

**PROBLEMATIQUE DE LA PRISE EN
CHARGE DES LYMPHOMES MALINS
NON HODGKINIENS EN AFRIQUE**

PAR

KOFFI GUSTAVE

Professeur Titulaire D'Hématologie Clinique

Abidjan-Côte d'Ivoire

INTRODUCTION

- Maladie tumorale très hétérogène
 - Entité clinique → Intérêt des classifications +++
- Incidence croissante+++ (Monde)
 - Doublement de l'Incidence
 - 1975 -7/100 000Hbts/ans
 - 1995- 13.5
 - 2005-15
- Données Africaines parcellaire
 - Côte d'Ivoire 35 cas/ans

CLASSIFICATIONS

Rappaport (1966)

WF (1982)

Kiel (updated, 1988)

Real (94), WHO (01)

histology

histology

B/T cell origin

histology

B/T cell origin

phenotypic features

clinical features

genetic features

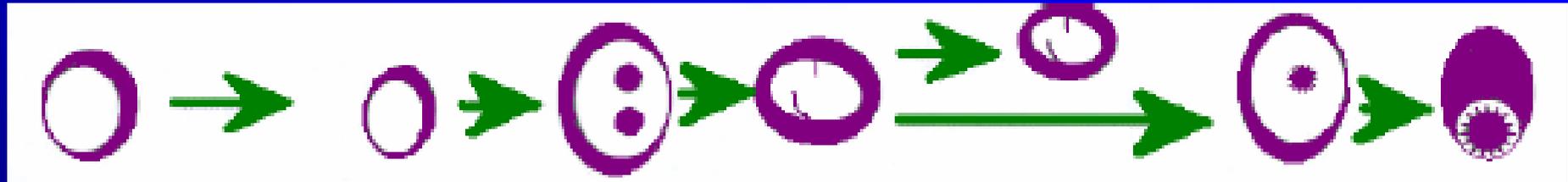


Clinical grouping

*normal cell
counterpart*

normal cell counterpart

Relations entre les différents LMNH-B



Lymphoblaste

B- naïve

B-Folliculaire

B-mémoire

Plasmocytaire

ALL

MCL

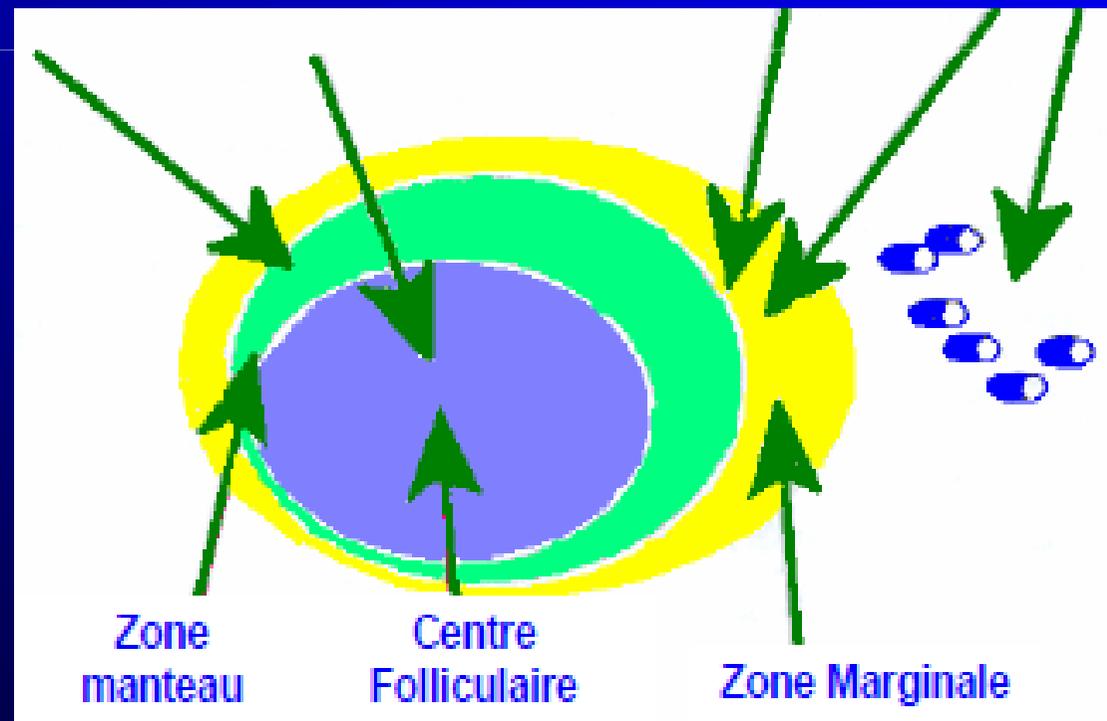
FL

MZL

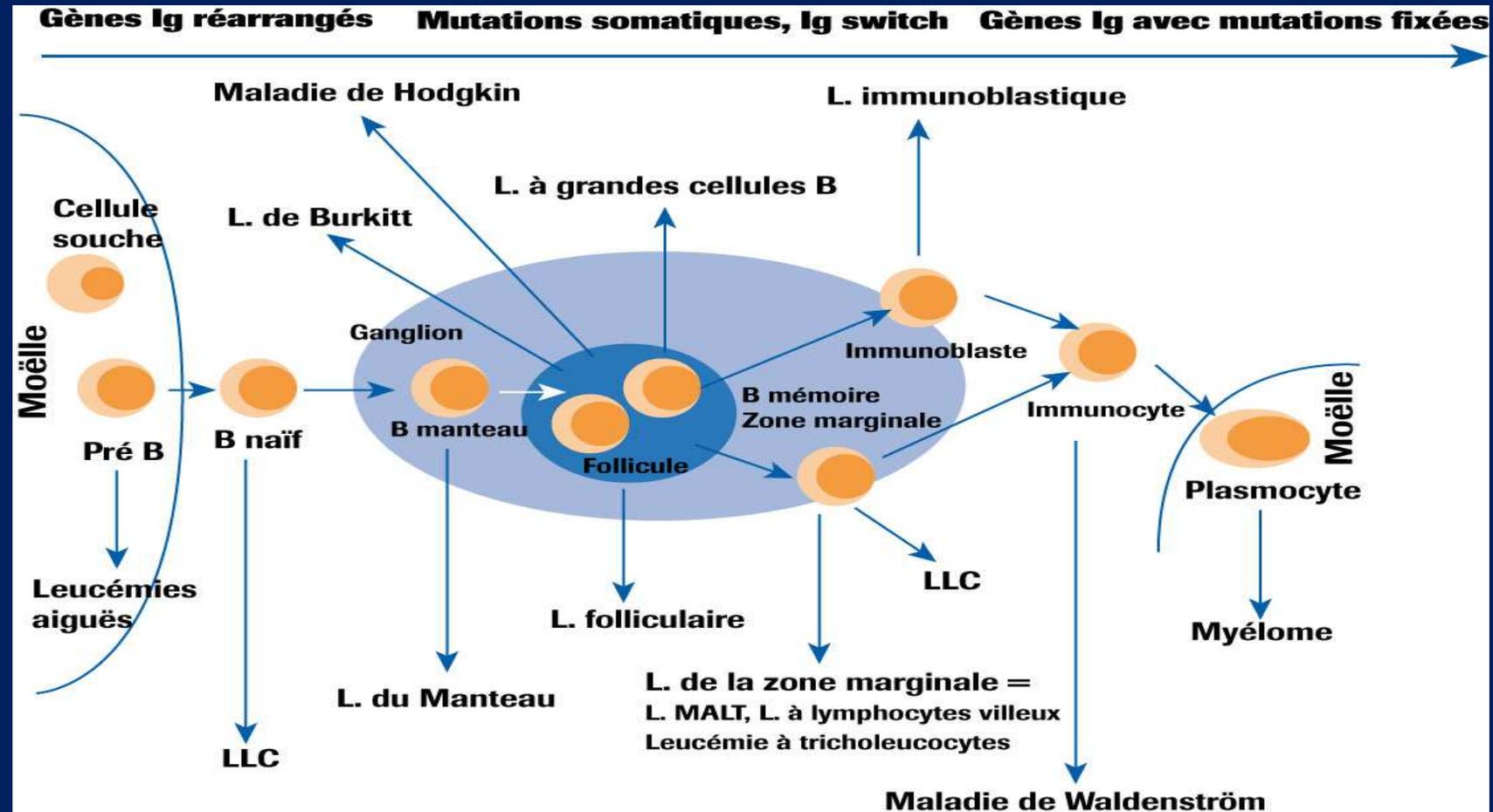
LLP ; MM



Moelle



Ontogénie des lymphocytes et hémopathies malignes lymphoïdes B



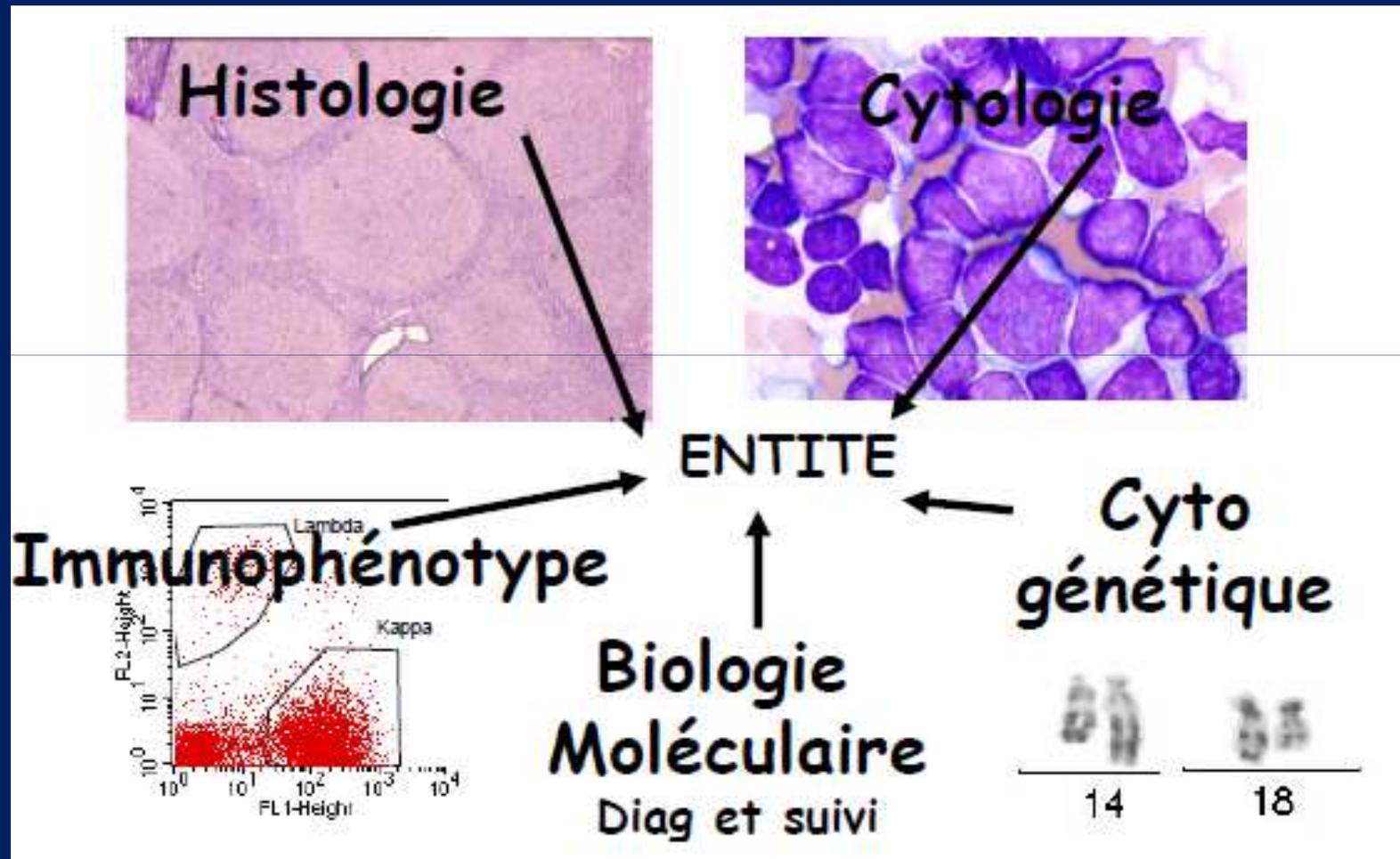
Garban F., Zelek L., Sotto J.J. Lymphomes malins non hodgkiniens dans «Guide pratique des hémopathies malignes». MMI Ed. MASSON 2001 : 65-70

Problématique

- **Diagnostic**
 - Rôle de L'immunohistochimie (LNIH)
 - Rôle de l'immunophénotypage (Dans les formes circulantes (SLPC))
- **Pronostic**
 - La place des nouveaux paramètres pronostiques
- **Thérapeutique**
 - L'intensification thérapeutique
 - Les thérapeutiques ciblées

Problème Diagnostique

Analyse Multidisciplinaire



OUTILS DIAGNOSTIQUES

Biopsies / Pt chirurgical : fixées au FORMOL + CONGELATION

ANALYSE MORPHOLOGIQUE

- HES, Crésyl violet

IMMUNOHISTOCHIMIE

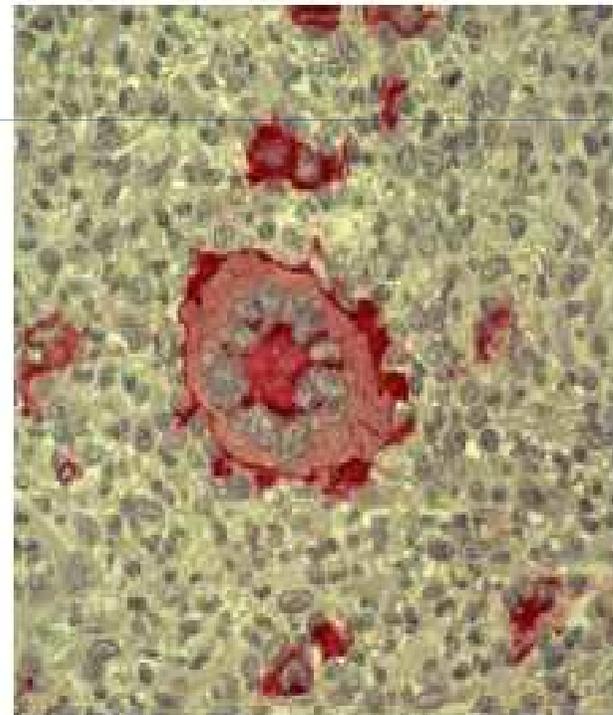
- Anticorps, méthodes sensibles

MOLECULAIRES

- PCR, RT-PCR, PCR-Q
- Hybridation in situ

CYTOGENETIQUE

- Conventionnelle
- FISH



IMMUNOPHENOTYPAGE

SCORE DE MATUTES

Marqueurs membranaires	Points attribués	
	1	0
 IgS	Faible/négatif	Moyen/fort
CD5	+	-
CD23	+	-
FMC7	-	+
CD22 ou CD79b	Faible/négatif	Moyen/fort

USA: CD5+ / CD23+

SLPC-B de type CD5+

CD19+ / CD5+

CD23+ fort

CD23- ou faible

CD20 }
CD22 } faible
IgS }

CD20 }
CD22 } moyen
Igs } fort

CD20 }
CD22 } fort
IgS }

FMC7 - / +
CD10 -

FMC7 + / -
CD10 -

FMC7 +++
CD10 - / +

Score 4 et 5

Score 3 et 4

LLC

LLC mixte

IC

MCL

IC

SLPC-B de type CD5-

CD19+ / CD 5 -

CD10 +

CD10 -

CD23 - / +

CD20 fort

CD20 +++

CD20 ++

CD20 fort

CD22 fort

CD22 +++

CD22 ++

CD22 faible

IgS +++

IgS +++

IgS +++

IgS ++

FMC7 +++

FMC7 +++

FMC7 ++

CD103 - / +

CD103 ++

CD23 -

CD10 - / +

Score 0 / 1

Score 0

Score 0

Score 0

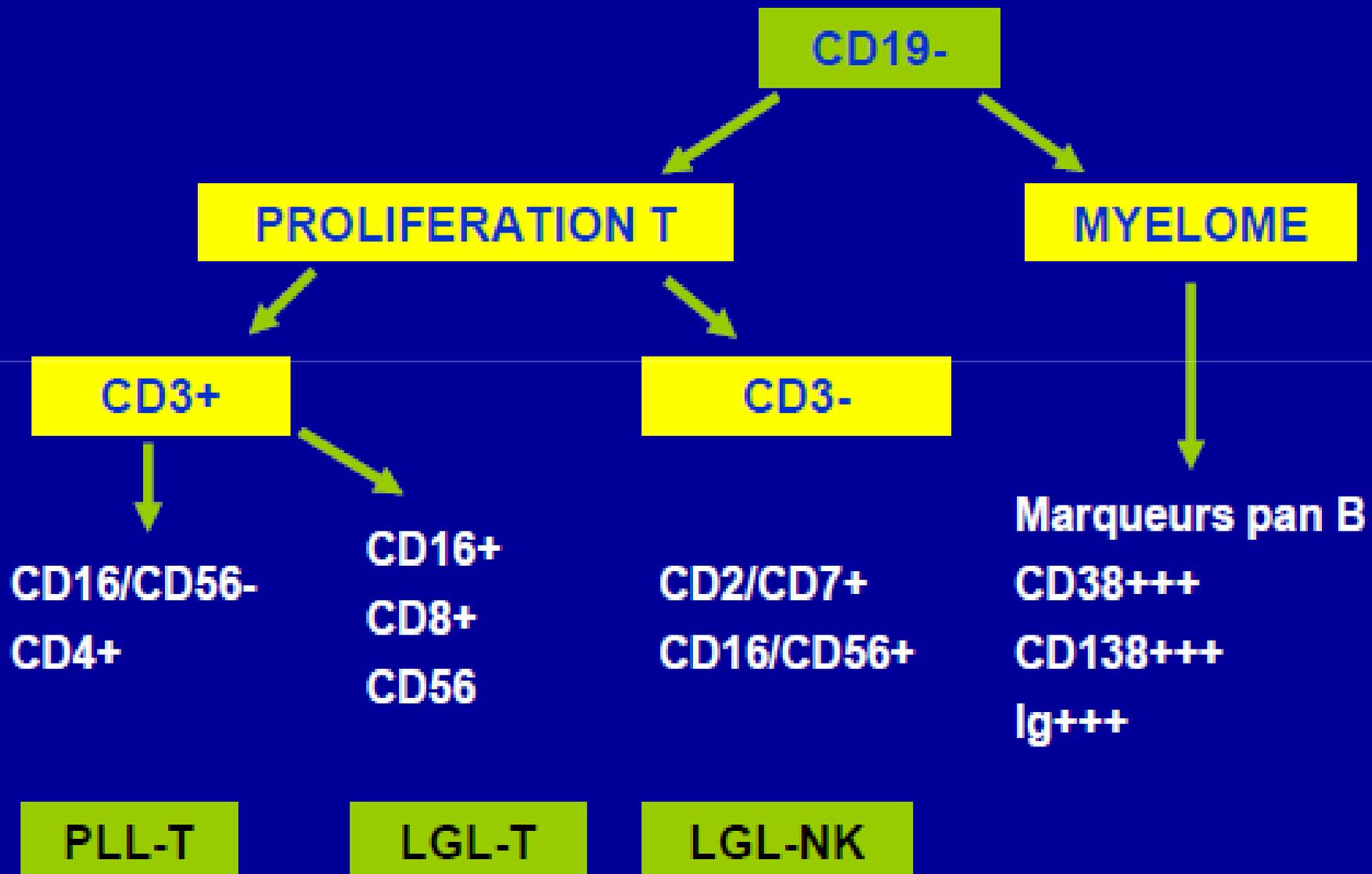
LF

SLVL

HCL

PLL

SLPC - T



Des différences de phénotype entre les différents SLPC-B

	FL	MCL	MALT	SMZL	SLL/CLL
CD20	+	+	+	+	+
CD5	-	+	-	-	+
CD43	-	+	+/-	-	+
CD10	+	-	-	-	-
CD23	-/+	-	-	-	+
Bcl-6	+	-	-	-	-
Bcl-2	+	+	+	+	+
IgH expression	G,M,M+D,A	M+D	M	M+D,M	M+D
Cyclin D1	-	+	-	-	-
Ki67	Low	Low-medium	Low	Low	Low

SCORE DE MATUTES

Score	LLC N=400 (%)	MCL N=20 (%)	LF N=26 (%)	SLVL n=101 (%)	HCL N=40 (%)	PLL-B N=22 (%)	DLBL N=18 (%)	IC N=25 (%)
4,5	87	0	0	0	0	0	0	4
3	10	5	4	3	0	5	0	8
2	3	45	31	12	5	27	50	20
1	0,1	40	46	41	30	32	28	36
0	0,1	10	19	44	65	36	22	32

Aspects morphologiques des syndromes lymphoprolifératifs chroniques

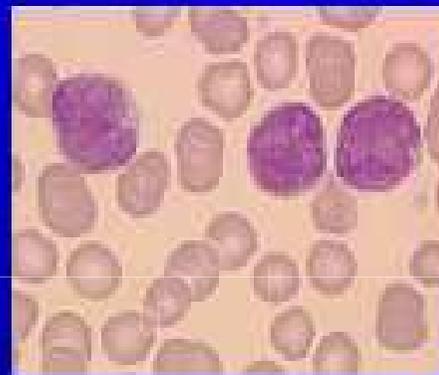
Leucémie lymphoïde
chronique

LLC



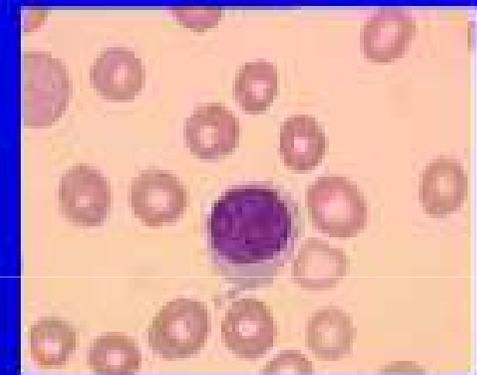
Lymphome à cellules
du manteau

MCL



Leucémie à tricholeucocytes

HCL



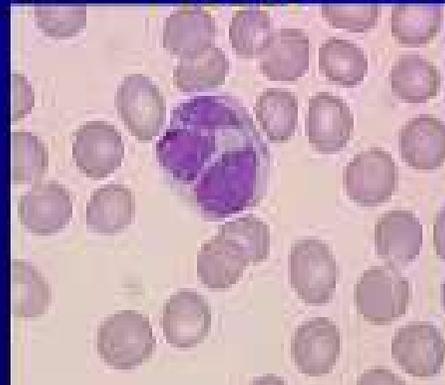
Lymphome splénique
à lymphocytes villeux

SLVL



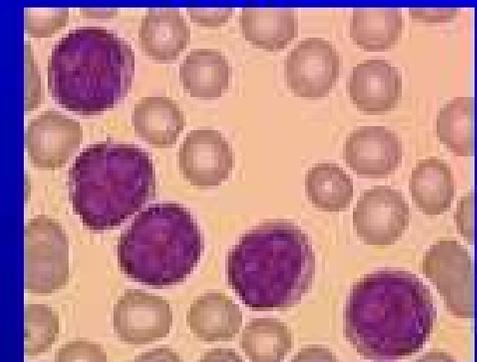
Lymphocytose polyclonale
avec lymphocytes binucléés

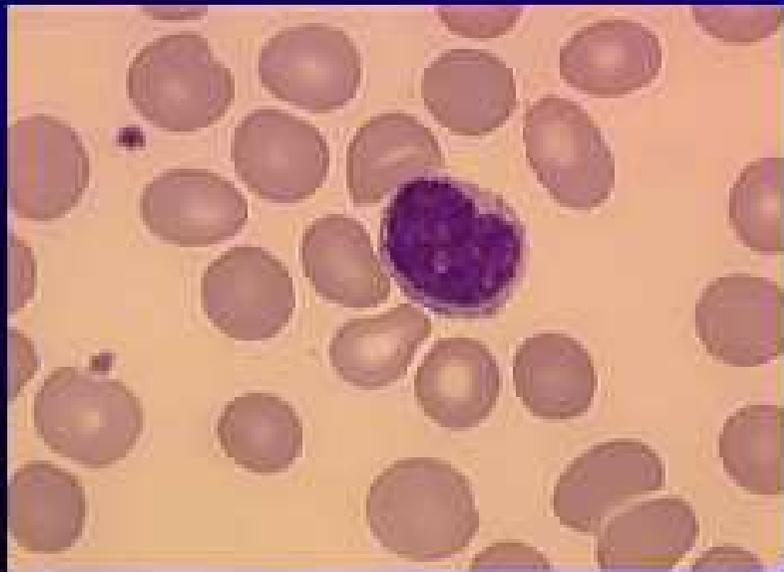
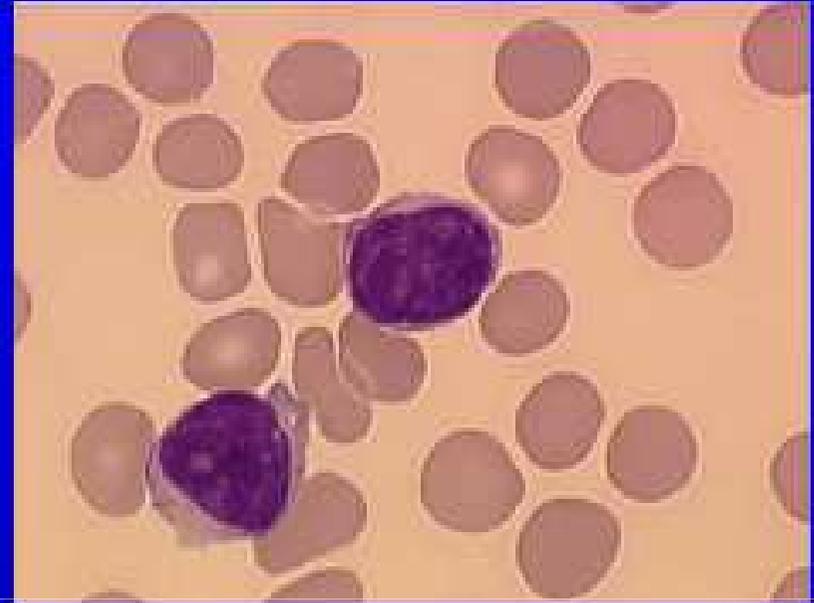
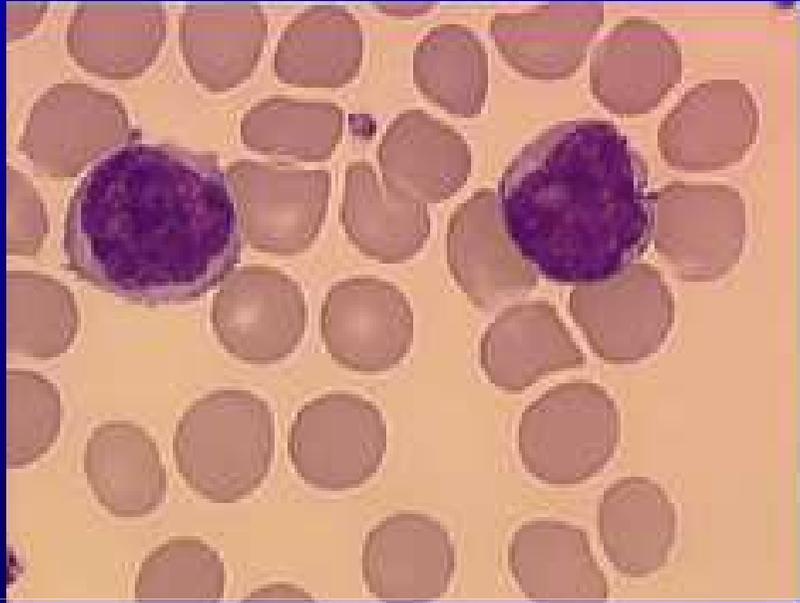
LPLB



Leucémie à prolymphocytes

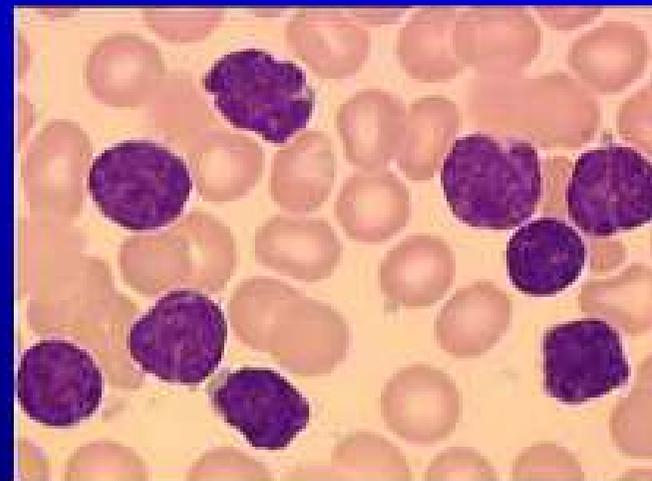
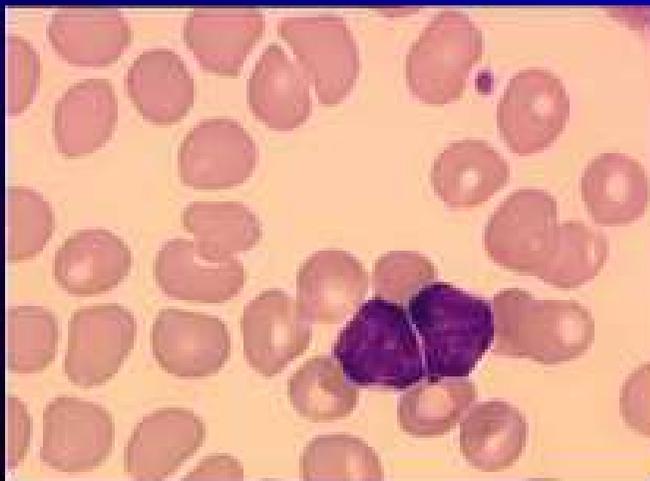
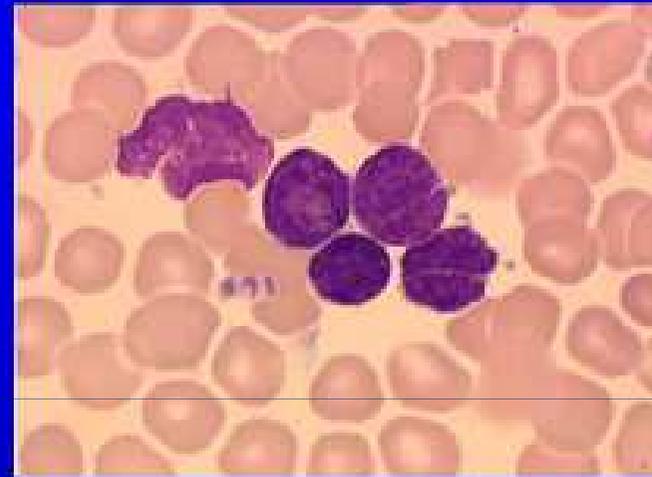
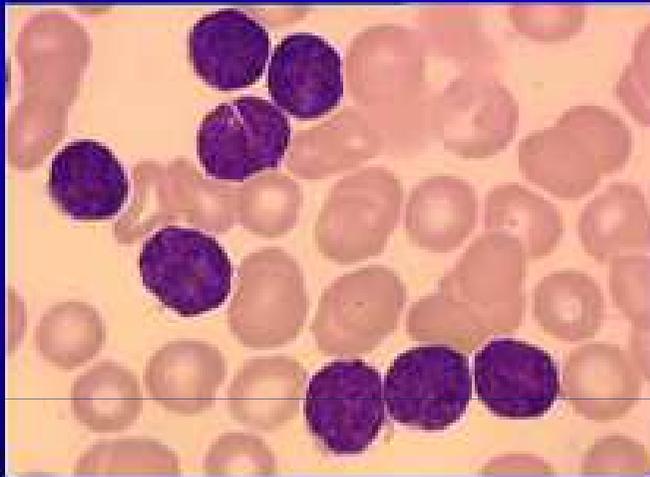
LPL



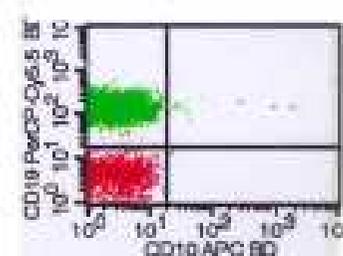
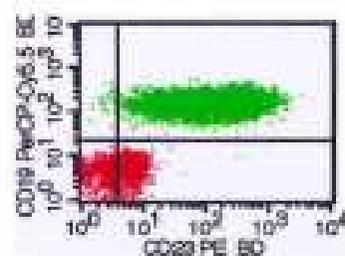
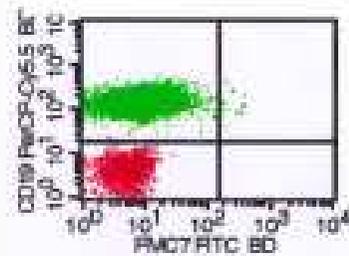
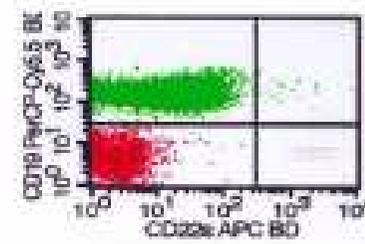
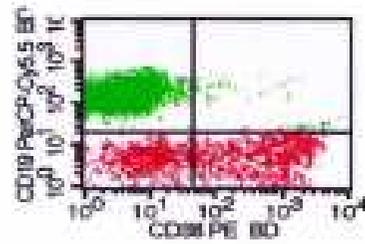
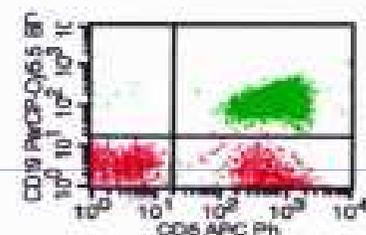
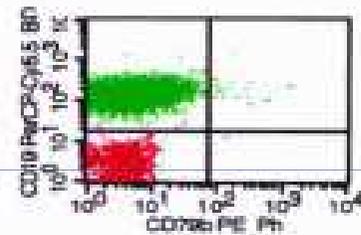
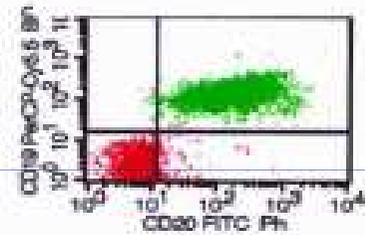
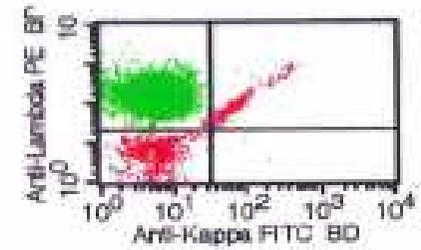
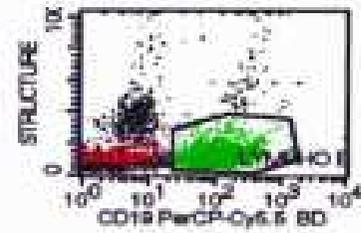
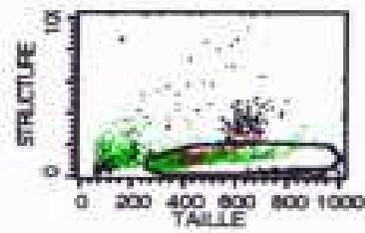


LLC mixte : prolymphocytes > 10% mais < 50%

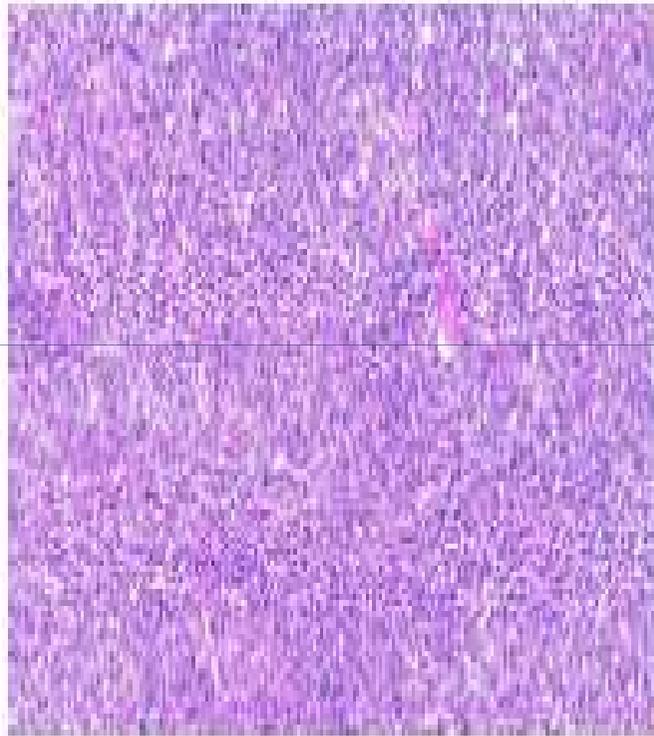
Lymphome folliculaire



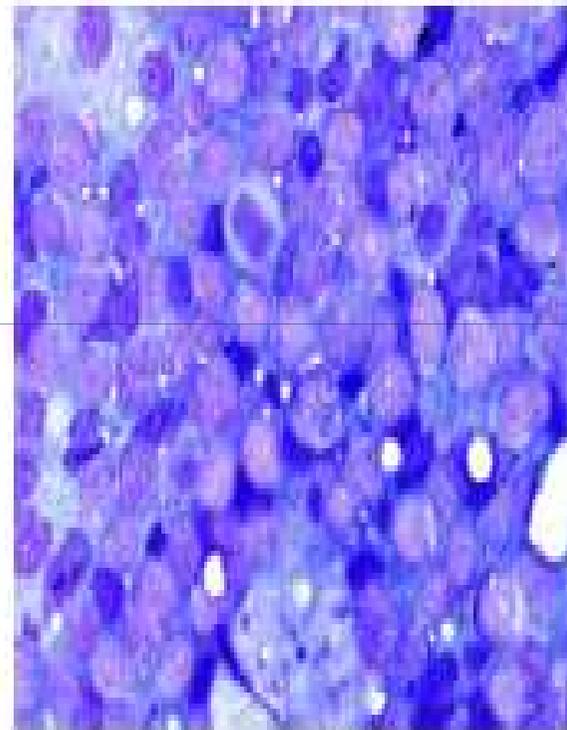
LLC



Les Lymphomes B diffus à Grandes cellules



Histologie



Appositions

LYMPHOMES - CYTOGENETIQUE

- Burkitt $t(8; 14) \longleftrightarrow c-myc$
- Folliculaire $t(14; 18) \longleftrightarrow bcl-2$
- Manteau $t(11; 14) \longleftrightarrow bcl-1$
- Zone marginale, type Malt $t(11; 18) \longleftrightarrow MALT1$
- Diffus grandes cell B $t(3q27; ?) \longleftrightarrow bcl-6$ (30%)
- Anaplasique T/N, systémique $t(2; 5) \longleftrightarrow ALK$

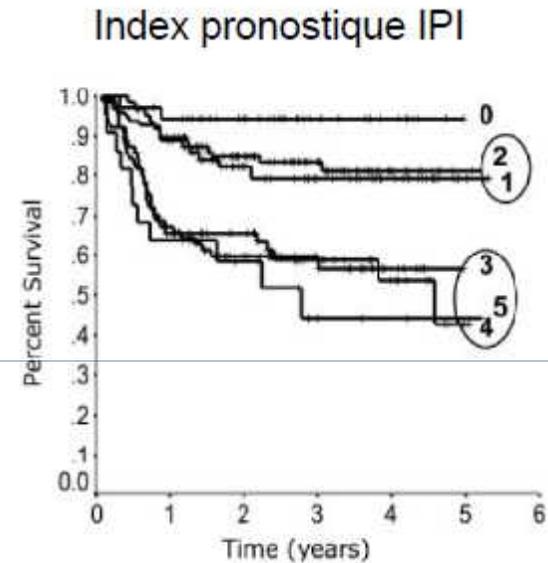
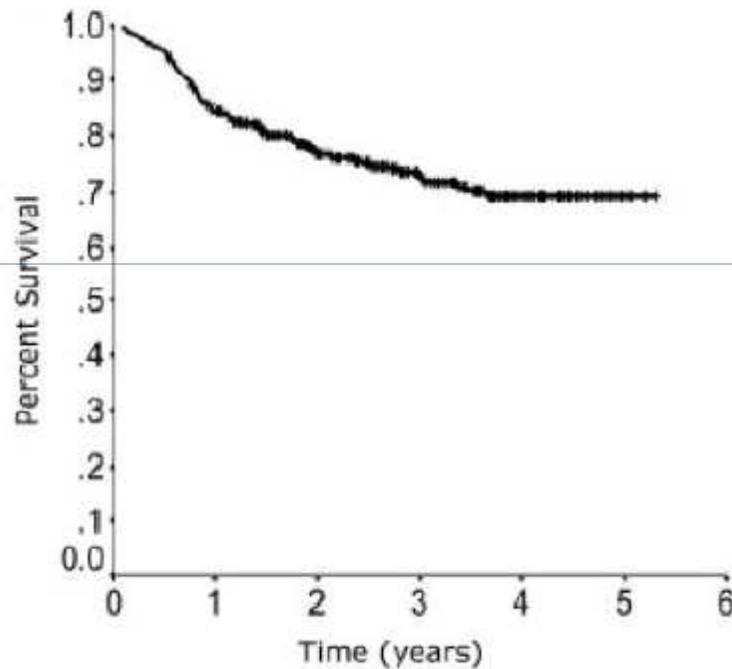
Etat du Diagnostic en Afrique Subsaharienne

- **Aspect cytologique et Morphologiques+++**
- **Immunohistochimie Non réalisable**
- **Immunophénotypage ±**
- **Cytogénétique conventionnelle et Moléculaire
Inexistant**
 - **Collaboration avec Pasteur Cerba
Paris**

PROBLEMES PRONOSTIQUES

Lymphomes Agressifs

Profil de survie



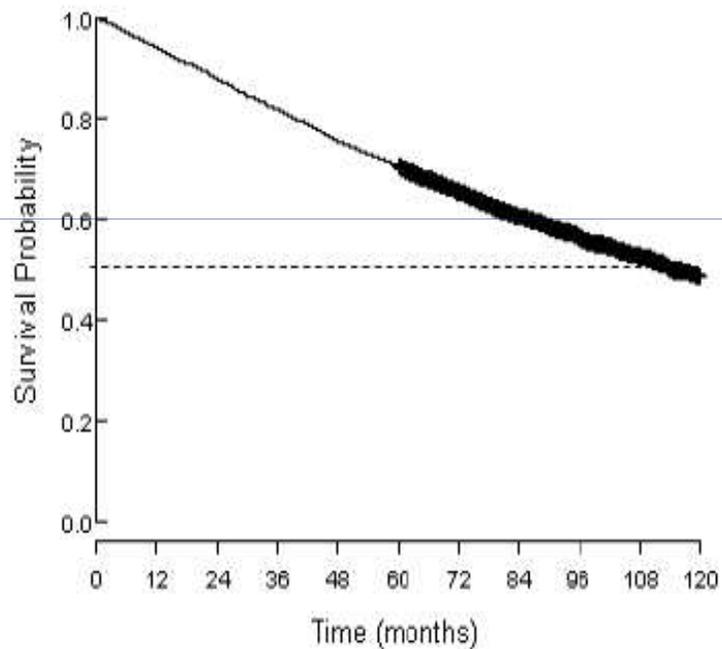
5 facteurs indépendants

- Age : < vs > 60 ans
- Stade I-II vs III-IV
- ECOG 0-1 vs 2-3 ou 4
- N site extra gg : < 2 vs \geq 2
- LDH : N vs >N

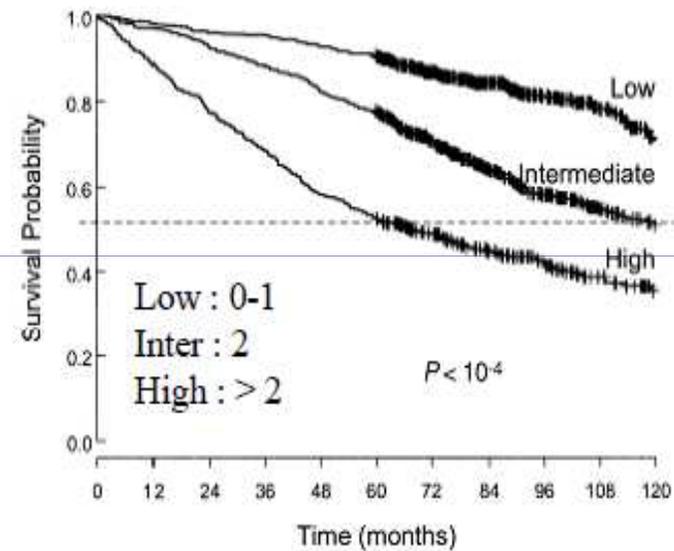
Sehn, Blood 2007

Lymphomes Indolents

Profil de Survie des lymphomes indolents



Index pronostique FLIPI



5 Facteurs Indépendants

- Age $<$ vs $>$ 60 ans
- Stade I-II vs III-IV
- LDH N vs $>$ N
- Hb $>$ 120g/L vs $<$
- N loc GG $<$ 5 vs $>$ 4

OUTILS D'ÉVALUATION PRONOSTIQUE

- **STAGING INDISPENSABLE**

- Conditionne le choix du protocole
Thérapeutique
- Rôle de l'Imagerie (TDM, IRM, Petscan etc..)

- **Paramètres Biologiques ++++**

- Données cytogénétique et mpoeculaire
(Cycline D1, BCL2, ZAP 70 etc....)



INSUFISANTS VOIR INEXISTANTS

Importance du PETSCAN

Tomographie au 18 FDG



Augmente la sensibilité et de la spécificité par rapport à la TDM

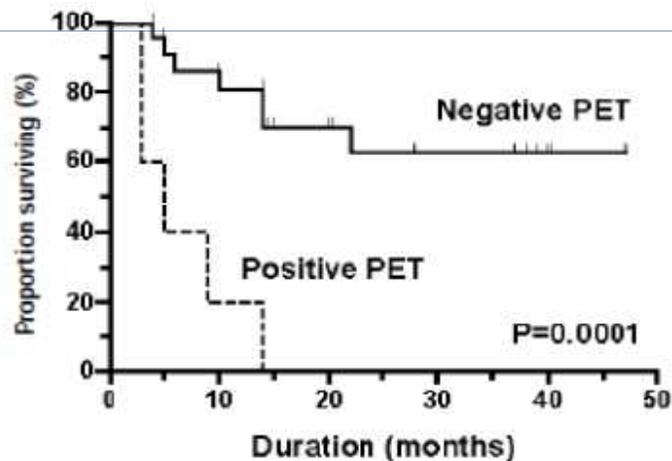


Fusion d'images, TEP/TDM depuis 2009

Importance du PETSCAN

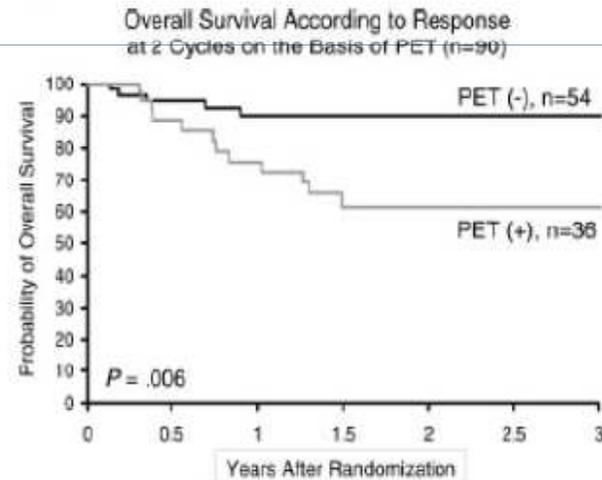
TEP/CT

28 patients traités par CHOP
Evaluation après 3 cures



Jerusalem, Haematologica 2000

90 patients traités par R-CHOP
Evaluation a 2 cures



Haioun, Blood 2005

**PROBLEME LIE AU
TRAITEMENT**

Bases Thérapeutiques Actuelles

- **Chimiothérapie +++++**
- **Immunothérapie ++**
- **Radiothérapie ±**
- **Greffe de moelle (Absence)**

Chimiothérapie

- **Option thérapeutique Limitée (Première ligne COP, CHOP, CHOP BLEO)**
- Pb des Lymphome en Rechute et Ly réfractaire
- Problématique de la réanimation hématologique+++++

Chimiothérapie

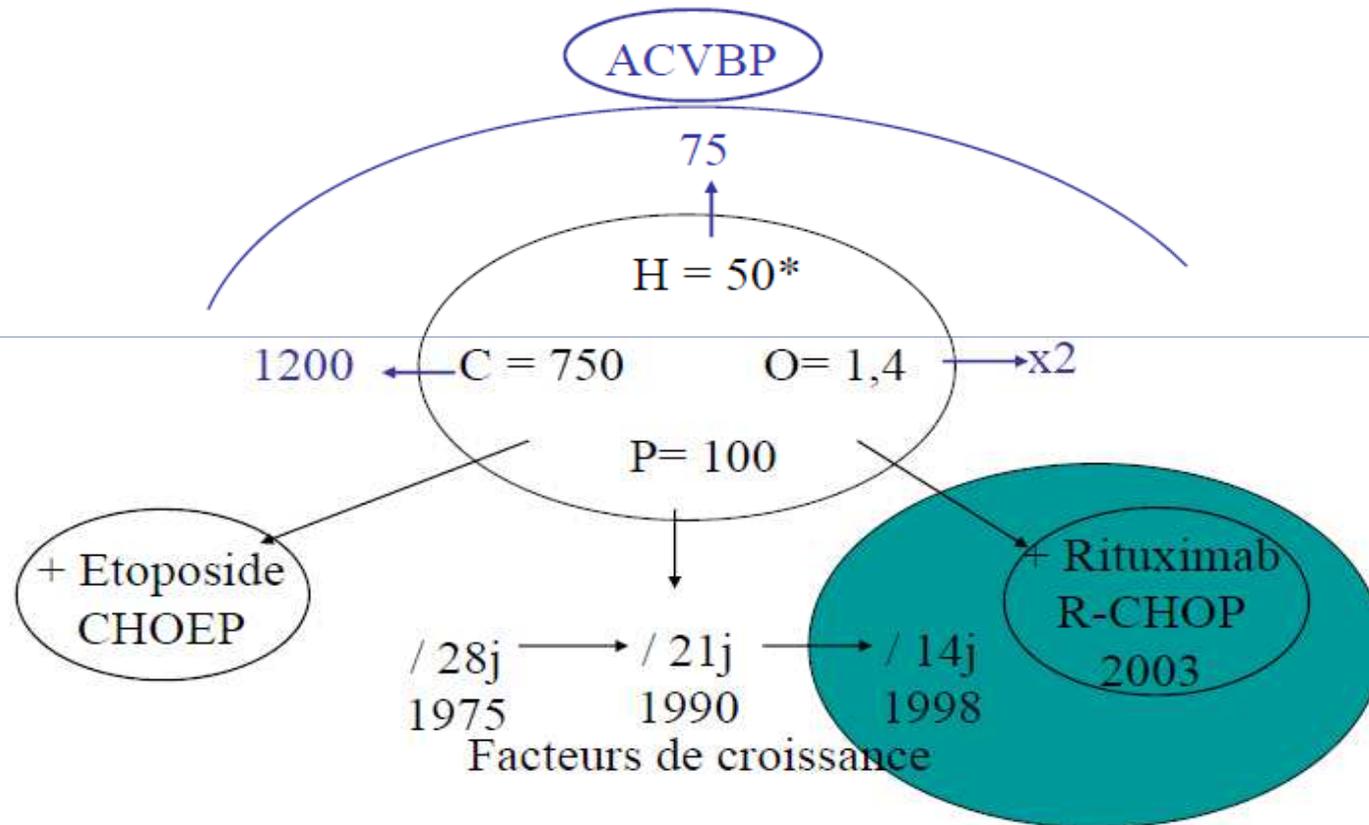
- **Protocole de Première génération**
 - Disponibilité des médicaments
 - Manipulation aisé parfois en ambulatoire
 - Toxicité moindre
 - Taux de réponse acceptable 40 à 60%
 - Fréquence des rechutes
 - Survie à 5 ans 45%

Chimiothérapie

- Option thérapeutique Limitée (Première ligne COP, CHOP, CHOP BLEO)
- **Pb des Lymphome en Rechute et Ly réfractaire**
 - **Protocole de 2^{ème} lignes (ICE, DHAP, MIME, etc.....)**
- Problématique de la réanimation hématologique+++++

Augmentation de la dose intensité

Dose intensité / AcMo



BEAM myéloablatif + autogreffe

* Posologie en mg/m²

Chimiothérapie

- Option thérapeutique Limitée (Première ligne COP, CHOP, CHOP BLEO)
- Pb des Lymphome en Rechute et Ly réfractaire
- **Problématique de la réanimation hématologique+++++**

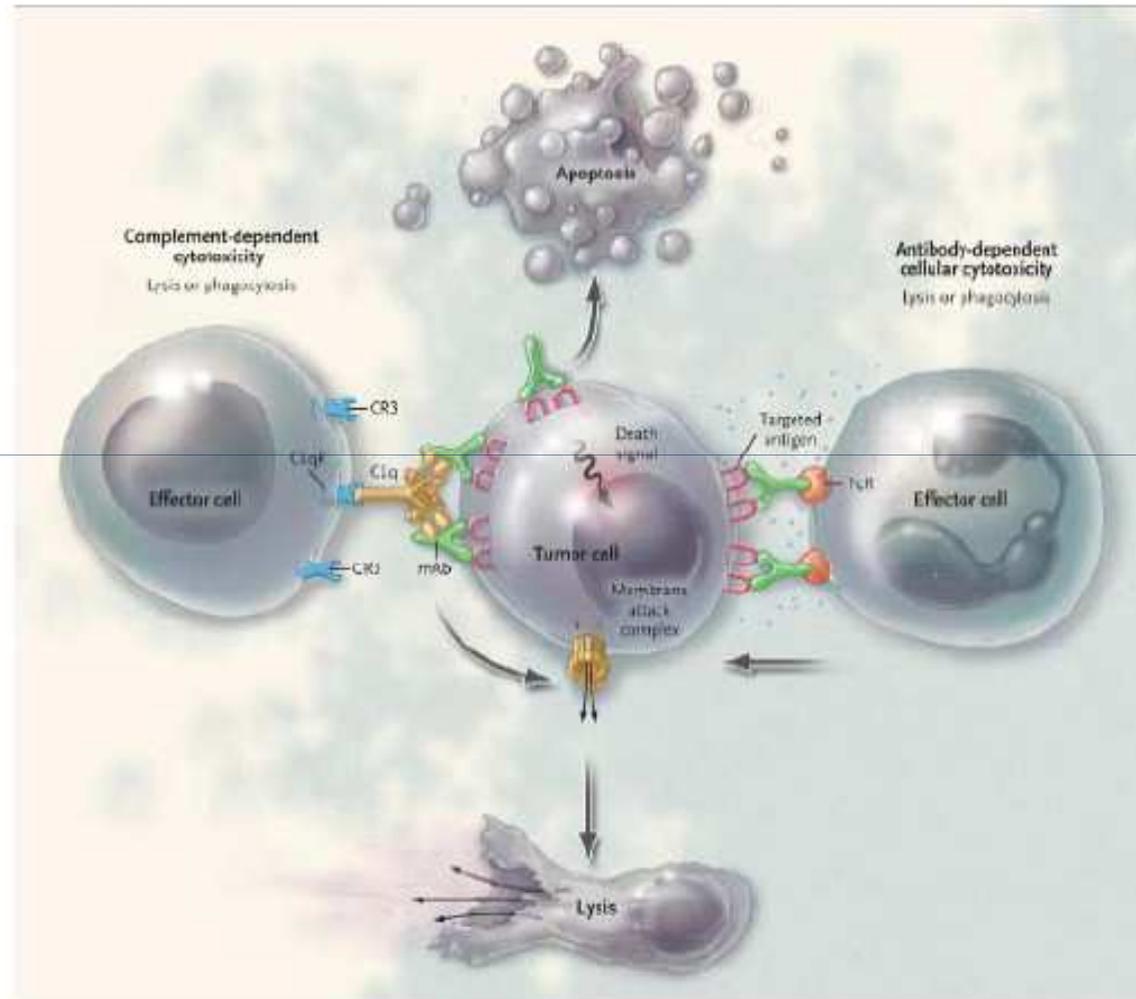
Gestions des aplasies chimio-induite difficile

- **Facteurs de croissance**
 - Disponibilité (non accessibilité)
 - Coût élevé
- **Antibiothérapie**
 - A Adapter en fonction de la cartographie bactérienne
- **Absence de couverture sanitaire**
- **Produits sanguins \pm**

Bases Thérapeutiques actuelles

- Chimiothérapie
- **Immunothérapie ++**
- Radiothérapie
- Greffe de moelle (Absence)

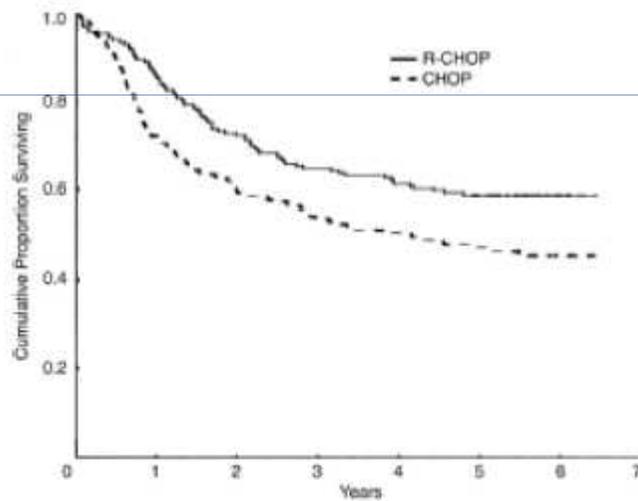
Anticorps anti CD20: modes d'action



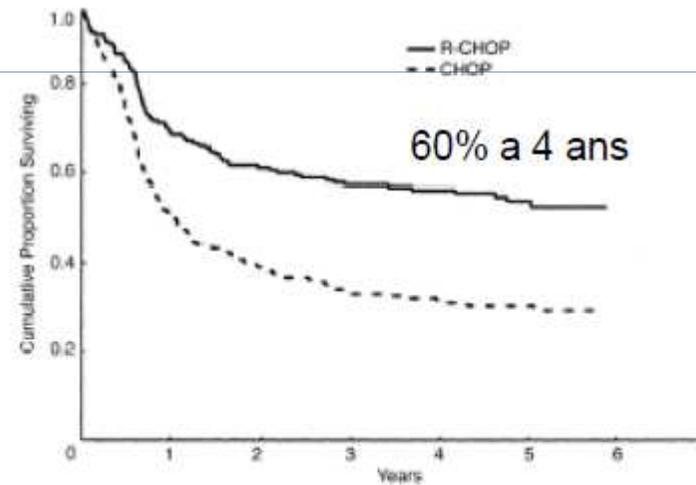
R-CHOP21x8 > CHOP21x8 Age > 60

Suivi médian 5 ans

Survie Globale



Survie sans Progression



Feugier, JCO 2005

R-CHOP21x6 > CHOP21x6
Age < 60

- N = 823 pts; R-CHOP, 396 - CHOP, 427.

Suivi médian 5,7 ans

	Survie Globale	Survie sans Progression
R-CHOP	90 %	80 %
CHOP	80 %	64 %

Pfreundschuh M, Lancet Oncology 2006; ASH 2010

Bases Thérapeutiques Actuelles

- Chimiothérapie
- Immunothérapie
- **Radiothérapie \pm**
- **Greffe de moelle (Absence)**

Suggestions

- **Faciliter la création de Centre d'Onco-Hématologie et les équiper:**
 - Matériels diagnostique (Cytomètre de flux, Cytogénétique conventionnelle voir moléculaire)
 - Technique d'imagerie performant pour le staging

Suggestions

- Faciliter l'accès aux anti-mitotiques (Subventions)
- Doter ces centres de radiothérapie
- Développer les autogreffes de cellules souches
- Participer aux protocoles internationaux
- Mise en place de l'assurance maladie universelle