

**SOCIETE CAMEROUNAISE D'HEMATOLOGIE
ET DE TRANSFUSION SANGUINE
CAMEROONIAN SOCIETY OF HEMATOLOGY
AND BLOOD TRANSFUSION**

SOCAHEMA



RECOMMANDATIONS

Version 2014

Ces recommandations ont été préparées l'attention des médecins généralistes, médecins spécialistes cliniciens et biologistes.

Les membres de la Société Camerounaise d'Hématologie qui le proposent sont :

Pr KAPTUE Lazare (Président), Cliniques Universitaires de Bangangte,

Pr MBANYA Dora (Vice- Président, Présidentcomité scientifique), Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé,

Dr TAYOU Claude (Secrétaire General) Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé,

Dr MOUDOUROU Sylvie (Trésorière), Centre International de Recherche Chantal Biya, Yaoundé,

Dr NGOUADJEU Evelyne (Commissaire au compte), Hôpital General de Douala,

Dr NDOUMBA Annick (Secrétaire Comité scientifique), Centre Hospitalier et Universitaire de Yaoundé,

Dr NGO SACK Françoise(MembreComité Scientifique), Hôpital Central de Yaoundé,

Dr BELINGA Suzanne, Centre Pasteur de Yaoundé,

Dr CHETCHA Bernard, Hôpital Central de Yaoundé,

Dr EPOTE Annie, Centre Pasteur de Yaoundé,

Dr ETOGO Bienvenu, Hôpital Central de Yaoundé,

Dr OLEMBA Clémence, Hôpital General de Douala

Avec le soutien de :

- ROCHE Cameroun

Remerciements :

- Pr NDOM Paul (Société Camerounaise d'Oncologie).

LES LYMPHOMES NON HODGKINIENS

I. EPIDEMIOLOGIE

Les LNH sont un Groupe de maladies hétérogènes. Ce sont des tumeurs solides du tissu lymphoïde caractérisées par une infiltration ganglionnaire ou extra-ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes et monoclonales issues soit de la lignée B (70% des cas) soit de la lignée T. Leur prévalence est estimée à 10 -15/100 000 habitants. Cette affection touche plus les hommes que les femmes (sex ratio H : F est de 1,3 à 2) avec un pic d'âge autour de 60 ans.

II. ETIOLOGIE

Les LNH ne sont pas actuellement déterminés mais des facteurs de risque ont été identifiés notamment les virus (VIH, Epstein-Barr, HTLV-1), les maladies auto-immunes et les immunodépressements divers. L'exposition aux pesticides, aux engrais, aux colorants foncés, au vernis pour bois, aux radiations ionisantes et les anomalies chromosomiques ont été également rapportées comme facteurs déclenchant de la prolifération.

III. CLASSIFICATIONS

La classification diagnostique se fait selon :

- 1) le site de prolifération (« ganglionnaires » et « extra-ganglionnaires », folliculaire ou de la zone marginales),
- 2) le type lymphocytaire B ou T,
- 3) l'agressivité dit classification de Working Formulation (agressifs/haut grade de malignité, indolents/faible grade de malignité, malignité intermédiaire),

La classification d'Ann Arbor

Elle est à visée thérapeutique et pronostique.

- **Stade I** : Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire ou d'un seul organe.
- **Stade II** : Atteinte de plus d'une aire ganglionnaire d'un même côté du diaphragme (partie inférieure ou partie supérieure du corps)

- **Stade III** : Adénopathies multiples des deux côtés du diaphragme (partie inférieure et partie supérieure du corps)
- **Stade IV** : Atteinte diffuse d'un ou plusieurs viscères et de la moelle osseuse.

Auxquels on ajoute :

- Eaux stades I, II ou III : si présence d'une atteinte viscérale contiguë
- **A** : s'il n'y a aucun signe de B
- **B** : Amaigrissement inexpliqué de plus de 10% du poids en moins de 6 mois (5% en 1 mois) ou fièvre inexplicée > 38° C de plus de 8 jours ou sueurs nocturnes profuses.

Classification de l'OMS

Selon l'état général du malade

- **0** : Il n'y a pas d'atteinte de l'état général de santé, le malade mène une vie normale.
- **1** : Il existe une fatigue, mais le malade peut vaquer à ses occupations quotidiennes et travailler.
- **2** : Une forte fatigue oblige le malade à se coucher dans la journée, mais moins de la moitié de la journée. Le malade ne peut plus travailler mais est encore capable de prendre soin de lui-même.
- **3** : Le malade reste alité ou assis plus de la moitié de la journée. Le malade est dépendant pour certains actes de la vie quotidienne (ménage, courses, etc.)
- **4** : Le malade ne peut plus se lever et ne peut pas prendre soin de lui-même. Il nécessite une aide pour tous les actes de la vie quotidienne.

Classification selon le degré de malignité

- Lymphomes non hodgkiniens indolents (faible malignité)
 - Lymphome folliculaire
 - Lymphome lymphocytaire (LL) (localisation ganglionnaire de leucémie lymphoïde chronique LLC)
 - Lymphome de la zone marginale (et lymphome du MALT)
 - Macroglobulinémie de Waldenström (appelée aussi lymphome lymphoplasmocytaire ou immunocytome)
 - Lymphome T cutané

- Lymphomes non hodgkiniens agressifs (malignité élevée)
- Le lymphome diffus à grandes cellules B : ils représentent 30 à 40 % des lymphomes non hodgkiniens.
- Les lymphomes à cellules du manteau : ils représentent 5 à 10 % des cas de lymphomes non hodgkiniens et touchent le plus souvent des hommes de plus de 50 ans et la maladie est souvent à un stade avancé au moment du diagnostic.
- Le lymphome de Burkitt, le lymphome « type Burkitt » (petites cellules non clivées). Il concerne les adultes et les enfants.
- Les lymphomes T périphérique. Ils représentent 10 à 15 % des lymphomes non hodgkiniens chez les adultes.
- Autres lymphomes
- Lymphomes associés au VIH : Ils représentent près de 10 % des patients séropositifs développeront un lymphome.
- Lymphome primitif du système nerveux central : c'est un cancer qui touche uniquement le cerveau et la moelle épinière. En dehors de l'infection par le VIH, il touche principalement des personnes de plus de 60 ans.
- Les lymphomes de l'enfant : ils représentent environ 5 % des lymphomes non hodgkiniens.

IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les LNH se manifestent sous une forme nodulaire ou /et extra-nodulaire

- Forme nodulaire : adénopathies variées, cervicales, axillaires, inguinales, abdominales ou médiastinales. Une atteinte splénique ou hépatique est fréquente.
- Forme extra-nodulaire : elle touche l'estomac, la thyroïde, le cerveau, le testicule, la parotide, l'œil, la moelle osseuse, le tissu digestifs etc...

Des manifestations systémiques accompagnent la prolifération : sueurs, perte de poids, fièvre, altération de l'état général.

D'autres manifestations de co-morbidité peuvent être observées notamment au cours de l'infection à VIH ou des maladies auto-immunes.

V. DIAGNOSTIC

- Diagnostic clinique (voir manifestations cliniques)
- Diagnostic de laboratoire : les examens les plus recommandés pour le diagnostic sont :
 - NFS, Biopsie ostéo-médullaire, Myélogramme
 - Lactico-déshydrogénase sérique,
 - Tests de la fonction rénale et de la fonction hépatique
 - Immunophénotypage: recherche des marqueurs lymphocytaires et du degré de maturation. Les cellules B portent habituellement les marqueurs CD19, CD20, CD22 et les cellules T CD3, CD4, CD8
- Diagnostic radiologique : Organomégalie (ganglion, rate, foie ...)
- Diagnostic anatomopathologique : C'est la base du diagnostic. Il s'agit d'un examen cytologique d'un prélèvement cytologique ou biopsique du ganglion, de la rate, du foie ou tout autre organe envahi. Il est recommandé d'y associer l'immunohistochimie pour affiner le diagnostic du type cellulaire.

ALGORITHME DIAGNOSTIQUE

Suspicion clinique (sur la base des éléments cliniques et biologiques précédents)



Examen anatomopathologique+/- Immunohistochimie



Bilan d'extension

VI. PRONOSTIC

Indices pronostiques recommandés :

- Index pronostique international des lymphomes à grandes cellules (IPI)

Les principaux facteurs pronostiques du LNH selon l'IPI sont les suivants :

- âge
- stade du LNH (classification d'Ann Arbor)
- taux de lactico-déshydrogénase
- sièges extra-ganglionnaires
- indice fonctionnel

Score pronostique de l'IPI : Un point est alloué à chaque facteur pronostique défavorable, puis on les additionne pour obtenir un score entre 0 et 5. Plus le score est bas, plus le pronostic est favorable.

Facteur pronostique	Favorable	Défavorable
Âge	60 ans ou moins	Plus de 60 ans
Stade(Ann Arbor)	I ou II	III ou IV
Taux de LDH	normal	élevé
Sièges extra ganglionnaires	Pas de lymphome hors des ganglions lymphatiques Ou Lymphome dans 1 seule région hors des ganglions lymphatiques	Lymphome dans plus de 1 organe autre que les ganglions lymphatiques
Indice fonctionnel	Bon indice	Faible

- Index pronostique international des lymphomes folliculaires (FLIPI)
 - Selon la classification d'Ann Arbor
 - Selon le type histologique
 - Selon les taux de LDH
 - Selon l'âge du patient
- Selon le taux d'hémoglobine

VII. RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

• Options thérapeutiques :

- Chimiothérapie
- Immunothérapie
- Chirurgie et radiothérapie
- Transplantations

Seules sont décrites ci-dessous les recommandations pour la chimiothérapie. Celles sur l'immunothérapie, la chirurgie, la radiothérapie et les transplantations feront l'objet de recommandations distinctes.

Recommandation 1: Le traitement des LNH doit se faire en milieu spécialisé

Recommandation 2: La prise en charge doit être le plus précoce possible.

Recommandation 3: Un bilan pré-thérapeutique/extension minimum doit être effectuée. Il devrait comprendre au minimum :

- Une évaluation de l'état général à la recherche de signes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes)
- Un examen clinique complet avec évaluation des lésions accessibles
- Des examens biologiques : hémogramme, clairance de la créatinine, uricémie, taux sériques de LDH et de béta-2-microglobuline, SGOT/SGPT, Taux de prothrombine, sérologies des hépatites B et C et sérologie VIH.
- Une échographie abdomino-pelvienne
- Une radiographie pulmonaire

Si possible un scanner cervical, thoracique, abdominal et pelvien devrait être fait avec mesure des lésions tumorales

D'autres examens peuvent être utiles dans certains cas : biopsie médullaire unilatérale ou myélogramme, endoscopie digestive, électrophorèse des protéines.

Recommandation 4 : Au terme de ces examens :

L'extension de la maladie doit être établie en utilisant classification

Recommandation 5 : Traitement médicamenteux

La polychimiothérapie la plus utilisée est le protocole CHOP associant Cyclophosphamide, Doxorubicine, Vincristine et Prednisone.

Les autres protocoles de première intention sont :

- o CVP
- o COMP
- o COP

Dans les formes agressives on associe le Ledertrexate par voie intrarachidienne.

En deuxième ligne, on associe un anti CD20 comme le Rituximab (MABTHERA®) qui est un anticorps monoclonal. L'interferon n'est pas du tout utilisé. La radiothérapie est utilisée souvent en relai à la chimiothérapie.

Les spécificités de traitement ci-dessous devraient être considérées :

Lymphome folliculaire B :

Bonne réponse mais rechutes fréquentes. Médiane de survie : 6-10 ans

- Localisation isolée : Radiothérapie
- Stade 1-2 : CVP ou CHOP
- Stade 3-4 : Associer un anti-CD20

Cellule diffus B (Haute malignité)

- Chimiothérapie : R-CHOP (rémission de 70 à 80% et 50% de guérison)
- Si le malade est jeune avec bon pronostic, une autogreffe de moelle peut être effectuée.

Lymphomes T : CHOP ou COP

Rechute Lymphome B : Autre protocole thérapeutique + anti CD20

Tout Stade 3-4 : R-CVP ou R-CHOP

LA MALADIE DE HODGKIN

I. INTRODUCTION

C'est une tumeur maligne du tissu lymphoïde caractérisée par :

- Son évolutivité clinique lente, qui semble "contrôlée" et limitée longtemps aux grandsaxes ganglionnaires et à la rate (diffusion lymphatique et hémotogène).
- Sa survenue, le plus souvent chez l'adulte jeune de 20 à 40 ans. Il existe un autre pic de fréquence autour de 60 ans. Elle peut se voir chez l'enfant mais elle est exceptionnelle avant 5 ans ;
- Sa sensibilité remarquable aux traitements éradicateurs (chimio et radiothérapie) permettant le plus souvent la guérison avec des agressions thérapeutiques modérées.
- Les cellules malignes lymphoïdes : cellules de Sternberg d'aspect caractéristique dont l'origine est située au niveau du centre germinatif des follicules secondaires.
- L'environnement autour de ces cellules malignes : Lymphocytes T activés et réactifs, granulome (polynucléaires neutrophiles, éosinophiles, histiocytes, plasmocytes...) et fibrose. Cette réaction pourrait expliquer le paradoxe entre les caractères dystrophiques et activés des cellules de Sternberg et le pronostic favorable de la maladie.

II. DIAGNOSTIC CLINIQUE

Il s'agit le plus souvent (80%) d'une adénopathie isolée ou paquet ganglionnaire unique, généralement cervical médian ou sus-claviculaire (une seule localisation sur tout autre territoire est possible). L'apparition est rapide. Le volume est d'emblée important (> à 2 cm de diamètre). L'adénopathie est ferme, élastique, indolore, non adhérente. S'il y a plusieurs ganglions leur volume est différent.

Des adénopathies profondes (médiastinales) peuvent être observées dans 10-15% des cas, souvent de découverte radiologique systématique. Parfois, le cliché thoracique est motivé par une gêne rétro sternale, des signes d'irritation trachéo-bronchique, exceptionnellement

par des signes de compression médiastinale. Les adénopathies sont situées dans le médiastin antérieur et supérieur.

Ce tableau s'associe à des signes généraux :

- d'une fièvre isolée, prolongée, non expliquée par une cause infectieuse
- de sueurs profuses souvent nocturnes
- d'un amaigrissement important significatif si > 10% du poids du corps.
- d'un prurit sans lésion dermatologique

Quelques fois, une splénomégalie et/ou une hépatomégalie peuvent être observées.

Les autres tableaux cliniques qui conduisent à la découverte d'une tumeur viscérale primitive : tube digestif, poumon, os, etc... sont tout à fait exceptionnels et doivent faire reconsidérer tout diagnostic anatomo-pathologique.

III. DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE

Au plan biologique, il existe souvent un syndrome inflammatoire marqué, une hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et éosinophile.

La cytoponction ganglionnaire peut être utile : aspect évocateur = orientation pour organiser le prélèvement chirurgical dans les meilleures conditions.

Le prélèvement chirurgical est obligatoire pour le diagnostic.

- Etude histologique : granulome, fibrose réticulinique
- Appositions cytologiques
- Bloc congelé : étude immunologique

Les critères du diagnostic sont toujours histocytologiques

- Histologique : l'architecture ganglionnaire est totalement remaniée, diffuse ou scléronodulaire
- Cytologique :
 - Identification morphologique des cellules de Sternberg
 - Identification en immunohistochimie : AC anti-kératine négatif ,CD45 CD30 CD15, AC Pan B ,AC Pan T

Classification anatomopathologique de RYE

- **Type 1** : Forme diffuse à prédominance lymphocytaire, peu de cellules de Sternberg
- **Type 2** : Sclérose nodulaire, fibrose collagène, composition cellulaire variable
- **Type 3** : Cellularité mixte : granulome, Lymphocyte, cellules de Sternberg nombreuses
- **Type 4** : Déplétion lymphocytaire, nombreuses cellules de Sternberg, fibrose disséquante.

IV. RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

• Options thérapeutiques :

- Chimiothérapie
- Immunothérapie
- Chirurgie et radiothérapie

Seules sont décrites ci-dessous les recommandations pour la chimiothérapie. Celles sur l'immunothérapie, la chirurgie, la radiothérapie et les transplantations feront l'objet de recommandations distinctes.

Recommandation 1 : Le traitement de la maladie de Hodgkin doit se faire en milieu spécialisé.

Recommandation 2 : La prise en charge doit être le plus précoce possible.

Recommandation 3 : Un bilan pré-thérapeutique/extension minimum doit être effectué. Il devrait comprendre au minimum :

- Mensuration et calque des adénopathies superficielles, anneau de Waldeyer(ORL), hépatomégalie, splénomégalie.
- Imagerie : recherche de localisations profondes ganglionnaires (médiastinales et/ou sous-diaphragmatiques) ou extra-ganglionnaire (foie).
- Radiographie thoracique standard
- Des examens biologiques : hémogramme, clairance de la créatinine, uricémie, taux sériques de LDH et de béta-2-microglobuline, SGOT/SGPT, Taux de prothrombine, sérologies des hépatites B et C et sérologie VIH.

Si possible un scanner cervical, thoracique, abdominal et pelvien devrait être fait avec mesure des lésions tumorales

D'autres examens peuvent être utiles dans certains cas : biopsie médullaire unilatérale ou myélogramme, endoscopie digestive, électrophorèse des protéines.

Recommandation 4 :

Au terme de ces examens :

L'extension de la maladie doit être établie en utilisant la classification d'Ann-Arbor. Un inventaire des facteurs pronostiques défavorables réellement significatifs doit être fait pour influencer le choix thérapeutique

- Age > 60 ans (ou tare viscérale importante)
- Stade IV de Ann Arbor
- Signes généraux B
- Type 4 histologique
- Marqueur EMA retrouvé en immunohistochimie dans 25 % des cas

Recommandation 5 : Traitement médicamenteux

La polychimiothérapie la plus souvent utilisée est l'ABVD. Elle est de moins en moins associée au schéma historique MOPP, compte tenu de son risque leucémogène plus élevé. Parfois des contingents différents sont utilisés pour des maladies d'emblée de mauvais pronostic, de type VIP ou BEACOPP.

- ABVD : Adriamycine (Adriablatine®), Bléomycine, Vinblastine (Velbe®), Déticène®.
- MOPP : Méthylchloréthamine (Caryolysine®), Vincristine (Oncovin®), Procarbazine (Natulan®), Prednisone.
- VIP : Vépéside® (Etoposide), Ifosfamide, Platine.
- BEACOPP : Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone.

Pour les stades locorégionaux : IA, IB et IIA : 4 cures d'ABVD puis radiothérapie.

Pour les stades avancés (IIB, IIIA, et IV) : 6 à 8 cures de chimiothérapie (ABVD, alternance VIP et ABVD ou BEACOPP) suivi de radiothérapie.

Globalement : 95% de rémission complète - 85% de guérison. Si aucun facteur de mauvais pronostic (2/3 des malades au diagnostic) > 95 % de guérison.

