et des chimiothérapies établies.
- Les traitements futurs seront de plus en plus moléculaires, et de ce fait focalisés sur l'anomalie génétique causale.

Introduction

La dénomination lymphomes malins comprend un groupe hétérogène de pathologies malignes du système lymphatique. La classification OMS actuellement en vigueur, de 2008 [1], comprend 78 entités (plus 10 provisoires), dont certaines ont une biologie totalement différente. Cette classification repose sur le concept que les lymphomes sont le reflet de tumeurs de cellules à dégénérescence maligne du système immunitaire lymphatique, physiologiquement présentes (tab. 1 ↩). Elle tient compte de caractéristiques propres à la tumeur, telles que morphologie, mode d'expression protéique et aberrations moléculaires, de même que de résultats cliniques. La croissance, ou potentiel d'agressivité d'un lymphome, est fortement marquée par des aberrations moléculaires et peut être très variable au sein d'une entité et dans l'évolution de la maladie [1].

L'incidence annuelle des lymphomes malins est très variable en fonction de leur entité, pour un total de 19,7 cas pour 100 000 personnes (<http://seer.cancer.gov/stat-facts/html/nhl.html>), avec une augmentation annuelle de 0,5%. Depuis le début du siècle par contre, la mortalité baisse de quelque 2,7% par an et la survie moyenne à 5 ans atteint près de 70%. En Suisse, il y a env. 1740 nouveaux diagnostics par an (y compris 240 lymphomes hodgkiniens) (www.nicer.org). Les lymphomes malins totalisent ainsi 4,6% des nouveaux diagnostics de cancer, avec une mortalité de 3,4% par an.

La pathogenèse de ces lymphomes est presque toujours

mystérieuse. Des influences environnementales sont fréquemment mentionnées comme étiologie majeure, mais parfois aussi des facteurs génétiques. Certains virus sont par exemple impliqués dans la manifestation de certaines entités (par ex. Epstein Barr Virus, EBV, dans le lymphome de Burkitt endémique) [2]. Une augmentation des pathologies lymphomateuses induites par l'EBV surtout peut s'expliquer par celle de déficits immunitaires acquis tels que le SIDA, ou celle des traitements immunomodulateurs après transplantations d'organes, ou enfin dans des maladies auto-immunes. La classification OMS distingue actuellement 3 grands groupes:

- Lymphomes à cellules précurseurs ou immatures;
- lymphomes à cellules matures;
- lymphomes hodgkiniens.

Cet article est centré d'abord sur les groupes de pathologies les plus fréquents, les lymphomes dits à cellules matures et le lymphome hodgkinien.

Diagnostic des lymphomes malins

Le diagnostic hématopathologique a pour but une classification exacte de chacune des entités, avec cependant des conséquences aussi bien prédictives que pronostiques. Pour y parvenir, il tient compte d'une part de l'analyse histomorphologique de paramètres immunohistochimiques, déterminant notamment l'expression d'antigènes de surface, et de l'autre de marqueurs moléculaires (fig. 1 📷). Ces derniers sont maintenant de routine dans les lymphomes diffus à grandes cellules, dans la stratification individualisée selon leur comportement biologique. Toutes sortes de méthodes d'examen sur les cellules et les tissus permettent un diagnostic «minimal invasif» dans de nombreuses situations. Les

Abréviations des chimiothérapies:
CHOP: cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine (doxorubicine), vincristine (Oncovin®), predniso(lo)ne
R-CHOP: rituximab plus cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine (doxorubicine), vincristine (Oncovin®), predniso(lo)ne
R-DA-EPOCH: rituximab plus à dose ajustée (dose-adjusted) étoposide, predniso(lo)ne, vincristine (Oncovin®), cyclophosphamide, hydroxydaunorubicine (doxorubicine)



Christoph Renner

Les auteurs n'ont déclaré aucune relation financière ni personnelle en relation avec leur article.

Tableau 1

Classification OMS des néoplasies lymphatiques [1].

Néoplasies des précurseurs lymphatiques
Lymphome/leucémie lymphoblastique B, sans autre spécification
Lymphome/leucémie lymphoblastique B, avec aberration génétique récurrente
Lymphome/leucémie lymphoblastique T
Lymphome à cellules B matures
Lymphome lymphocytaire à petites cellules (SLL)/CLL
Leucémie prolymphocytaire B
Lymphome splénique de la zone marginale
Leucémie à tricholeucocytes
Lymphome/leucémie splénique, sans autre spécification
Lymphome lymphoplasmocytaire (maladie de Waldenström)
Maladie des chaînes lourdes
Tumeurs plasmocytaires
Lymphome de la zone marginale extraganglionnaire du MALT (lymphome du MALT)
Lymphome à cellules B des zones marginales spléniques
Lymphome à cellules B nodal des zones marginales
Lymphome folliculaire
Lymphome à cellules du manteau
Lymphome diffus à grandes cellules B (DLBCL), sans autre spécification (sous-types et variantes, v. tab. 2)
Lymphome de Burkitt
Lymphome à cellules B, inclassable, caractéristiques du DLBCL et du lymphome de Burkitt
Lymphome à cellules B, inclassable, caractéristiques du DLBCL et du lymphome de Hodgkin
Lymphomes à cellules T et NK matures
Leucémie prolymphocytaire T
Leucémie lymphocytaire T à gros grains
Syndromes lymphoprolifératifs chroniques à cellules NK
Leucémie agressive à cellules NK
Syndromes lymphoprolifératifs T EBV positifs de l'enfant
Lymphome T/NK extraganglionnaire, de type nasal
Lymphome T associé à une entéropathie
Lymphome T hépatosplénique
Lymphome T sous-cutané de type panniculite
Mycosis fongoïde/syndrome de Sézary
Syndromes lymphoprolifératifs T CD30 positifs primitifs cutanés
Lymphomes T primitifs cutanés gamma-delta
Lymphomes T périphériques sans autre précision
Lymphome T angio-immunoblastique
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK positif
Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK négatif

cellules et tissus sont obtenus sous formes de biopsies au poinçon ou à l'aiguille fine, sous contrôle par imagerie. Font exception les lymphomes, dans lesquels l'architecture globale joue un rôle particulier, par ex. le lymphome folliculaire. Auquel cas une extirpation ganglionnaire peut s'avérer nécessaire, comme auparavant [3].

Lymphomes à cellules matures

Les lymphomes à cellules matures forment un groupe très hétérogène, composé tout d'abord de 2 catégories par l'expression de marqueurs de cellules B ou T/NK. Dans les pays occidentaux, les lymphomes à cellules B dominant (90%) ceux à cellules T/NK (10%). Dans ces 2 catégories, une nouvelle subdivision peut être faite en évolution plutôt indolente ou agressive, en fonction du degré de différenciation et du type de prolifération.

Lymphomes hodgkiniens

Dans la dernière classification OMS, le lymphome hodgkinien forme toujours un groupe à part entière, et com-

prend le lymphome de Hodgkin classique (CHL), avec ses sous-formes sclérose nodulaire (70%), cellularité mixte (25%), prédominance (5%) et déplétion lymphocytaires (<1%) [4]. Le lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire (NLPHL) s'en distingue, qui présente un phénotype cellule B conservé avec expression de CD20. Le CHL totalise 95% de tous les lymphomes hodgkiniens, il se manifeste en 2 temps, à savoir entre 15 et 35 ans et à partir de 50 ans. Le NLPHL compte pour 5% des lymphomes hodgkiniens et touche de préférence des hommes, la plupart du temps entre 30 et 50 ans. Est importante pour le diagnostic et le traitement l'expression marquée de l'antigène CD30 (dans le CHL) par les cellules de Hodgkin-Reed-Sternberg (HRS) ou de l'antigène CD20 (dans le NLPHL). La mise en évidence de ces protéines de surface est non seulement diagnostique, mais aussi prédictive, car elles représentent des sites d'action pour les traitements ciblés, efficaces, sous formes de constructions d'anticorps.

Distribution des patients

La distribution en stades se fait selon la classification d'Ann-Arbor, modifiée selon Cotswold [5]. L'examen clinique est toujours un élément important, complété par l'imagerie diagnostique, en général par tomographie computerisée (TC). Dans certaines entités lymphomateuses avec haute activité métabolique, c'est de plus en plus la tomographie par émission de positrons (PET) qui est demandée, en association à une TC (PET-TC), qui associe directement morphologie (TC) et mode de croissance (PET). En plus de déterminer plus exactement le stade tumoral initial et la réponse au traitement, la PET-TC est toujours plus testée comme stratificateur dans les études cliniques, dans le but d'ajuster l'intensité ou la modalité du traitement. L'effet d'une radiothérapie consolidatrice de foyers PET positifs après l'interruption de la chimiothérapie est par exemple examiné à titre prospectif.

L'association symptômes cliniques, paramètres de laboratoire et stade de la maladie permet d'attribuer les patients à des groupes à risque, ce qui est important pour leur pronostic (indices pronostiques, IP), et des études d'optimisation du traitement tentent actuellement de développer des schémas thérapeutiques adaptés au risque [6].

Traitement des lymphomes à cellules B matures indolents

Le groupe des lymphomes à cellules B exprimant le CD20 à très faible prolifération (indolents), comprend un grand nombre de différentes entités se distinguant entre autre par leur type de manifestation. Les lymphomes différenciés croissent la plupart du temps lentement et permettent souvent une survie médiane de >15 ans. Ils répondent typiquement bien à la chimiothérapie à leur stade initial, mais ne peuvent être guéris à long terme. Ils doivent donc être traités symptomatiquement, en tenant compte de la qualité de vie de ces patients, en général âgés. Les anticorps monoclonaux spécifiques antiCD20, des monothérapies ou associa-

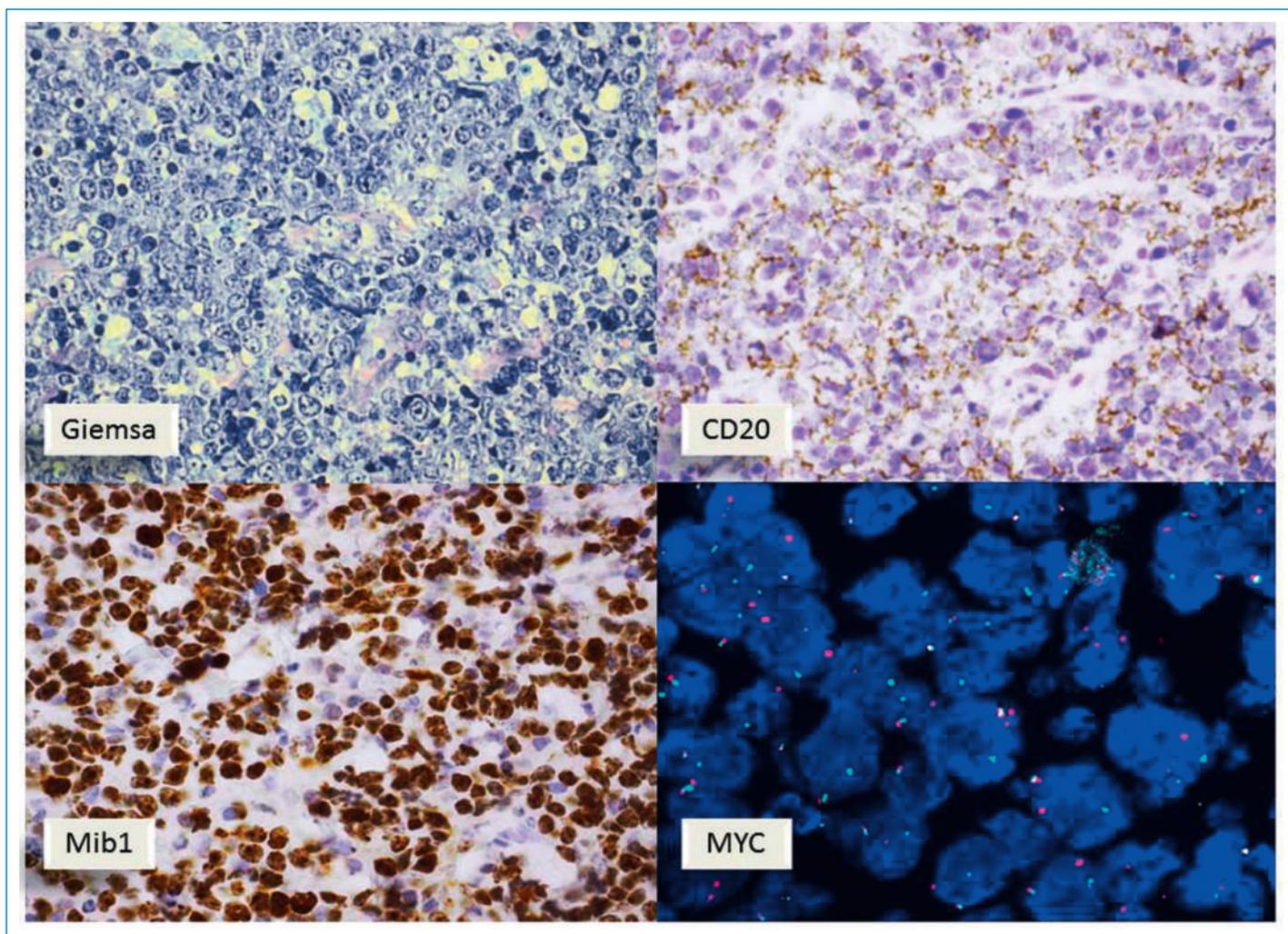


Figure 1

DLBCL avec fraction de prolifération élevée (Mib1) de >90% et aberration complexe dans le gène MYC avec mise en évidence d'une translocation (un signal vert sépare du rouge, et un chromosome normal avec un fusionné, signal jaune) et adjonction de l'extrémité 5' du fragment génique sur 8q24.

tions de chimiothérapeutiques à faible toxicité, ou de nouvelles substances telles que les inhibiteurs de la tyrosine-kinase (TKI) permettent souvent de contrôler cette maladie pendant plusieurs mois, voire années. Ils n'évoluent que rarement vers une croissance tumorale plus agressive, imposant alors des traitements plus intensifs (jusqu'à la transplantation de cellules souches autologues ou allogènes).

Le lymphome folliculaire (LF) est le représentant le plus fréquent de ce groupe de lymphomes (25–30%), avec une moyenne d'âge d'env. 60 ans lors de son diagnostic [3]. Il comprend un groupe hétérogène de lymphomes à cellules B [7]. Nous présentons ci-dessous le type dit classique nodulaire. Un immunophénotype caractéristique et une translocation chromosomique t(14;18)(q32;q21), présente dans pratiquement tous les cas, avec activation subséquente du gène du BCL2 (b-cell lymphoma-2) mènent au diagnostic. Avec la fraction centroblastique confirmée par l'histomorphologie, se fait une classification en 3 stades, et le LF stade 3 est encore subdivisé en 3A et 3B en fonction de son mode de prolifération. Les LF stade 3B sont très proches des lymphomes à cellules

B matures agressifs, de par leur comportement biologique et clinique, et sont donc traités de manière semblable. Pour les LF stade 1 à 3A, il faut jusqu'ici une symptomatologie clinique correspondante ou un stade avancé (en général stade III ou IV) pour que l'indication à un traitement soit posée. Ce qui signifie par déduction qu'un traitement spécifique du lymphome ne doit pas toujours être mis en route immédiatement après la pose du diagnostic, mais qu'il est possible de suivre une stratégie «watch and wait». Si l'indication est donnée, le traitement comporte la plupart du temps des associations des anticorps spécifiques antiCD20 précédemment cités (par ex. rituximab) et des chimiothérapeutiques, pendant 4–6 cycles à intervalles de 3–4 semaines. Pour ces derniers, le régime CHOP est souvent administré, ou plus récemment la bendamustine. La R-bendamustine était comparée au R-CHOP dans plusieurs études prospectives, et s'est avérée équivalente, voire légèrement meilleure sur la survie sans progression (*progression-free survival*, PFS), avec un profil d'effets indésirables plus favorable [8]. Du fait que les guérisons sont improbables malgré la chimiothérapie, l'éventuel intérêt de

traitements d'entretien prolongeant la réponse au traitement a été examiné dans les lymphomes à cellules matures indolents, à un stade précoce déjà. Ils reposent pour la plupart sur l'administration de rituximab tous les 2 mois sur une période de 2 ans, et ont permis d'obtenir un ralentissement significatif de la progression de la maladie (PFS à 2 ans de 82 contre 66% dans le groupe témoin, $p < 0,0001$) [9]. La survie globale à 6 ans est cependant la même, avec 87,4 contre 88,7%, et confirme pour les lymphomes indolents l'observation typique qu'avec l'évolution généralement lente de cette maladie et différents traitements séquentiels actifs, il est pratiquement impossible de démontrer un avantage de survie globale (*overall survival*, OS) pour telle ou telle substance ou modalité thérapeutique. En plus de l'efficacité – démontrée par une bonne réponse ou une PFS longue –, ce sont la qualité de vie et les effets indésirables de ces traitements qui prennent de plus en plus d'importance. L'expression «régime sans chimiothérapie» décrit donc des options sans cytostatiques et de préférence des immunothérapeutiques tels qu'anticorps monoclonaux (par ex. rituximab, ofatumumab, obinutuzumab), nouveaux immunomodulateurs (par ex. lénalidomide), inhibiteurs du protéasome (par ex. bortézomib) ou les TKI (par ex. ibrutinib, idélalisib) en monothérapie ou traitement combiné. Avec une excellente efficacité et une bonne tolérance dans les cas avancés ou récidivants, des études sont déjà en cours sur le traitement de première intention comparé aux régimes basés sur la chimiothérapie, dont les premiers résultats sont très intéressants. Il reste à espérer que s'ils se confirment, des admissions pourront être délivrées le plus rapidement possible.

Ces principes thérapeutiques présentés à l'exemple des LF sont valables pour la plupart des lymphomes à cellules B à progression indolente.

Traitement des lymphomes à cellules B matures agressifs

Les lymphomes à grandes cellules progressent pour la plupart de manière agressive et, en l'absence de traitement, entraînent la mort en quelques mois. Mais ils répondent en général rapidement aux chimiothérapies intensives et doivent donc être traités à visée curative. Leur principal représentant est le lymphome à grandes cellules B diffus (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) (tab. 2) avec ses sous-types/variantes/catégories provisoires, qui totalisent 25–30% des pathologies lymphomateuses de l'adulte. Même si la moyenne d'âge est de plus de 65 ans, ils peuvent toucher des adolescents – surtout immunodéprimés. La proportion d'atteintes extranodales (env. 40%), et surtout des atteintes osseuses initiales (10–20%) est plus faible que celle des lymphomes à cellules matures indolents.

Vu l'absence de conséquences thérapeutiques, le traitement du DLBCL ne peut jusqu'ici que peu tenir compte de ses sous-types et variantes, et se base presque exclusivement sur les régimes R-CHOP ou semblables, administrés pour 6–8 cycles à intervalles de 14–21 jours [10]. Mais contrairement aux lymphomes à croissance indolente, l'intensité du traitement doit être forte, avec pour but la guérison. Les patients jeunes à un stade avancé (indice de risque élevé de mauvais pronostic) doivent donc recevoir des variantes R-CHOP à doses très intensives (par ex. R-CHOP plus étoposide), car leur OS à 5 ans est améliorée d'env. 50 à 80%.

Un exemple particulier est la rare forme du lymphome à cellules B médiastinal primitif agressif (PMBL). Si jusqu'ici quelque 80% des patients ont pu être guéris par chimiothérapie R-CHOP et radiothérapie subséquente, ils sont maintenant pratiquement 100% après une variante R-CHOP intensifiée (R-DA-EPOCH), sans consolidation subséquente par radiothérapie [11].

L'intérêt de la radiothérapie de consolidation fait actuellement l'objet d'études prospectives, et se limitera probablement aux atteintes extranodales (du squelette surtout) et aux grosses manifestations lymphomateuses nodales (ou bulks), comme traitement de première intention. Les traitements d'entretien n'ont pour l'heure aucun intérêt comme traitement de première intention du DLBCL, mais font l'objet d'études. Si malgré un traitement de première intention à doses intensives, une récurrence survient chez un patient jeune, et ayant une maladie sensible à la chimiothérapie, des traitements à hautes doses avec de préférence transplantation de cellules souches autologues seront entrepris [12].

Traitement du lymphome de Hodgkin

Plus de 85% des patients CHL peuvent actuellement être guéris par des techniques thérapeutiques modernes [13]. Avec le stade et d'autres facteurs de risque, dont grosse tumeur médiastinale (plus du tiers du diamètre thoracique), envahissement extraganglionnaire, vitesse de sédimentation très élevée, atteinte de plus de 3 régions ganglionnaires, ils sont généralement attribués à 3 catégories pronostiques distinctes. Les patients à

Tableau 2

Classification OMS du lymphome diffus à grandes cellules (diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL) avec sous-types et variantes [1].

Sous-types DLBCL

DLBCL T riche en histiocytes
DLBCL EBV+ du patient âgé
DLBCL associé à inflammation chronique
DLBCL primitif du SNC

Variants DLBCL

Granulomatose lymphomatoïde
DLBCL primitif médiastinal (thymique)
DLBCL intravasculaire
DLBCL primitif cutané, type jambe (leg type)
Lymphome plasmablastique
Lymphome primitif des séreuses
DLBCL ALK positif
Lymphome B à grandes cellules associé à une maladie de Castelman multicentrique HHV8 positive

Catégorie provisoire

Lymphome B inclassable avec aspects intermédiaires entre Burkitt et DLBCL
Lymphomes dits «double-» et «triple-hit» avec aberrations des BCL2, BCL6 et MYC.
Lymphome B inclassable avec aspects intermédiaires entre lymphome de Hodgkin et DLBCL.

profil de risque bon ou moyen reçoivent une radio-/chimiothérapie combinée, et ceux à profil de risque élevé d'abord une chimiothérapie intensive, éventuellement suivie d'une radiothérapie des manifestations résiduelles morphologiquement agrandies et métaboliquement actives (selon la PET-CT) [14]. L'expression marquée de l'antigène CD30 sur les cellules de Hodgkin-Reed-Sternberg, déjà mentionnée, permet d'utiliser des immunotoxines antiCD30 spécifiques, avec d'excellentes réponses et une toxicité plus faible que celle de la chimiothérapie [15].

Nouveaux médicaments et développements

Une meilleure compréhension de la pathogenèse moléculaire et une identification rapide de ces modifications dans les cellules lymphomateuses de ces patients va modifier le diagnostic des lymphomes dans les années à venir, et espérons-le, leur traitement par la suite. La dernière classification OMS des lymphomes repose encore très fortement sur des caractéristiques histopathologiques descriptives, sans que le clinicien ne dispose de substances spécifiques pour chaque entité. Les séquentialisations génomiques complètes toujours plus disponibles (ou Next-Generation-Sequencing) ont déjà obtenu des premiers progrès, et l'importance de la voie des signaux du récepteur des cellules B par exemple – et surtout les kinases mutées qui y sont souvent présentes (par ex. la tyrosine kinase de Bruton, BTK, ou aussi la phosphoinositide-3-kinase, PI3K) – a été identifiée dans de nombreuses entités lymphomateuses [16]. S'il existe des inhibiteurs spécifiques, comme dans le cas d'une mutation de la BTK, ils peuvent être utilisés de manière ciblée. Des mutations prédictives détermineront elles aussi de plus en plus l'emploi thérapeutique de certains médicaments.

Une autre étape importante de ce développement sera l'établissement des schémas thérapeutiques sans chimiothérapie, déjà mentionnés, dans les lymphomes indolents, ou celui de chimiothérapeutiques plus ciblés dans les lymphomes agressifs. Mais l'importance des toxicités de ces traitements augmente de ce fait, et les risques tels que néoplasies secondaires, infertilité de jeunes patients, ou même lésions organiques (surtout cardio- et néphrotoxicité) prennent de plus en plus d'importance. Du point de vue économique, les coûts de ces traitements en progression rapide sont loin d'être négligeables. Le progrès thérapeutique de l'utilisation de nouveaux médicaments, et parfois aussi leur association, occasionne des coûts élevés et peut dépasser la somme de 100 000 CHF par an et patient. Ce type de traitement est donc nettement plus onéreux, ce qui fait que les politiques et économistes de la santé demandent de plus en plus d'analyses coût-bénéfice. Ce point de vue économique doit cependant être mis en face du bénéfice thérapeutique de chaque patient individuel. Même si les stratégies thérapeutiques deviennent toujours plus complexes, avec le nombre de médicaments disponibles et d'entités lymphomateuses, les patients peuvent pour la plupart profiter d'une meilleure tolérance et d'un accès interdisciplinaire à ces traitements spécialisés. Il existe des organisations de patients, qui contribuent à diffuser les informations les plus importantes sur la manière de gérer cette maladie (www.lymphome.ch).

Correspondance:

Prof. Christoph Renner
Onkzentrum Hirslanden & Zürich
CH-8032 Zürich
[crenner\[at\]onkzentrum.ch](mailto:crenner[at]onkzentrum.ch)

Références

La liste complète des références numérotées se trouve sous www.medicalforum.ch.