

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE

ANNEE 2000

THESE N° 150

**LYMPHOMES NON-HODGKINIENS CHEZ LES
PATIENTS INFECTES PAR LE VIH SUIVIS EN
GUADELOUPE SUR UNE PERIODE DE DIX ANS
(1989-1999)**



THESE POUR LE
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 11 octobre 2000

Par

Frédérique MONTHEZIN

Née le 03 novembre 1972 à Saint Yrieix La Perche (87)

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur WEINBRECK Pierre, professeur.....PRESIDENT

Monsieur DE LUMLEY WOODYEAR Lionel, professeur.....JUGE

Monsieur DENIS François, professeur.....JUGE

Monsieur MOREAU Jean-Jacques, professeur.....JUGE

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE

Monsieur le Professeur PIVA Claude

ASSESEURS:

Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
Monsieur le Professeur DENIS François
Monsieur le Professeur GASTINNE Hervé

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ACHARD Jean-Michel
ADENIS Jean-Paul * (C.S)
ALAIN Luc (C.S)
ALDIGIER Jean-Claude
ARCHAMBEAUD-MOUVEROUX Françoise (C.S)
ARNAUD Jean-Paul (C.S)
BARTHE Dominique (C.S)

BEDANE Christophe
BENSAID Julien
BERTIN Philippe
BESSEDE Jean-Pierre
BONNAUD François (C.S)
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S)
BORDESSOULE Dominique (C.S)
BOULESTEIX Jean (C.S)
BOUTROS-TONI Fernand
CATANZANO Gilbert
CHARISSOUX Jean-Louis
CLAVERE Pierre
COGNE Michel
COLOMBEAU Pierre (C.S)
CORNU Elisabeth
CUBERTAFOND Pierre (C.S)
DARDE Marie-Laure (C.S)
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S)
DENIS François (C.S)
DESCOTTES Bernard (C.S)
DUDOIGNON Pierre (C.S)
DUMAS Jean-Philippe
DUMAS Michel (C.S)
DUMONT Daniel
DUPUY Jean-Paul (C.S)
FEISS Pierre (C.S)
GAINANT Alain
GAROUX Roger (C.S)
GASTINNE Hervé (C.S)
LABROUSSE Claude

PHYSIOLOGIE
OPHTALMOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
NEPHROLOGIE
MEDECINE INTERNE
CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HISTOLOGIE EMBRYOLOGIE CYTOGENETIQUE
CLINIQUE OBSTETRICALE ET GYNECOLOGIE
DERMATOLOGIE
CLINIQUE MEDICALE CARDIOLOGIQUE
THERAPEUTIQUE
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
PNEUMOLOGIE
DERMATOLOGIE
HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
PEDIATRIE
BIostatistique ET Informatique MEDICALE
ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUE
ORTHOPEDIE
RADIOTHERAPIE
IMMUNOLOGIE
UROLOGIE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
CLINIQUE DE CHIRURGIE DIGESTIVE
PARASITOLOGIE
PEDIATRIE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ANATOMIE
REEDUCATION FONCTIONNELLE
UROLOGIE
NEUROLOGIE
MEDECINE DU TRAVAIL
RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDOPSYCHIATRIE
REANIMATION MEDICALE
REEDUCATION FONCTIONNELLE

LABROUSSE François (C.S)
LASKAR Marc (C.S)
LEGER Jean-Marie (C.S)
LEROUX-ROBERT Claude (C.S)
MABIT Christian

MAUBON Antoine
MELLONI Boris
MENIER Robert (C.S)
MERLE Louis
MOREAU Jean-Jacques (C.S)
MOULIES Dominique
NATHAN-DENIZOT Nathalie
PERDRISOT Rémy
PILLEGAND Bernard (C.S)
PIVA Claude (C.S)
PRALORAN Vincent (C.S)
RIGAUD Michel (C.S)
ROUSSEAU Jacques
SALLE Jean-Yves
SAUTEREAU Denis
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)
TREVES Richard (C.S)
TUBIANA-MATHIEU Nicole (C.S)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VANDROUX Jean-Claude (C.S)
VERGNENEGRE Alain

VIDAL Elisabeth (C.S)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (C.S)
WEINBRECK Pierre (C.S)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
 CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
 PSYCHIATRIE D'ADULTES
 NEPHROLOGIE
 ANATOMIE-CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET
 TRAUMATOLOGIQUE
 RADIOLOGIE
 PNEUMOLOGIE
 PHYSIOLOGIE
 PHARMACOLOGIE
 NEUROCHIRURGIE
 CHIRURGIE INFANTILE
 ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 MEDECINE LEGALE
 HEMATOLOGIE ET TRANSFUSION
 BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
 RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
 MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
 HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE
 OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE
 RHUMATOLOGIE
 CANCEROLOGIE
 NEUROLOGIE
 ANATOMIE
 BIOPHYSIQUE ET TRAITEMENT DE L'IMAGE
 EPIDEMIOLOGIE- ECONOMIE DE LA SANTE
 PREVENTION
 MEDECINE INTERNE
 REANIMATION MEDICALE
 CARDIOLOGIE
 MALADIES INFECTIEUSES

MAITRE DE CONFERENCE ASSOCIE A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

SECRETAIRE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS

POMMARET Maryse

* C.S = chef de service

A Monsieur le Professeur WEINBRECK

Je vous remercie d'avoir accepté la présidence de ma thèse
et de votre aide dans la préparation de ce travail.

Merci pour la qualité du stage réalisé dans votre service. En plus d'un enseignement
médical, il donne une leçon d'humanité, de dévouement et de simplicité.

A Monsieur le Professeur DE LUMLEY WOODYEAR

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de participer au jury de ma thèse.

Je vous dois ce que je suis : aucun merci n'est assez grand pour vous exprimer toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur DENIS

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de participer au jury de ma thèse.

Merci de votre disponibilité en tant que professeur mais aussi en tant que soignant.

A Monsieur le Professeur MOREAU

Je vous remercie de votre participation au jury de ma thèse.

Votre passion pour la médecine a été un modèle pour l'étudiante que j'étais
lors de mon premier stage.

A Madame le Docteur SOW

A Monsieur le Professeur STROBEL

Merci de m' avoir aidé dans la construction de ce travail lors de mon séjour en
Guadeloupe.

A mes parents

Votre amour m'a donné la vie et m'a permis de la conserver.

Je vous aime.

A ma famille guadeloupéenne

A Karukera

Vous êtes dans mon cœur pour toujours.

A Juliette ma filleule

Je te dédie cette thèse.

Aies confiance en la vie, elle réserve toujours quelques bonnes surprises.

SOMMAIRE

CHAPITRE I : Introduction	14
CHAPITRE II : A propos de 12 cas	17
A Méthodes	18
B Présentation des dossiers	19
CHAPITRE III : Revue de la littérature	61
A Epidémiologie	62
B Etiopathogénie	65
1 Etiopathogénie dans la population générale	65
2 Cas particuliers des lymphomes non hodgkiniens associés au SIDA	85
C Anatomie pathologique	86
1 Lymphomes non hodgkiniens en général	86
2 Les lymphomes associés au SIDA	89
3 Le lymphome de MALT	90
4 Classification	91
D Clinique	98
1 Signes généraux	98
2 A l'examen	100
E Examens complémentaires	104
1 Diagnostic positif	104
2 Bilan d'extension	104
F Facteurs pronostiques	114
1 En général	114
2 Chez les patients infectés par le VIH	115

G Traitement	116
1 Traitement du SIDA	116
2 Traitement des lymphomes non hodgkiniens en général	120
3 Traitement des lymphomes non hodgkiniens chez les patients infectés par le VIH	128
CHAPITRE IV : Discussion	130
CHAPITRE V : Conclusion	136
BIBLIOGRAPHIE	139

CHAPITRE I :

INTRODUCTION

Les patients infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) sont exposés à l'apparition de diverses infections opportunistes mais aussi de certains cancers : sarcomes de Kaposi, lymphomes non hodgkiniens (LNH), cancer du col utérin chez la femme. Les lymphomes sont en perpétuelle croissance et apparaissent chez 10% des patients infectés par le VIH.

De nombreux facteurs semblent responsables de cette maladie, des facteurs viraux (EBV, HTLV1, HHV8), des mutations génétiques, la production de cytokines, mais aussi bien sur, l'importance de l'immunodépression. Chez les patients immunodéprimés, les LNH sont en général de type Burkitt, à grandes cellules ou immunoblastiques et sont caractérisés par la fréquence accrue des localisations extra-ganglionnaires

Le diagnostic de certitude se fait exclusivement sur une étude histologique du tissu atteint. Il convient de réaliser ensuite un bilan d'extension basé essentiellement sur l'imagerie. Il est ainsi possible d'établir les facteurs pronostiques comportant selon l'âge trois ou quatre critères : le taux de LDH, le stade d'Ann Arbor, l'indice de performance et pour les plus de 60 ans, le nombre de sites extra-nodaux.

Ceux ci permettent de déterminer la conduite à tenir ultérieure : le type de chimiothérapie et sa durée, mais aussi l'intérêt de pratiquer ou non une radiothérapie. Il est indispensable de réduire l'immunodépression en diminuant la réplication du VIH et actuellement la trithérapie ou multithérapie (deux inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase et plus récemment un inhibiteur non nucléosidique de la transcriptase inverse) semble la plus efficace.

Au cours d'un stage au centre hospitalier universitaire de Pointe A Pitre, il m'a été possible de réaliser une étude rétrospective sur dix ans (1989-1999) sur des patients infectés par le VIH et ayant développé un LNH. L'intérêt de cette étude est de découvrir les types de LNH les plus fréquents, leurs formes anatomo-cliniques afin de dégager les similitudes ou les disparités avec les études déjà réalisées. Une proposition de prise en charge adaptée aux moyens de l'hôpital de Pointe A Pitre pour espérer augmenter mais aussi améliorer la survie de ces patients est proposée.

CHAPITRE II :

A PROPOS DE 12 CAS

A : Méthodes

Notre étude est une étude rétrospective sur les dix dernières années (1989-1999) et porte sur les LNH diagnostiqués chez les patients porteurs du virus VIH prouvé par Western blot.

En 1998 au centre hospitalo-universitaire de Pointe à Pitre, on dénombre 550 patients suivis pour une séropositivité au virus VIH et dont l'âge moyen est de 39 ans.

Grâce à la base de DMI 2, nous avons isolé 29 dossiers, mais seulement 12 sont exploitables pour notre étude. En effet, six dossiers sont partiellement ou totalement introuvables, cinq patients n'ont pas eu d'histologie confirmant le diagnostic de LNH (décès trop rapide ou biopsie impossible). Quatre diagnostics de LNH se sont avérés, après preuve histologique, être d'autre type de tumeurs : la première était une tumeur lymphoïde bénigne, deux étaient des maladies de Hodgkin, la dernière un carcinome à petites cellules. Deux patients furent adressés en métropole pour le traitement.

Les histologies n'ont pas été réalisées par le même examinateur : une a été pratiquée en Martinique, quatre à Paris, six à Pointe à Pitre. C'est pour cette raison que nous prendrons uniquement en compte la conclusion de l'histologie et non des différentes méthodes utilisées.

Cette étude a été réalisée sur dossiers, ce qui ne permet pas de revoir ou de compléter les différentes informations. Le recueil des données a été effectué à partir d'un plan identique pour tous les dossiers et construit à partir de celui utilisé pour une étude réalisée à l'hôpital Saint-Louis à Paris.

B : Présentation des dossiers

Parmi les 12 dossiers, la répartition des LNH est la suivante :

- 3 cas de lymphome non hodgkinien de type Burkitt
- 8 cas de LNH centroblastique
- 1 cas de lymphome de bas grade de MALT

1 Lymphomes de type Burkitt

Notre série comporte trois LNH de type Burkitt ayant chacun une présentation clinique différente. Un cas s'est révélé par des polyadénopathies qui sont la forme clinique classique du LNH et ce quel que soit son type histologique. Les deux autres présentations sont plus typiques du LNH de type Burkitt : une présentation faciale développée à partir des alvéoles dentaires et une présentation abdominale.

Dans les trois cas, les patients n'avaient reçu aucun traitement anti-rétroviral avant le diagnostic du LNH.

Cas clinique 1

Il s'agit d'un homme dont la séropositivité au virus VIH a été découverte à l'âge de 37 ans au cours d'un dépistage. La transmission du virus est d'origine hétérosexuelle. Le patient n'a pas reçu de traitement anti-rétroviral.

Antécédents :

hernie ombilicale.

Clinique :

A l'âge de 43 ans, le patient présente des polyadénopathies asymétriques (2 adénopathies centrimétriques sus claviculaires gauches, un paquet jugulo-carotidien gauche de 6 cm de diamètre dans son plus grand axe (6×4 cm), une adénopathie axillaire gauche de 3 cm de diamètre) accompagnées de sueurs nocturnes sans amaigrissement ni fièvre.

Examens complémentaires :

La biologie :

Hb : 12,8 g/dl

Leucocytes : 4 400/mm³ (1 188 PN, 2 024 lymphocytes, 44 éosinophiles, 176 monocytes, 0 basophiles)

Plaquettes : 210 000/mm³

CRP : 10,6

VS : 40 mm à la première heure

LDH : 585 UI/l

Fibrinémie : 3,18

Charge virale : 14 524 copies

CD4 : 546/mm³

Les sérologies :

EBV positif avec VCA IgG ⊕, VCA IgM -, EBNA IgG ⊕

HTLV1 négatif

HSV 1 positif, HSV 2 positif

HBV négatif

HCV négatif

Le myélogramme ne montre aucune extension à la moelle.

La biopsie ostéo-médullaire montre un tissu hématopoïétique normal sans infiltrat lymphomateux.

L'étude anatomo-pathologique de l'adénectomie cervicale conclue à un lymphome diffus de grande malignité de type Burkitt.

La ponction lombaire révèle un LCR hématique avec une discrète lymphocytose sans caractère de spécificité.

L'imagerie :

- La radiographie pulmonaire est normale.
- Le scanner cérébral est normal
- Le scanner thoracique révèle 2 petits ganglions de 10 à 15 mm en regard du médiastin antérieur.
- Le scanner abdominal est sans particularité.

Traitement :

Du LNH :

Une chimiothérapie composée de trois cures de ACVBP (Adriablastine® = 75 mg/m², Endoxan® = 1 200/m², Eldisine® = 2 mg/m², Bléomycine® = 10mg, Prednisone = 60 mg/m²) associées à des facteurs de croissance GCSF est entreprise. Malheureusement, le patient a mal supporté ce traitement (nausées, vomissements, anorexie, alopecie, mais surtout lymphopénie, thrombopénie et anémie normocytaire) et celui ci a donc été interrompu.

Le patient a alors bénéficié d'une radiothérapie s'étalant sur un mois et demi, au cours duquel il a reçu 30 Grays en 15 fractions dans le cavum et le médiastin par faisceaux latéraux et antéro-postérieurs, et 36 Grays en 18 fractions dans les territoires ganglionnaires cervicaux et axillaires par des faisceaux antéro-postérieurs. L'apparition d'une neutropénie a imposé l'arrêt de cette radiothérapie.

Du SIDA

Une trithérapie est débutée en parallèle de la chimiothérapie : AZT (Rétrovir®), 3TC (Epivir®), indinavir (Crixivan®). Le Rétrovir® et l'Epivir® ont été arrêtés en raison d'une inefficacité et ils ont été remplacés par d4T (Zérit®) et ddI (Videx®). Le Crixivan® a été remplacé par nelfinavir (Viracept®) en raison de l'apparition d'une importante dysphagie empêchant la prise de gros comprimés.

Evolution :

Le patient est déclaré en rémission un an après le diagnostic du LNH. Aux dernières nouvelles (08/99), le patient était en bon état général avec une biologie satisfaisante :

Hb : 13,9 g/dl

Leucocytes : 3 800/mm³ dont 2 006 lymphocytes, 1 338 PN

Plaquettes : 111 000/mm³

LDH : 479 UI/l

Charge virale : < 200 CD4 : 287/mm³

Cas clinique 2

Il s'agit d'une femme de 32 ans d'origine haïtienne.

Antécédents :

∅

Clinique :

La patiente a présenté après des avulsions dentaires un abcès dentaire avec une tuméfaction jugale en regard du pédicule palatin et du pédicule vestibulaire ceci entraînant une élocution difficile. Il existe un nodule spinal droit avec une adénopathie axillaire gauche et des polyadénopathies cervicales d'environ 3cm.

La patiente ne présente aucun autre signe clinique. A cette occasion, il est donc réalisé une sérologie HIV qui se révèle positif.

Examens complémentaires :

La biologie :

Hb : 7,1 g/dl

Leucocytes : 8 700/mm³ (5 507 PN, 2 358 lymphocytes, 70 éosinophiles, 592 monocytes, 174 basophiles)

Plaquettes : 479 000/mm³

La biopsie de la tuméfaction jugale conclue à un LNH de type Burkitt.

L'imagerie :

- La radiographie pulmonaire est normale.
- L'échographie abdominale est normale.

Traitement :

Une chimiothérapie a alors débuté par COP et 6 cycles sont prévus.

Evolution :

La patiente est décédée.

Cas clinique 3 :

Il s'agit d'une femme d'origine guadeloupéenne âgée de 35 ans.

Antécédents :

- Cholécystectomie
- En septembre 1996, elle a présenté des condylomes pour lesquels a été

réalisé un bilan révélant ainsi une infection au VIH dont le mode de contamination est hétérosexuelle. A ce moment là, le bilan montre une charge virale a 10 000 copies/ml et des CD4 a 450/mm³, mais la patiente refuse un traitement anti-rétroviral.

Première étape :

Clinique :

En février 1997, la patiente présente des douleurs abdominales et l'examen clinique met en évidence une volumineuse masse pelvienne. Le reste de l'examen est sans particularité.

Examens complémentaires :

Il est alors réalisé une cœlioscopie diagnostique puis une laparotomie exploratrice : il est pratiqué une hystérectomie totale avec une annexectomie bilatérale et une résection digestive de 20 cm de grêle, le résultat anatomo-pathologique retrouve un lymphome B de haut grade de type Burkitt.

Traitement :

Il est réalisé une chimiothérapie par 6 cures de COP (Endoxan® = 1125mg, Oncovin® = 2mg, Solupred® = 60 mg).

Evolution :

La patiente est déclarée en rémission partielle initiale.

Deuxième étape :**Clinique :**

Malheureusement en juillet 1997, la patiente présente à nouveau une importante masse abdominale avec une compression hépatique se traduisant par une cholestase et une cytolyse. Elle décide de se faire soigner à Paris.

Examens complémentaires :*La biologie :*

Hb : 10,1 g/dl

Leucocytes : 12 300/mm³ (1 600 PN, 1 400 lymphocytes, 1 200 monocytes)

Plaquettes : 36 700/mm³

CRP : 45 mg/l

VS : 114 à la première heure

Phosphatases alcalines : 1 028 UI/l

LDH : 1 436 UI/l

Charge virale : 100 000 copies/ml

CD4 : 215/mm³

Sérologies :

HTLV1 négatif

Le myélogramme montre une moelle de richesse normale sans cellule pathologique sur les frottis avec d'assez nombreux noyaux nus et une plasmocytose réactionnelle.

La biopsie ostéo-médullaire ne montre pas d'argument en faveur d'une localisation d'un LNH, à noter la présence d'un nodule lymphoïde réactionnel.

La ponction lombaire révèle un LCR d'aspect clair et normal (protides : 0,54 g/l, glucose : 4 mmol/l, éléments nucléés : 2/mm³ sans élément de morphologie tumorale maligne)

L'imagerie :

- La radiographie pulmonaire est normale.
- L'échographie abdominale montre une infiltration de toute la région coelio-mésentérique, une volumineuse masse en projection iliaque gauche de 10 cm de diamètre et de la fosse iliaque droite de 5 à 6 cm de diamètre, responsable d'une dilatation des voies biliaires intra hépatiques par infiltration de toute la région du pédicule hépatique. Par ailleurs, on note une dilatation bilatérale des cavités excrétrices rénales.
- Le scanner abdominal montre des localisations digestives et ganglionnaires mésentériques avec une infiltration de toute la région coelio-mésentérique et une dilatation bilatérale des cavités excrétrices rénales.

Traitement :

Du LNH :

Deux bolus de Solumédrol® de 500 mg ont permis une réponse transitoire permettant la prescription d'un traitement par quatre cures ACBVP (Adriamycine® = 75

mg/m², Endoxan® = 1 200 mg/m² , Mesna® = 400 mg/m² , Vindésine® = 2mg/m²,
Bléomycine® = 10mg, Solupred® = 40mg/m², des injections intra thécales de
Méthotrexate®/Ciflox® et corticoïdes).

Du SIDA :

Il a débuté un traitement anti-rétroviral par Zérit®, Videx®, Crixivan®.

Evolution :

Après les quatre cures, la patiente est déclarée en rémission complète et elle est
alors perdue de vue.

Troisième étape :

Clinique :

En février 1998, la patiente regagne la Guadeloupe et présente un mois plus tard
une paralysie faciale gauche périphérique et une masse axillaire et mammaire droite associées
à un amaigrissement de plus de 10 kg. Rapidement son état s'aggrave avec l'apparition d'une
paralysie du III, VI, VII à droite.

Examens complémentaires :

Biologie :

anémie modérée macrocytaire isolée

syndrome inflammatoire

LDH : 1 500 UI/l

Charge virale : 1 258 925 copies/ml CD4 : 130/mm³ (mais il faut noter

que la patiente prenait son traitement anti-rétroviral de façon un peu fantaisiste).

La biopsie de la masse axillaire confirme une localisation du LNH de type Burkitt.

Imagerie :

- Le scanner cérébral et la ponction lombaire ne révèlent aucune anomalie.
- Le scanner abdomino-pelvien objective des hypodensités hépatiques et spléniques d'allure métastatique.

Traitement :

Devant la dégradation rapide de son état, seuls des soins palliatifs ont été maintenus.

Evolution :

La patiente est décédée en mai 1998.

Au total :

	Cas clinique 1 M = 43 ans	Cas clinique 2 F = 42 ans	Cas clinique 3 F = 35 ans
Délai entre le diagnostic du LNH et celui du SIDA	6 ans	simultanée	5 mois
Taux de CD4(/mm ³) Charge virale (copies)	546 14 524		215 100 000
Traitement anti-rétroviral avant le diagnostic du LNH	∅	∅	∅
Taux de LDH (UI/l)	585		1 436
Sérologie HTLV1	-		-
Traitement du LNH	3 cures de ACVBP radiothérapie	6 cures de COP	6 cures de CVP puis 4 cures de ACVBP
Traitement anti-rétroviral après le diagnostic de LNH	Rétrovir + Epivir + Crixivan puis Zérit + Videx + Crixivan puis Zérit + Videx + Viracept		Zérit + Crixivan + Videx
Devenir Délai	Rémission 1 an	Décès	Décès 16 mois

Trois patients (âge moyen 37 ans) ont présenté un LNH de type Burkitt.

Aucun des trois patients n'avait bénéficié de traitement anti-rétroviral avant la découverte du LNH.

Dans un seul des cas la découverte du LNH et de la séropositivité à VIH sont concomitantes. Mais les délais d'apparition du LNH après le diagnostic du VIH ne sont pas interprétables dans les cas 2 et 3. En effet, dans le cas 2, les polyadénopathies ont nécessité un bilan complet révélant d'une part un SIDA et d'autre part un LNH ce qui laisse supposer une séropositivité plus ancienne. Dans le cas 3, la sérologie VIH fut pratiquée dans le cadre d'un bilan de condylomes et donc déjà dans un stade de SIDA avéré. Là aussi, la séropositivité était plus ancienne et cette hypothèse est confirmée par la séropositivité de son deuxième enfant âgé alors de 15 ans (transmission foeto-maternelle).

Les taux de LDH sont élevés 2 à 4 fois la normale.

Les sérologies HTLV1 sont négatives.

Les cas 1 et 3 ont été découverts et traités en 1997 et ont bénéficié d'une chimiothérapie par ACBVP. En revanche, le cas 2 a été traité par COP.

Dans le cas 3, les deux chimiothérapies furent actives malheureusement les rechutes n'ont pu être évitées. Or, la patiente ne prenait pas son traitement anti-rétroviral régulièrement et son immunodépression s'est aggravée. On ne peut donc pas savoir si les rechutes sont dues à l'aggravation de l'immunodépression ou à une résistance secondaire à la chimiothérapie.

2 LNH à grandes cellules

Huit patients ont présenté un LNH à grandes cellules selon la classification W.F.

Cas clinique 4 :

Il s'agit d'une femme âgée de 39 ans, née à Haïti et vivant désormais à Saint Martin.

Lors d'un dépistage il est découvert une séropositivité à VIH avec des CD4 à 220/mm³.

Quatre ans plus tard, devant des CD4 à 75, il est débuté une trithérapie associant Rétrovir®, Hivid®, Crixivan® et un traitement préventif BACTRIM® faible 1 cp / j.

Antécédents :

∅

Clinique :

Trois mois après le début de la trithérapie, la patiente présente une adénopathie axillaire droite avec un œdème du membre supérieur droit et du sein droit (phlébite du membre supérieur droit en raison de la compression) sans signes généraux associés.

Examens complémentaires :

La biologie :

Hb : 8,2 g/dl

Leucocytes : 4 700 /mm³ (2 800 PN, 1 600 lymphocytes)

Plaquettes : 352 000 /mm³

CRP : 109 mg/l

VS : 96 à la première heure

LDH : 177 UI/l

La charge virale < 200 copies/ml CD4 = 68/mm³.

Les sérologies :

EBV : positive

HTLV1 : négative

HSV : négative

HBV : négative

HCV : négative

La biopsie excrèse de l'adénopathie axillaire droite conclue à un lymphome malin non hodgkinien diffus à grandes cellules B centroblastique polymorphe.

L'imagerie :

- La radiographie pulmonaire montre un épanchement pleural.
- Le scanner thoracique révèle une énorme masse de la région axillaire droite étendue sur 14 cm de hauteur environ, mesurant 16 cm de diamètre transversalement et 13 cm de diamètre antéro-postérieur, hétérogène avec une zone d'allure nécrotique polylobée. Le pédicule axillaire apparaît englobé par la masse qui est développée de part et d'autre de celui ci. Il existe un épanchement pleural et sur certaines coupes un épaissement pleural tissulaire en continuité avec la masse.
- Le scanner abdominal montre une hépatomégalie homogène associée à une discrète splénomégalie avec image nodulaire hypodense au sein du parenchyme splénique apparemment unique, pas d'adénopathies à l'étage thoracique ni coelio-mésentérique ou lombo-aortique : l'hypothèse d'une atteinte lymphomateuse hépatosplénique ne peut être exclue.

Traitement :Du LNH :

La patiente a subi deux cures de CHOP dont la première fut mal supportée sur le plan hématologique avec apparition d'une agranulocytose et lors de la deuxième, une reprise de l'évolution avec des douleurs axillaires intenses. Il est alors décidé l'arrêt de la chimiothérapie et la réalisation d'une radiothérapie de décompression. La patiente a bénéficié de 36 grays dans le volume axillaire sus claviculaire droit et de 15 grays dans de volume axillaire sus claviculaire gauche.

Du SIDA :

Devant la découverte de ce lymphome, la trithérapie fut modifiée en avril 1997 associant : Zérit®, Epivir®, Crixivan®.

Evolution :

La patiente est décédée 7 mois après la découverte de son lymphome.

Cas clinique 5 :

Il s'agit d'un homme d'origine guadeloupéenne, âgé de 73 ans lors de la découverte de sa séropositivité au VIH au cours d'un dépistage. La contamination s'est faite sur le mode sexuel (hétérosexuel). Deux ans plus tard le patient est mis sous Rétrovir® (1-0-1).

Antécédents :

- ulcères variqueux,
- hépatite chronique active,
- chirurgie de prostate (diagnostic ?).

Clinique :

Quatre ans après la découverte de l'infection au VIH, le patient présente des adénopathies inguinales gauches avec des nodules échelonnés sur le membre inférieur gauche à extension rapide. L'examen révèle une grosse bourse droite pierreuse, le reste de l'examen est sans particularité.

Examens complémentaires :

La biologie :

Hb : 11,7 g/dl

Leucocytes : 6 300/mm³ (3 150 PN, 1 800 lymphocytes, 90 éosinophiles, 60 monocytes)

Plaquettes : 195 000/mm³

VS : 64 mm à la première heure

Phosphatases alcalines : 72 UI/l

LDH : 222 UI/l

CD4 : 220/mm³

Les sérologies :

HTLV1 : négative

HBV : positive

La biopsie excérèse du ganglion inguinal révèle une anatomopathologie normale.

En revanche, celle d'un nodule du membre inférieur gauche conclue à une métastase cutanée d'un lymphome centroblastique polymorphe. L'histologie du testicule n'a pas été retrouvée mais dans le dossier de ce patient la conclusion évoquait un lymphome cutané et testiculaire.

L'imagerie :

- La radiographie pulmonaire est normale.
- L'échographie abdominale est normale.

Traitement :

Du LNH :

Il a alors débuté une chimiothérapie avec le protocole COP à demi dose en raison de l'âge du patient et sans Prednisone sur la première cure.

Du SIDA :

Le patient continu la prise de Rétrovir®.

Evolution :

Le patient est décédé.

Cas clinique 6

Il s'agit d'une femme âgée de 29 ans d'origine brésilienne et qui vit en Guadeloupe depuis deux ans. Au cours d'un dépistage, on découvre une sérologie au VIH positive, la contamination peut être d'origine sexuelle, en raison d'une prostitution au Brésil, mais aussi transfusionnelle, suite au paludisme. La charge virale est alors à 760 000 copies/ml, les CD4 à 41/mm³, les CD8 à 559/mm³. Il a débuté une trithérapie associant Zérit® 30 mg (1-0-1), Epivir® 150 mg (1-0-1), Norvir® (3-0-3) ainsi que du Bactrim fort® (1-0-1).

Antécédents :

- Appendicectomie
- salpingite à Chlamydia avec adhérence de Figh Hug Curtis
- paludisme au Brésil ayant nécessité une transfusion
- une grossesse
- de nombreuses affections opportunistes : candidose buccale, cryptosporidiose vaginale et intestinale, dermatophyte cutané, tuberculose pulmonaire.

Clinique :

Un mois après le début de la trithérapie, la patiente présente une hyperthermie à 39°C sans amaigrissement. L'examen clinique révèle une splénomégalie sans hépatomégalie et un purpura cutanéomuqueux pétéchiale, ainsi qu'une pâleur cutanéomuqueuse.

Examens complémentaires :

La biologie :

Hb : 4,7 g/dl

Leucocytes : 2 400 /mm³ (696 PN, 1 590 lymphocytes, 24 éosinophiles, 168 monocytes, 0 basophiles)

Plaquettes : 11 000/mm³

Phosphatases alcalines : 27 UI /L

LDH : 247 UI /L

Ferritinémie : 2 700µg / ml

Charge virale : 746 689 copies /ml CD4 : 147/mm³

Les sérologies :

EBV :positive

HTLV1 :négative

HBV : positive

HCV : positive

Le myélogramme révèle la présence d'éléments atypiques (grande taille, binucléations) en faveur d'une lymphoprolifération maligne.

La ponction lombaire montre une dissémination méningée d'un lymphome malin à grandes cellules dont l'aspect est à prédominance de centroblastes polymorphes : lymphomes de type Burkitt en acutisation.

L'imagerie :

- La radiographie pulmonaire est normale
- L'échographie abdominale montre que le foie, la vésicule, le pancréas

et les reins sont normaux, il existe une splénomégalie homogène sans adénopathie.

- Le scanner cérébral est normal

Traitement :

Du LNH :

Il a débuté par de l'Endoxan® 1g associé à 2mg d'Oncovin® et 80mg de Solupred®. Lors de la deuxième cure de COPADEM, l'apparition d'une aplasie fébrile a motivé un changement de chimiothérapie. Mais il est également apparu une aplasie fébrile lors de la deuxième cure de CYVE. Devant l'inefficacité de la chimiothérapie, toute thérapeutique est interrompue trois mois après le début des chimiothérapies.

Du SIDA :

Il fut modifié lors de la découverte du lymphome et devint le suivant : Crixivan®, Zérit®, Epivir®. La survenue de paresthésies a nécessité le remplacement du Zérit®, par Rétrovir® (200mg 2 fois par jour).

Evolution :

La patiente est décédée 5 mois après la découverte de son lymphome.

Cas clinique 7

Il s'agit d'un homme âgé de 44 ans, hétérosexuel, d'origine haïtienne et vivant à Saint Martin.

Antécédents :

∅

Clinique :

Il présente un amaigrissement de 6 kg avec une fièvre à 38,3°C, s'accompagnant d'adénopathies axillaires et inguinales bilatérales, d'une splénomégalie douloureuse. Le patient souffre également d'une candidose buccale. Il est pratiqué une sérologie VIH qui se révèle positive.

Examens complémentaires :

La biologie :

Hb : 9 g/dl

Leucocytes : 5 000/mm³ (3 615 PN, 690 lymphocytes, 660 monocytes, 10 éosinophiles, 25 basophiles)

Plaquettes : 467 000/mm³

VS : 110 / 120

Phosphatases alcalines : 579 UI/l

LDH : 668 UI/l

β2 microglobulinémie : 8,1 mg/l

CD4 = 40/mm³

Les sérologies :

HTLV1 : négative

HBV : négative

La biopsie ostéo-médullaire conclue à une absence d'invasion.

La biopsie excérèse du ganglion axillaire droit révèle un lymphome non-Hodgkinien de grande malignité, centroblastique.

Imagerie :

- L'échographie abdominale montre de nombreuses adénopathies abdominales responsables d'une dilatation des cavités excrétrices droites.

- Le scanner thoracique met en évidence un ganglion centrimétrique pré trachéal de la loge médiastinale antérieure et supérieure, un ganglion centrimétrique de la loge de Barety et un ganglion intra centrimétrique de la chaîne médiastinale antérieure gauche. Mais, il révèle surtout un volumineux paquet ganglionnaire sous carinaire situé au contact de l'aorte et manchonnant l'œsophage. Il n'existe pas d'épanchement péricardique, d'épanchement pleural. Il n'y a pas de syndrome interstitiel ou alvéolaire.

Evolution :

Le patient est décédé.

Cas clinique 8

Il s'agit d'une femme âgée de 44 ans d'origine haïtienne mais vivant en Guadeloupe.

Antécédents :

- G4 P4
- HTA
- Zona à l'âge de 40 ans

Clinique :

La présence d'une adénopathie sous auriculaire droite molle associée à une tuméfaction latéro-cervicale gauche de 8 cm sur 5 dure polylobée, non douloureuse et extra parotidienne a motivé la prescription d'une sérologie VIH qui s'est avérée positive. La contamination s'est faite sur le mode sexuel.

Examens complémentaires :

La biologie :

Hb : 9,6 g/dl

Leucocytes : 8 600/mm³ (3 887 PN, 3 466 lymphocytes, 60 éosinophiles, 1 178 monocytes, 9 basophiles)

Plaquettes : 402 000/mm³

CRP : 3,62 mg/l

VS : 90 à la première heure

Phosphatases alcalines : 85 UI/l

LDH : 479 UI/l

β2 microglobulinémie : 3,7 mg/l

CD4 : 387/mm³

Les sérologies :

HTLV1 : positive

HSV : positive

HBV : positive

La biopsie excérèse du ganglion cervical conclue à un lymphome malin B de grande malignité de type centroblastique polymorphe.

L'imagerie :

- La radiographie pulmonaire est normale.
- Le scanner thoraco-abdominal montre une adénopathie lombo-aortique.

Les poumons, les reins, le foie et la rate sont sans anomalies. Il existe une adénopathie sus claviculaire gauche de 9 cm sur 5.

Traitement :

Il est alors entrepris un traitement par chimiothérapie de type CHOP (4 cures) mais malheureusement, une radiothérapie (10 grays) a du être pratiquée en raison de la résistance au traitement. Après la dernière séance de radiothérapie, la patiente est perdue de vue.

Evolution :

La patiente est décédée 1 an après le diagnostic de LNH.

Cas clinique 9

Il s'agit d'un homme âgé de 34 ans, d'origine américaine et qui habite Anguilla depuis quelques mois. Ce patient est bisexuel.

Antécédents :

∅

Clinique :

Le patient présente un amaigrissement de 4 kg, un syndrome méningé avec vomissements et céphalées, une paralysie de la sixième paire crânienne de l'œil droit et une paralysie faciale droite périphérique. Il n'a ni sueurs, ni température, le reste de l'examen met en évidence un herpès, un molluscum contagiosum, ainsi qu'une tumeur desmoïde du flanc droit.

Devant ce tableau clinique, il est réalisé une sérologie VIH qui s'avère positive avec une charge virale à 110 600 copies/ml et des CD4 à 108/mm³.

Examens complémentaires :

La biologie :

Hb : 12,6 g/dl

Leucocytes : 4 500/mm³ (855 PN, 3 510 lymphocytes, 90 éosinophiles, 45 monocytes, 0 basophiles)

Plaquettes : 111 000/mm³

CPR : 3,31 mg/l

VS : 22 à la première heure

Phosphatases alcalines : 122 UI/l

LDH : 296 UI/l

β 2 microglobulinémie : 2,4 mg/l

Les sérologies :

EBV :

HTLV1 : négative

HSV2 : positive

HBV : positive

HCV : négative

Le myélogramme est normal.

La biopsie ostéo-médullaire est normale, sans envahissement tumoral.

La ponction lombaire révèle un LCR limpide avec :

Protéïnorachie : 2,82 g/l (\perp : 0,2 à 0,4)

Glycorachie : 0,48 mmol/l (\perp : 2,2 à 4,7)

Leucocytes : 151 /mm³ dont 122 lymphocytes, 22 PN, 0 éosinophile, 0

macrophage

Hématies : 2 /mm³

Les cultures sont négatives.

L'anatomopathologie conclue à une localisation méningée d'un lymphome malin non-Hodgkinien.

L'imagerie :

- Le scanner cérébral est normal, il faut tout de même noter un épaississement des parties molles du cavum.
- Le scanner thoracique est normal.
- Le scanner abdominal est normal.
- L'IRM est normale mais à noter un épaississement des parties molles du cavum.

Traitement :

Le traitement du SIDA, du lymphome et des infections opportunistes sont débutés en même temps.

Du LNH :

Le patient a bénéficié de chimiothérapie pour son lymphome :

- une cure de CHOP + METHOTREXATE ayant entraîné une aplasie.
- une cure de CYVE causant une aplasie
- une cure de COPADEM entraînant elle aussi une aplasie.

Devant ces nombreux échecs, il est alors décidé de faire deux cures de Méthotrexate® + Endoxan® et de poser un cathéter intra ventriculaire pour faire un traitement local. Le patient a reçu 15 intra thécales de Méthotrexate® + Aracytine® + Dépomédrol®.

Du SIDA :

Le traitement du SIDA comprenait Rétrovir®, Epivir® (150×2), Crixivan® (400×3)

L'herpès fut traité par ZOVIRAX® 500 (1-1-1) et en préventif BACTRIM® faible 1 cp/j.

Evolution :

Le patient a bien supporté la trithérapie avec une charge virale < 500 copies, malheureusement il a présenté une méningite herpétique traité par Acyclovir® et il décède après 5 mois d'évolution de son lymphome.

Cas clinique 10

Il s'agit d'un homme d'origine guadeloupéenne âgé de 38 ans.

Antécédents :

∅

Clinique :

Le patient présente une adénopathie axillaire d'environ 7 centimètres dans son grand axe associée à un nystagmus gauche et une diplopie. Il n'y a ni amaigrissement, ni fièvre ni de sueurs.

Il est alors réalisé une sérologie VIH qui s'avère positive.

Examens complémentaires :

La biologie :

Hb = 11,2 g/dl

Leucocytes = 2700 / mm³ (1 450 PN, 47 lymphocytes, 378 éosinophiles, 391 monocytes, 3 basophiles)

Plaquettes = 280 000 / mm³

CRP = 19,10 mg/l VS = 64 à la première heure

LDH = 703 UI/l

Ferritinémie = 474,26 µg/l

Charge virale = 169 000 copies/ml CD4 = 23 / mm³ CD8 = 313 / mm³

La biopsie ostéo-médullaire se révèle être un prélèvement non contributif.

La biopsie exérèse de la tumeur axillaire gauche conclue à un lymphome non-Hodgkinien à grandes cellules de type centroblastique polymorphe B associé au VIH.

L'imagerie :

- Le scanner cérébral est normal.
- Le scanner thoracique montre une absence de ganglion ou adénopathie hilare ou médiastinale décelable, formation tissulaire ovalaire d'environ 2,5 cm de grand axe antéro-postérieur située au sein de la masse axillaire gauche. Il existe des remaniements cutanés et sous cutanés, il n'existe pas de syndrome alvéolaire ni interstitiel, pas d'épanchement pleural.
- Le scanner abdominal montre un foie de taille normal à contours réguliers sans anomalie de densité après injection d'emblée de produit de contraste. Il n'y a pas de formation nodulaire individualisable. Les voies biliaires, la rate, le pancréas, les reins sont normaux, il n'y a pas d'adénopathies, pas de masse, pas d'épanchement.

Traitement :

Du LNH :

Il a débuté par deux cures de ABVD sans VELBE avec des injections intrathécales de MTX puis deux cycles de MOPP ABV ayant entraîné une aplasie. Six mois plus tard, il est entrepris un premier cycle de CHOP Bléomycine. En parallèle de la chimiothérapie, il fut pratiqué une cobaltothérapie : le patient a d'abord reçu 30 grays en 10 séances sur la masse axillaire puis deux mois plus tard 20 grays en 10 séances.

Du SIDA :

Le traitement de SIDA fut débuté en même temps que la chimiothérapie associant : Zérit® =80 mg par jour, Epivir® = 200 mg par jour, Viracept® =750 mg 3 fois par jour. La prophylaxie des maladies opportunistes fut assurée par Wellvone®, Bactrim® faible.

Evolution :

Malheureusement, un an après le diagnostique, il a été découvert une hyperdensité homogène du sinus caverneux droit évoquant, compte tenu du contexte, une localisation lymphomateuse mais sans toute fois pouvoir formellement éliminer un neurinome d'une structure nerveuse du sinus caverneux. Lors de cette découverte, la charge virale était de 2700 copies/ml et le taux de CD4 était de 31/mm³. A la dernière consultation (six mois après cette découverte), le patient allait bien.

Cas clinique 11

Il s'agit d'une femme âgée de 31 ans et originaire de la Guadeloupe.

Antécédents :

- Hémorroïdes
- Six mois auparavant, une ostéite maxillaire suite à une extraction de la dent 46.

Clinique :

Suite à l'apparition d'un amaigrissement de plus de six kilogrammes associé à une masse du plancher buccal, un bilan a révélé une sérologie VIH positive. avec une charge virale de 633 000 copies/ml et un taux de CD4 a 286/mm³.

Examens complémentaires :

La biologie :

Hb : 9,9 g/dl

Leucocytes : 2 900/mm³ (1 566 PN, 754 lymphocytes, 232 éosinophiles, 348 monocytes, 0 basophiles)

Phosphatases alcalines : 49 UI/l

LDH : 461 UI/l

Les sérologies :

EBV : positive

HTLV1 : négative

HBV : négative

HCV : négative

La biopsie de la masse du plancher buccal a révélé un LNH diffus à grandes cellules.

Traitement :

Du LNH :

Il a débuté une chimiothérapie : 4 cures de mini CHOPP associées à des facteurs de croissance.

Du SIDA :

Il est commencé dans le même temps une trithérapie anti-rétrovirale : Epivir®, Zérit®, Crixivan®.

Evolution :

La patiente est décédée.

Au total :

La moyenne d'âge des patients ayant présenté un LNH à grandes cellules est de 42,5 ans avec deux extrêmes à 29 et 77 ans. Le sex ratio est de 1/1.

Dans cette série, les délais d'apparition du LNH sont difficilement interprétables. Dans tous les cas, le LNH se déclare à des taux de CD4 < 500/mm³ et dans 62,5 % des cas à des taux inférieurs à 200/mm³. La charge virale est élevée dans quatre cas, dans le cas 1, elle est basse (< 200 copies/ml) mais le taux de CD4 est à 68/mm³.

Seulement trois des patients avaient reçu un traitement anti-rétroviral avant la découverte du LNH, pour la simple raison que dans les cinq autres cas la découverte des deux pathologies fut concomitante.

Cliniquement, cinq cas présentaient des adénopathies, qui étaient d'ailleurs le seul signe clinique pour trois d'entre eux (cas 4, 8, 10). Seulement trois malades ont présenté un amaigrissement (cas 7, 9, 11) et un seul de la fièvre (cas 6).

Le taux de LDH est en général élevé voir très élevé (cas 4 et 6), seuls les cas 5 et 9 ont un taux normal.

Trois patients ont bénéficié de chimiothérapie puis de radiothérapie et ces patients ont une survie plus longue : supérieur à six mois (cas 1, 8, 10).

Un seul patient n'a jamais reçu de traitement anti-rétroviral même après le diagnostic du LNH : la raison de cette absence n'est pas précisée. Un malade n'a bénéficié que d'une

monothérapie et également d'une chimiothérapie à demi dose car il était âgé, 77 ans (cas 2).

Tous les autres patients étaient sous trithérapie.

	Cas 4 F = 43	Cas 5 M = 77	Cas 6 F = 29	Cas 7 M = 44	Cas 8 F = 44	Cas 9 M = 34	Cas 10 M = 38	Cas 11 F = 31
Délais d'apparition du LNH/diagnostic du VIH	4 ans	4 ans	4 mois	=	=	=	=	=
Taux CD4	68	220	147	40	387	108	23	287
Charge virale	< 200		746 689	Ø	Ø	110 600	169 000	633 000
Traitement anti-rétroviral	Rétrovir + Hivid + Crixivan Puis Zérit + Epivir + Crixivan	Rétrovir	Zérit + Epivir + Norvir	Ø	Ø	Ø	Ø	Ø
clinique	Ganglion axillaire	Ganglions inguinaux, nodules du MIG, grosse bourse droite pierreuse	Fièvre, splénomégalie, purpura	Amaigrissement, ganglions, splénomégalie	Ganglions sous axillaires	Amaigrissement, syndrome méningé, paralysie VI, VII droit	Ganglions axillaires	Amaigrissement, masse du plancher buccal
Taux de LDH (UI/l)	1 777	222	2 473	668	479	296	703	461
Traitement du LNH	2 cures de CHOP + radiothérapie	COP à demi dose et sans Prednisone	2 cures de COPADEM 2 cures de CYVE		4 cures de CHOP + radiothérapie	1 cure de CHOP 1 cure de COPADEM 1 cure de CYVE puis Methotrexate+ Endoxan+ IT	2 cures de ABVP sans VELBE 2 cures de MOPP ABV 1 cure de CHOP Bléomycine + radiothérapie	4 cures de mini CHOP avec facteurs de croissance
Traitement VIH	Zérit + Epivir + Crixivan	Rétrovir	Crixivan + Zérit + Epivir Puis Crixivan + Rétrovir + Epivir			Rétrovir + Epivir + Crixivan	Zérit + Epivir + Viracept	Epivir + Zérit + Crixivan
Devenir	Décès	Décès	Décès	Décès	Décès	Décès	Aggravation localisation secondaire	Décès
délais	7 mois		5 mois		1 an	5 mois	7 mois	

3 Lymphome de MALT

Dans ce dossier, la preuve d'un lymphome a été faite mais aucune preuve formelle en ce qui concerne son type. Le doute persiste entre un LNH primitif ganglionnaire et un LNH de MALT, ce dernier étant rarement observé chez les patients infectés par le VIH.

Cas clinique 12 :

Il s'agit d'un homme âgé de 65 ans, d'origine guadeloupéenne, agriculteur retraité vivant dans la misère.

Antécédents :

- un accident de la voie publique avec fracture du genou gauche
- une cirrhose alcoolique
- une anguillulose
- des crises de goutte

Clinique :

Le patient a consulté pour de multiples adénopathies (prétragienne gauche, cervicales gauches (7), droites (3), sus claviculaires gauches (2), sous maxillaires droites (1), axillaires droites (2), gauche (1), inguinales gauches (6), droites (4)).

Il est réalisé une sérologie VIH qui se révèle positive, la contamination est d'origine hétérosexuelle.

Examens complémentaires :

La biologie

Hb : 9,3 g/dl

Leucocytes : 5 100 /mm³ (816 PN, 3 060 lymphocytes, 1 020 éosinophiles, 102 monocytes, 102 basophiles)

Plaquettes : 136 000 /mm³

CRP : 18,5 mg/l VS : 90 à la première heure

β2 microglobulinémie : 20,8 mg/l (à noter que le patient présente une insuffisance rénale)

Ferritinémie : 117,33 µg/l

Le lavage bronchio-alvéolaire montre une nette prédominance des polynucléaires neutrophiles avec une note éosinophile. La biopsie montre des remaniements fibro-inflammatoires avec métaplasie malpighienne du revêtement, sans inflammation spécifique ni élément suspect.

La biopsie d'un ganglion inguinal révèle que l'architecture ganglionnaire normale est conservée avec une très importante hyperplasie lymphoïde folliculaire réactionnelle, telle que l'on peut l'observer chez les patients présentant une infection à VIH. Cependant cette hyperplasie lymphoïde folliculaire s'associe à une population B monocytoïde très importante, expansive, occupant tout le tissu ganglionnaire en dehors des follicules devant faire discuter soit une lymphocytose B sinusale extrêmement importante réactionnelle soit un éventuel lymphome malin de faible malignité à cellules monocytoïdes.

La biopsie hépatique permet de conclure à un lymphome non hodgkinien de bas grade, lymphocytoïde B.

L'imagerie :

- La radiographie pulmonaire est normale.
- L'échographie abdominale révèle une hépatomégalie homogène hyperéchogène avec une dilatation du tronc porte. La vésicule a des parois fines avec un petit dépôt de sludge. Le rein droit présente des contours déformés par un syndrome de masse infiltrant restant toutefois intra capsulaire, le rein gauche est sans anomalie. Le pancréas est normal. Il existe de nombreuses adénopathies de siège hilair. La rate est homogène et augmentée de volume.
- Le scanner abdominal montre une volumineuse masse rénale droite à développement antérieur au niveau du pôle inférieur, de nombreuses adénopathies aortico-caves, de l'espace rétro-crural, coelio-mésentérique, ainsi que des lésions hépatiques hypodenses.

Traitement :

Du LNH :

Le patient a bénéficié de 6 cures de chimiothérapie avec : Endoxan®, Oncovin®, Adriblastine®. Il n'a pas eu de radiothérapie.

Du SIDA :

En revanche, dans un premier temps le patient a refusé le traitement anti-rétroviral mais trois ans après le diagnostic, il a débuté une bithérapie associant Zérit® 30 (1-0-0) et Epivir®150 (1-0-0). Malheureusement, l'observance thérapeutique fut très aléatoire. Un nouvel essai est alors tenté sous la forme d'une trithérapie : Videx® 100 (0-0-2),

Viramune® (1-0-0), Epivir® (1-0-0), ce dernier ayant entraîné une neuropathie périphérique.

En revanche, le patient a toujours correctement suivi un traitement préventif (Bactrim®).

Evolution :

La rémission a été déclarée deux ans et demi après la découverte du LNH mais malheureusement une rechute est apparue neuf mois plus tard, date à laquelle les CD4 étaient à 167 et la charge virale à 550 000 copies/ml. La biologie montre alors :

Leucocytes : 6 500/mm³ (1 950 lymphocytes, 2 959 PN)

Hb : 10,8 mg/dl

Plaquettes : 153 000 /mm³

Charge virale : 11 500 CD4 : 226/mm³ CD8 : 1213/mm³

Le scanner thoraco-abdominal montre de petites adénopathies médiastinales avec des lésions hépatiques et spléniques infracentimétriques.

Il est alors prescrit une corticothérapie 20 mg par jour.

CHAPITRE III :

REVUE DE LA LITTERATURE

A : Epidémiologie

L'incidence des lymphomes non hodgkiniens est en augmentation annuelle de 3 à 4 % depuis 1970 dans la population générale. Les données épidémiologiques ont montré que l'incidence des lymphomes non hodgkiniens est passée de 6,9/100 000 entre 1947 et 1950 à 17,4 entre 1984 et 1988 soit une augmentation de 152 %. Mais elle est encore plus élevée chez les patients infectés par le VIH (50 à 100 fois plus). Cette constatation a permis d'inclure les lymphomes non hodgkiniens et le lymphome cérébral primitif parmi les critères de SIDA avéré par le CDC dès 1985. (tableau 1)

L'étude du CDC en 1989 aux USA portant sur 97 258 cas de SIDA a mis en évidence 2 824 lymphomes non hodgkiniens soit 2,9 % et parmi eux, 548 cas de lymphomes non hodgkiniens cérébraux primitifs (0,56 %) soit 21,4% des lymphomes non hodgkiniens (36). Malheureusement, préciser l'incidence de ces lymphomes s'avère difficile en raison de nombreux biais de recrutement tels que les cas non publiés mais aussi ceux non biopsiés.

La survenue d'un lymphome non hodgkinien représente depuis dix ans 4 % des événements permettant le diagnostic de SIDA et ce quel que soit le mode de contamination par le VIH. Au total, ce sont 10 % des malades séropositifs qui développeront un lymphome au cours de l'évolution de la maladie. (43)

TABLEAU 1 : Classification de la maladie à VIH (1993) et définition du SIDA

STADE A

Un ou plusieurs critères listés ci dessous chez un adulte ou un adolescent infecté par l VIH s'il n'existe aucun des critères des catégories B et C :

- infection VIH asymptomatique,
- lymphadénopathie généralisée persistante,
- primo-infection symptomatique.

STADE B

Manifestations cliniques chez un adulte ou un adolescent infecté par VIH ne faisant pas partie de la catégorie C. La liste n'est pas limitative :

- angiomatose bacillaire
- candidose oropharyngée
- candidose vaginale, persistante, fréquente ou qui répond mal au traitement,
- dysplasie du col (modérée ou grave), carcinome in situ,
- syndrome constitutionnel : fièvre ($>38,5^{\circ}\text{C}$) ou diarrhée supérieure à 1 mois,
- leucoplasie chevelue de la langue,
- zona récurrent ou envahissant plus d'un dermatome,
- purpura thrombocytopénique idiopathique,
- salpingite, en particulier lors de complications par des abcès tubo-ovariens,
- neuropathie périphérique.

Cette catégorie est hiérarchique, c'est à dire qu'un sujet classé dans la catégorie B ne peut passer dans la catégorie A lorsque les signes cliniques ont disparu.

STADE C

Cette catégorie correspond à la définition du SIDA chez l'adulte. Lorsqu'un sujet a présenté une des pathologies de cette liste, il est classé définitivement dans la catégorie C :

- candidose bronchique, trachéale ou pulmonaire,
- candidose de l'œsophage,
- cancer invasif du col,
- coccidioïdomycose disséminée ou extrapulmonaire,
- cryptococcose extrapulmonaire,
- cryptosporidiose intestinale supérieure à 1 mois,
- infection à CMV (autre que foie, rate ou ganglions),
- encéphalopathie due au VIH,
- infection herpétique, ulcères cutanés chroniques >1 mois ou bronchique, ou pulmonaire ou œsophagienne,
- histoplasiose disséminée ou extrapulmonaire,
- isosporidiose intestinale chronique(>1 mois),

- maladie de kaposi,
- lymphome de Burkitt
- lymphome immunoblastique,
- lymphome cérébral primitif,
- infection à mycobacterium avium ou kansasii, disséminée ou extrapulmonaire,
- infection à mycobacterium tuberculosis, quel que soit le site (pulmonaire ou extrapulmonaire),
- infection à mycobactérie, identifiée ou non, disséminée ou extrapulmonaire,
- pneumonie à pneumocystis carinii
- pneumopathie bactérienne récurrente,
- leuco-encéphalopathie multifocale progressive,
- septicémie à salmonelle non typhi récurrente,
- toxoplasmose cérébrale,
- syndrome cachectique dû au VIH

B : Etiopathogénie

Le VIH n'est responsable de la survenue du LNH non pas directement par son intégration dans les cellules lymphocytaires, mais, par l'immunodépression qu'il génère associée à une coinfection avec EBV, HHV8 ou HTLV1 et /ou par une stimulation par des cytokines ou directe de la prolifération cellulaire B.

1 Etiopathogénie dans la population générale

1.1 Facteurs viraux

Les virus tumoraux dans des conditions défavorables comme l'immunodépression, les mutations de gènes ou lors de l'infection d'un hôte différent, peuvent induire des tumeurs.

1.1.1 EBV

EBV appartient à la famille des Herpès viridae sous famille des γ herpesvirinae (tableau 2). Il s'agit d'un virus à ADN dont le génome a été entièrement séquencé. 95% de la population sont infectés par le virus durant l'enfance ou l'adolescence. L'EBV possède un double tropisme pour les cellules épithéliales oro et nasopharyngées, ainsi que pour les lymphocytes B et très vraisemblablement pour les lymphocytes T.

Le virus

Le virion de l'intérieur vers l'extérieur comporte une molécule d'ADN double brin constituant le nucléoïde en liaison avec certaines protéines, la capsidie icosaédrique, un tégument protéique reliant la face externe de la capsidie à la partie interne de l'enveloppe enfin l'enveloppe d'origine cellulaire dans laquelle sont fixées les spicules de glycoprotéines virales. (51)

SOUS FAMILLE	α -HERPESVIRUS	β -HERPESVIRUS	γ -HERPESVIRUS
Représentants humains	HSV-1 HSV-2 VZV	CMVH HHV-6 HHV-7	EBV HHV-8 rhadinovirus
Culture in vitro	Nombreux systèmes cellulaires Fibroblastes et lignées épithéliales	Fibroblastes humains Lymphoblastes et lymphocytes humains	Lignées lymphocytaires B humaines
Site de latence	Ganglions nerveux sensitifs	Lymphocytes, épithélium des glandes salivaires et tissu endothélial, monocytes, macrophages	Tissus lymphoïdes Epithélium pharyngé Lymphocytes B Tissu prostatique Cellules fusiformes

TABLEAU 2 : Les caractéristiques des principaux herpèsvirus humains

- *Infection latente* :

In vitro, l'EBV se fixe sur la membrane cellulaire du lymphocyte B et très vraisemblablement du lymphocyte T par interaction entre la glycoprotéine virale gp350/220 et la molécule CD21, récepteur des fractions C3d et C3g du complément. La gp85 permet la fusion entre la membrane cellulaire et l'enveloppe virale. La fixation de l'EBV sur son récepteur induit l'activation lymphocytaire B. Après pénétration du virus dans la cellule, le génome linéaire dans le virion se circularise sous forme épisomale et débute alors la phase de latence.

La phase de latence est la situation la plus fréquente : la persistance virale conduit à l'immortalisation de la population cellulaire. La population de lymphocytes B infectés par EBV et proliférant continuellement, est appelée : lignée lymphoblastoïde. Cette phase de latence est possible grâce à de nombreux antigènes viraux détectés dans les différents sites de la cellule (tableau 3) :

- 6 antigènes nucléaires : EBNA-1, EBNA-2, 3A, LP, 3C
- 3 antigènes membranaires : LMP-1, LMP-2A /2B
- 2 ARN nucléaires non codants : EBER-1 et 2

EBNA-1 est nécessaire au maintien du génome sous forme épisomale.

EBNA-2 est la première protéine exprimée après pénétration du virus dans la cellule, elle est nécessaire à l'immortalisation et à la transformation cellulaire. (30) En coopération avec LMP, elle induit l'expression du CD23 (antigène d'activation des cellules B).

EBNA-3 et EBNA-6 et LMP-1 sont indispensables à l'immortalisation (tableau3).

LMP semble capable d'induire l'expression du protooncogène cellulaire bcl2 qui protège les cellules infectées de l'apoptose. (54)

EBER-1 ET EBER-2 joueraient un rôle dans la maturation des ARN viraux.

Il existe trois types de latence (49)

. **I** : dans les lignées lymphoïdes issues du lymphome de Burkitt associé à EBV, les cellules n'expriment que la protéine EBNA-1 et peu de marqueurs d'activation lymphocytaire sont induits.

. **II** : en plus de EBNA-1, on détecte la protéine LMP-1 et parfois les LMP-2 et quelques marqueurs lymphocytaires.

. **III** : les cellules expriment l'ensemble des protéines virales latentes, les marqueurs d'activation lymphocytaire et les molécules d'adhésion cellulaire.

SOUS FAMILLE	α -HERPESVIRUS	β -HERPESVIRUS	γ -HERPESVIRUS
Représentants humains	HSV-1 HSV-2 VZV	CMVH HHV-6 HHV-7	EBV HHV-8 rhadinovirus
Culture in vitro	Nombreux systèmes cellulaires Fibroblastes et lignées épithéliales	Fibroblastes humains Lymphoblastes et lymphocytes humains	Lignées lymphocytaires B humaines
Site de latence	Ganglions nerveux sensitifs	Lymphocytes, épithélium des glandes salivaires et tissu endothélial, monocytes, macrophages	Tissus lymphoïdes Epithélium pharyngé Lymphocytes B Tissu prostatique Cellules fusiformes

TABLEAU 2 : Les caractéristiques des principaux herpesvirus humains

- *Infection latente :*

In vitro, l'EBV se fixe sur la membrane cellulaire du lymphocyte B et très vraisemblablement du lymphocyte T par interaction entre la glycoprotéine virale gp350/220 et la molécule CD21, récepteur des fractions C3d et C3g du complément. La gp85 permet la fusion entre la membrane cellulaire et l'enveloppe virale. La fixation de l'EBV sur son récepteur induit l'activation lymphocytaire B. Après pénétration du virus dans la cellule, le génome linéaire dans le virion se circularise sous forme épisomale et débute alors la phase de latence.

La phase de latence est la situation la plus fréquente : la persistance virale conduit à l'immortalisation de la population cellulaire. La population de lymphocytes B infectés par EBV et proliférant continuellement, est appelée : lignée lymphoblastoïde. Cette phase de latence est possible grâce à de nombreux antigènes viraux détectés dans les différents sites de la cellule (tableau 3) :

- 6 antigènes nucléaires : EBNA-1, EBNA-2, 3A, LP, 3C
- 3 antigènes membranaires : LMP-1, LMP-2A /2B
- 2 ARN nucléaires non codants : EBER-1 et 2

EBNA-1 est nécessaire au maintien du génome sous forme épisomale.

EBNA-2 est la première protéine exprimée après pénétration du virus dans la cellule, elle est nécessaire à l'immortalisation et à la transformation cellulaire. (30) En coopération avec LMP, elle induit l'expression du CD23 (antigène d'activation des cellules B).

EBNA-3 et **EBNA-6** et **LMP-1** sont indispensables à l'immortalisation (tableau3).

LMP semble capable d'induire l'expression du protooncogène cellulaire *bcl2* qui protège les cellules infectées de l'apoptose. (54)

EBER-1 ET EBER-2 joueraient un rôle dans la maturation des ARN viraux.

Il existe trois types de latence (49)

. **I** : dans les lignées lymphoïdes issues du lymphome de Burkitt associé à EBV, les cellules n'expriment que la protéine EBNA-1 et peu de marqueurs d'activation lymphocytaire sont induits.

. **II** : en plus de EBNA-1, on détecte la protéine LMP-1 et parfois les LMP-2 et quelques marqueurs lymphocytaires.

. **III** : les cellules expriment l'ensemble des protéines virales latentes, les marqueurs d'activation lymphocytaire et les molécules d'adhésion cellulaire.

- *Cycle lytique :*

Lors du cycle lytique, trois types de protéines sont retrouvés à la fois dans les compartiments cellulaires et la particule virale :

Les antigènes très précoces : EA (early antigen)

Les antigènes précoces qui apparaissent avant la réplication de l'ADN viral : ZEBRA, thymidine kinase, DNA polymérase, ribonucléotide réductase, désoxyribonucléase. Ces quatre derniers permettent la réplication virale productive.

Les antigènes tardifs : VCA (antigène majeur de capsid) et LMA (gp350/220 et gp85)

In vitro, c'est l'expression de la protéine transactivatrice ZEBRA qui permet l'entrée en phase lytique et la production virale. Elle permet la synthèse des antigènes précoces puis la réplication de l'ADN viral, il y a alors production des VCA et LMA qui vont empaqueter l'ADN viral. Les protéines virales de l'enveloppe s'insèrent dans le feuillet lipidique des membranes cellulaires sous forme glycoprotéique. Les capsides virales acquièrent leur enveloppe en bourgeonnant à travers les membranes nucléaires et accèdent donc à la surface par les citernes du réticulum endoplasmique.

DENOMINATION	LOCALISATION	FONCTIONS CONNUES
EBNA-1	noyau	maintien du génome sous forme épisomale (virus latent) rôle dans la régulation des gènes viraux ou cellulaires
EBNA-2	noyau	- essentielle à l'immortalisation transactivatrice de LMP autres EBNA CD 23
EBNA-3	noyau	Indispensable à l'immortalisation
EBNA-4	noyau	Régulation de l'apoptose
EBNA-5	noyau	Liaison avec des protéines anti-oncogènes
EBNA-6	noyau	Indispensable à l'immortalisation
LMP-1	Membrane plasmique	essentielle à l'immortalisation activation de CD 23 activation de bcl-2 induction de molécules d'adhésion cellulaire
LMP-2A	Membrane plasmique	synergie avec LMP-1 inhibition du cycle lytique : maintien du virus latent
LMP-2B	Membrane plasmique	Expression faible ou inconstante

TABLEAU 3 : Protéines EBV associées à la latence

Transmission

Le virus est transmissible par la salive. Lors de la primo infection, le virus, après pénétration dans l'oropharynx, se multiplie in situ infectant secondairement les lymphocytes B passant par le tissu lymphoïde pharyngé. Ensuite, il existe plusieurs évolutions : soit une simple séroconversion asymptomatique, soit un syndrome mononucléosique discret soit la mononucléose infectieuse soit des syndromes mononucléosiques chroniques soit des pathologies malignes (lymphome, carcinome indifférencié du rhino-pharynx, leucoplasie orale chevelue)

Son diagnostic

Le diagnostic d'une infection à EBV peut se faire soit par des méthodes indirectes soit par la mise en évidence du virus ou de ses composants.

les méthodes sérologiques

Elles détectent les anticorps dirigés contre les protéines VCA, EA et EBNA. Elles permettent de différencier une infection primaire d'une infection ancienne ou d'une réactivation. (tableau 4) (24)

Les **IgM anti VCA** apparaissent dans 100 % des primo-infections aiguës et disparaissent en 4 à 8 semaines, elles sont les seuls témoins de certitude d'une infection récente. Chez les immunodéprimés, on peut parfois les détecter lors d'une réactivation. (51)

Les **IgG anti VCA** sont détectées dans toutes les primo-infections à EBV et sont souvent déjà présentes dès le début des signes cliniques. Elles diminuent ensuite mais restent présentes toute la vie et sont donc un bon témoin d'immunité.

Les **Ac anti EBNA** sont retrouvés dans la plupart des primo-infections à EBV mais pas avant 1 à 3 mois et ils persistent toute la vie.

Les **Ac anti EA** apparaissent précocement et disparaissent en quelques mois. Or ces Ac ne sont retrouvés que dans 80 % des cas ce qui n'en fait pas un témoin fiable.

	IgM VCA	IgG VCA	Ac anti EBNA	Ac anti EA
Sujet séronégatif	-	-	-	-
Primo-infection	+	++/+	-	+/-
Infection ancienne	-	+	+	+/-
Réactivation	+/-	++/+++	+	+/>+++
Lymphome de Burkitt	-	+++/>++	+/-	+/>+++

TABLEAU 4 : Profils sérologiques EBV classiques

Les méthodes directes

La détection du génome EBV

Le Southern blot permet de démontrer la présence d'ADN d'EBV dans des prélèvements tissulaires, cette technique est utilisée depuis le début des années 80.

Aujourd'hui, la technique la plus utilisée est la PCR car elle est plus sensible et elle permet de détecter le génome de l'ADN aussi bien dans le sang ou les autres liquides biologiques que dans les prélèvements tissulaires.

L'hybridation in situ permet d'identifier le type cytologique infecté mais également, le pourcentage de cellules infectées.

Il existe également aujourd'hui la PCR in situ qui semble aussi sensible que l'hybridation in situ mais qui aurait l'avantage de rechercher la présence d'EBV dans des situations où celui-ci est essentiellement lytique.

Quantification

La quantification génomique permet d'évaluer la charge virale d'un échantillon biologique. Des améliorations de cette technique sont en cours.

Génome linéaire et génome épisomal

La discrimination entre un virus répliquatif à génome linéaire et un virus latent à génome épisomal dans un liquide biologique ou une biopsie peut être importante d'un point de vue pathologique et thérapeutique. Elle peut se faire grâce à l'analyse des extrémités répétées du génome par Southern blot. Elle permet aussi de démontrer qu'une seule et identique population virale est présente dans cette prolifération.

Cas particulier des LNH associés au SIDA

Il existe une corrélation entre le risque de développer un syndrome lymphoprolifératif et une virémie EBV augmentée. Dans une étude portant sur 315 LNH chez des patients SIDA, le virus EBV est détecté dans 66 % avec une répartition différente selon le type histologique et la localisation. Il est observé dans 17% des LNH à grandes cellules, 77% des immunoblastiques, dans 34 % des lymphomes de type Burkitt et dans 100% des lymphomes cérébraux primitifs. (25)

Chez les patients porteurs du virus HIV et ayant développé un LNH, il est possible de détecter des protéines de latence EBNA-2 et LMP-1 : ce qui prouve le rôle de l'EBV dans la lymphogénèse. Dans ce contexte d'immunodépression, la plupart des lymphomes de Burkitt, comme dans la population générale, expriment EBNA-1 et non EBNA-2 à EBNA-6 et LMP ce qui correspond au type de latence I. Les types I, II, III sont présents dans les lymphomes à grandes cellules et les immunoblastiques. Les localisations extra-ganglionnaires montrent une plus grande fréquence des types III.

Cependant, les protéines tardives du cycle lytique n'ont pas été observées, suggérant que l'entrée dans le cycle réplicatif ne conduise pas à une production abondante de virions pouvant recruter d'autres cellules lymphoïdes. Le déficit immunitaire avec la perte de l'immunosurveillance des cellules infectées par l'EBV est l'hypothèse la plus vraisemblable pour expliquer l'entrée de l'EBV dans le cycle lytique au sein de cellules lymphoïdes. (47)

La faible expression de certaines molécules d'adhésion et la diminution de l'expression des molécules HLA de classe I contribuent vraisemblablement à l'échappement des cellules tumorales à l'action des cellules T cytotoxiques spécifiques.

1.1.2 HHV8

L'herpèsvirus humain de type 8 a été découvert en 1994 à partir de lésions tumorales de la maladie de Kaposi. (11) Ce virus est également appelé Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus (KSHV) car il est l'agent causal de la maladie de Kaposi mais il est également associé au lymphome primitif diffus, à la maladie de Castelman, à la lymphadénopathie angioimmunoblastique avec dysprotéïnémie, à la sarcoïdose, aux carcinomes des cellules squameuses, aux angiosarcomes. (9) Il appartient à la famille des herpesviridae, sous famille des γ -herpesvirinae (tableau 1) L'HHV8 est le seul rhadinovirus connu capable d'infecter l'homme.

Présentation du virus

Le virion présente un ADN viral bicaténaire linéaire recouvert d'une structure sphérique, puis la capside icosaédrique elle-même recouverte d'une enveloppe riche en spicules. Le virus est sous forme circulaire épisomale dans les cellules des tissus infectés par HHV8.

Cycle viral

La culture d'HHV8 in vitro présente de nombreuses difficultés, ce qui constitue un obstacle majeur pour l'étude de la transformation cellulaire. Malgré tout, il a pu être établi l'existence d'une phase de latence et d'une phase lytique. Or, il existe à la fois des cellules infectées de manière latente et lytique au sein des lésions kaposiennes observées.

Actuellement, il est possible de classer les gènes de HHV8 en quatre groupes : latents, très précoces, précoces et tardifs. Malheureusement, l'expression de ces gènes,

réalisée in vitro à partir de lignées cellulaires établies, ne rend qu'imparfaitement compte des mécanismes d'expression au cours du cycle de réplication in vivo.

Les **gène latents** sont entre autre le LANA (latent associated nuclear antigen) et le gène codant le facteur v-FLIP (flice inhibitory protein ou ORF 71) intervenant dans l'apoptose.

Il n'a été identifié qu'un **gène très précoce** : l'ORF 50 aussi appelé Rta.

Dans les **gènes précoces**, on retrouve deux groupes : d'abord les ORF K3, K5, K8, v-MIP-II (macrophage inflammatory protein), v-IL-6, ARN nucléaire polyadénylé (PAN), puis la dihydrofolate réductase (v.DHFR), thymidilate synthase (TS), v-MIP-I, le récepteur couplé à une protéine G (v-GPCR), ORF K12, v-Bcl-2 (ORF 16) intervenant dans l'apoptose.

L'ORF 65 ou VCA est le seul **gène tardif** actuellement identifié, il est nécessaire au cours du cycle lytique pour l'empaquetage du virus.

Transmission

Une étude chez des homosexuels masculins danois révèle que la multiplicité des partenaires et des rapports non protégés augmentent les risques d'infection par l'HHV8. L'HHV8 a été détecté dans le sperme de sujets atteints de la maladie de Kaposi ce qui conforte l'idée que la transmission s'effectuerait essentiellement par contacts sexuels. (4 ; 3)
L'HHV8 infecte les lymphocytes B CD19+, les macrophages des tissus lymphoïdes. (11 ; 6)
Les cellules CD19+ favoriseraient la dissémination du virus dans l'organisme.

Or, il existe une séroprévalence de l'HHV8 très élevée chez les enfants africains qui augmente avant la puberté. Ces résultats évoquent d'autres modes de transmission : transmission mère-enfant par exemple. (22)

Sérologie

L'antigène LA NA fut le premier antigène spécifique de l'HHV8 identifié par immunofluorescence : la séropositivité par cette technique est de 80 à 90 % pour les patients atteints du SIDA présentant une maladie de Kaposi. Actuellement, de nombreux tests sont encore en cours d'exploration : immunofluorescence détectant des anticorps «latents», ELISA, mais également des techniques associant les deux.

Une étude prospective sur des sujets masculins américains homosexuels HIV positif sans maladie de Kaposi a montré que 50 % de ces hommes présentaient l'apparition d'anticorps anti HHV8 dans leur sérum 34 à 46 mois avant l'apparition d'une maladie de Kaposi. (20 ; 21)

La charge virale de HHV8 estimée par PCR quantitative est plus élevée chez les sujets présentant une maladie de Kaposi disséminée que chez ceux présentant une forme progressive.

Lymphome primitif diffus (PEL)

Le lymphome primitif diffus est un modèle de transformation cellulaire attribuable à l'expression d'oncogènes viraux. Cesarman et coll. en 1995 ont étudié des échantillons lymphomateux et ont découvert la présence du génome HHV8 chez des patients atteints du même groupe de lymphome : les lymphomes primitifs diffus (11). Ceux ci sont rares et plus fréquents chez les patients infectés par le VIH. (31)

Le plus souvent ce sont des coinfections HHV8 et EBV : l'analyse moléculaire du génome EBV montre une origine monoclonale des souches d'EBV infectant les PEL ce qui suggère que EBV joue un rôle d'initiateur de la tumorigénèse dans certains lymphomes primitifs diffus en plus de l'HHV8. (14)

Dans les PEL, certains antigènes propres à la cellule B sont absents : CD19, CD20.

La charge virale de HHV8 au sein des cellules lymphomateuses est importante : 50 à 100 copies du génome par cellules infectées.

Lymphomes cérébraux primitifs au cours du SIDA

Des études réalisées sur 20 prélèvements de lymphomes non hodgkiniens du système nerveux central ont révélé que 6 (30%) renfermaient des séquences HHV8, 19 (95%) de l'EBV. La détection de HHV8 est plus fréquente chez les malades ayant un sarcome de Kaposi associé que ceux n'en ayant pas (4/6 versus 2/14). Il faut également noter qu'aucun des prélèvements cérébraux positifs en PCR nichée (2 amplifications successives) de HHV8 n'apparaissait positifs en simple PCR, ce qui suggère une faible charge virale tissulaire cérébrale. (2)

1.1.3 HTLV1

Le virus

HTLV1 fut le premier rétrovirus humain isolé à la fin des années 70, il appartient à la sous famille des oncorvirus.

Comme tous les rétrovirus, son génome ARN comporte à chaque extrémité des régions de Longues Répétitions Terminales (LRT) qui contiennent les signaux d'initiation et de terminaison de la transcription ainsi que des signaux de régulation de la réplication.

De l'extrémité 5' à l'extrémité 3' de son génome, sont présents les gènes GAG codant pour les trois protéines de capsides, POL codant pour une protéase et la reverse transcriptase ENV codant pour les deux protéines d'enveloppe et PX codant pour les gènes de régulation tax et rex.

Après la pénétration du virion dans la cellule, les deux ARN génomiques présents servent à la synthèse d'ADN monocaténaire puis bicaténaire sous l'action de la reverse transcriptase. L'ADN bicaténaire est ensuite intégré dans le patrimoine de la cellule, ceci nécessite une division cellulaire. La transcription virale et la réplication sont sous la dépendance de l'ARN polymérase cellulaire. Le virus est assemblé au niveau de la membrane plasmique d'où il bourgeonne. Le virus libéré semble peu infectieux et un contact étroit entre la cellule infectée et les autres cellules à infecter est nécessaire. Après l'infection, le virus persiste toute la vie et principalement dans les lymphocytes périphériques T4.

Il est responsable des leucémies à lymphocytes T, de la paraparésie spastique tropicale, de dermites et d'arthropathies inflammatoires. Mais, la plupart des individus (95 %)

porteurs du virus HTLV1 sont asymptomatiques. La manifestation pathologique de son expression peut demander des temps de latence considérables pouvant aller de 20 à 40 ans.

Transmission

HTLV1 est présent dans le sud ouest du Japon, aux caraïbes (Martinique surtout), au centre de l'Afrique et, à moindre titre, en Amérique du Nord et certains pays d'Amérique du Sud.

Comme tous les rétrovirus, HTLV1 est un virus fragile qui nécessite des contacts étroits. La transmission se fait essentiellement par trois voies : sexuelle, sanguine, mère-enfant soit par voie transplacentaire soit par le lait.

Depuis 1991, la détection du virus HTLV1 est systématique sur tout le territoire français après un don de sang.

Diagnostic

Il repose essentiellement sur la mise en évidence de la séropositivité anti HTLV1 par la technique ELISA avec confirmation par la méthode Western blot.

Le virus peut être isolé dans le LCR par coculture.

La PCR dans le sang périphérique n'est malheureusement pas de grande utilité en raison de nombreux faux positifs.

1.2 Stimulation directe de la prolifération cellulaire B

L'hyperplasie des zones B des ganglions et des organes lymphoïdes secondaires et l'hypergammaglobulinémie polyclonale sont observées très tôt dans l'infection par VIH.

Les processus moléculaires des lymphomagénèses des LNH du SIDA impliquent des anomalies génétiques multiples dont les plus fréquentes intéressent les oncogènes C-myc, Bcl 6, la famille RAS et le gène suppresseur des tumeurs p53.

C-myc : Dans 20% des cas, les adénopathies révèlent une prolifération oligoclonale de cellules B sans réarrangement ou translocation de l'oncogène C-myc. Or, dans les lymphomes, un clone majoritaire de cellules B caractérisé par une anomalie de C-myc se surajoute à la population oligoclonale.

Le gène C-myc se situe sur le chromosome 8. Les anomalies sont en général des translocations avec la région de commutation isotypique du gène des chaînes lourdes des immunoglobulines sur le chromosome 14 (t [8 ; 14] [q24 ; q32]), du gène de la chaîne κ sur le chromosome 2 (t [2 ; 8] [q12 ; q24]) ou λ sur le chromosome 22 (t [8 ; 22] [q22 ; q11]). Ces translocations confèrent aux cellules un potentiel tumorigène.

L'infection HIV peut directement induire une augmentation de l'expression de l'oncogène C-myc.

Bcl 6 : Il a récemment été montré un réarrangement de l'oncogène Bcl 6 localisé sur le chromosome 3 (3q27) essentiellement dans les LNH à grandes cellules et immunoblastiques.

Les mutations de RAS : Ces mutations ne sont observées que dans la leucémie aiguë lymphoblastique et le myélome. Elles ne sont pas rencontrées dans les LNH de la population

générale. Or, dans une étude portant sur 27 cas de LNH du SIDA, 15% des cas présentaient une mutation de RAS.

p53 : Le gène suppresseur de tumeur p53 est situé sur le chromosome 17 (17p13). des mutations de ce gène provoquant l'inactivation de la protéine sont observées dans de nombreux types de cancers et récemment, elles ont été mises en évidence dans les LNH du SIDA.

1.3 Les cytokines

Le VIH est capable d'induire indirectement, par le biais de cytokines produites par les cellules infectées, une stimulation chronique des cellules B. Parmi ces cytokines, deux semblent avoir un rôle important : l'IL6 et l'IL10 (46).

L'IL6 est produite par les monocytes/macrophages, cellules endothéliales, elle stimule la prolifération et la différenciation des lymphocytes B. Le gène de l'IL6 est exprimé dans tous les cas de lymphome associé au SIDA mais surtout dans les lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules et immunoblastiques.

L'IL10 est produite par les cellules T, elle favorise la prolifération et la différenciation des cellules B mais, elle inhibe l'activation des macrophages et la synthèse de l'interféron γ par les lymphocytes T responsables du rejet tumoral. Cette IL est particulièrement active dans les proliférations induites par EBV (44).

L'IL13 a également un rôle indirect dans la prolifération et la différenciation des cellules B activées.

La molécule CD23, caractéristique des cellules B matures activées, est, seule ou associée à des cytokines, un facteur de prolifération des lymphocytes B in vitro. L'augmentation du taux sérique de la molécule CD23 soluble apparaît comme un des meilleurs marqueurs prédictifs de la survenue d'un lymphome chez les patients infectés par le VIH (56).

1.4 Facteurs exogènes

De faibles liens ont été retenus entre la survenue d'un lymphome et certains dérivés de la pétrochimie, les herbicides et les pesticides en usage dans l'agriculture, le benzène, le chlorure de vinyle, des anesthésiques comme l'halothane, des teintures de cheveux. Ces différentes constatations ont été réalisées chez des patients HIV négatifs mais on peut tout à fait imaginer qu'ils représentent les mêmes facteurs de risque chez les sujets séropositifs. (45)

Récemment, l'exposition accrue et prolongée au soleil a été envisagée comme facteur de risque possible en raison d'une susceptibilité des lymphocytes aux rayons ultra violets qui induisent la formation de cellules T suppressives. (8) Malheureusement, dans les études concernant les facteurs de risque, il existe toujours un biais de recrutement : il faut donc garder un certain recul quant aux résultats publiés.

2 Cas particulier des LNH associés au SIDA

Outre les facteurs de risque décrits chez les patients HIV négatifs, il convient de prendre en compte l'influence pronostique du taux de lymphocytes CD4 sur la survenue d'un LNH chez les patients HIV positifs, et l'entrée antérieure dans le syndrome SIDA. Un taux de CD4 inférieur à $100/\text{mm}^3$ semble être un facteur de risque. En effet, une étude portant sur 192 patients HIV positifs montre une apparition du lymphome de Burkitt à un taux médian de CD4 de $232/\text{mm}^3$ dont 38% avaient déjà présenté des symptômes liés à l'infection VIH avant le diagnostic de LNH et 40% étaient asymptomatiques. En revanche, les lymphomes immunoblastiques sont observés à un taux médian de CD4 de $63/\text{mm}^3$ dont 71% étaient déjà symptomatiques. A un taux médian de CD4 de $131/\text{mm}^3$, on observe surtout des LNH à grandes cellules. Les autres LNH s'observent chez des patients très immunodéprimés. Ces observations permettent de séparer les LNH du patient HIV positif en deux grands groupes : ceux observés précocement au cours de l'infection par HIV et plutôt dans un contexte d'hyperstimulation et l'autre de façon tardive dans un contexte de déficit immunitaire. (43)

C : Anatomie pathologique

Les LNH se caractérisent par de nombreuses anomalies histopathologiques, phénotypiques, génotypiques (figure 1).

1 Lymphomes non hodgkiniens en général

1.1 Histopathologie

D'un point de vue histopathologique, une prolifération lymphoïde est définie par son phénotype, son polymorphisme ou son monomorphisme, sa clonalité et la possibilité d'une monotypie.

1.1.1 Le phénotype

il peut être de type B ou T en fonction de la lignée lymphocytaire responsable de la prolifération. Il est déterminé par l'étude des marqueurs de membrane spécifiques de chaque lignée.

1.1.2 Polymorphisme et monomorphisme

Lorsqu'une prolifération lymphoïde contient des cellules à des stades différents de maturation sans prédominance d'une population cellulaire, elle est dite polymorphe. Elle est dite monomorphe si elle est constituée de la prolifération d'un seul type de cellule.

1.1.3 Clonalité

Les cellules de la lignée B expriment à leur surface des immunoglobulines A, M, G. Lorsqu'elles sont stimulées, elles se transforment en immunoblastes et donnent naissance

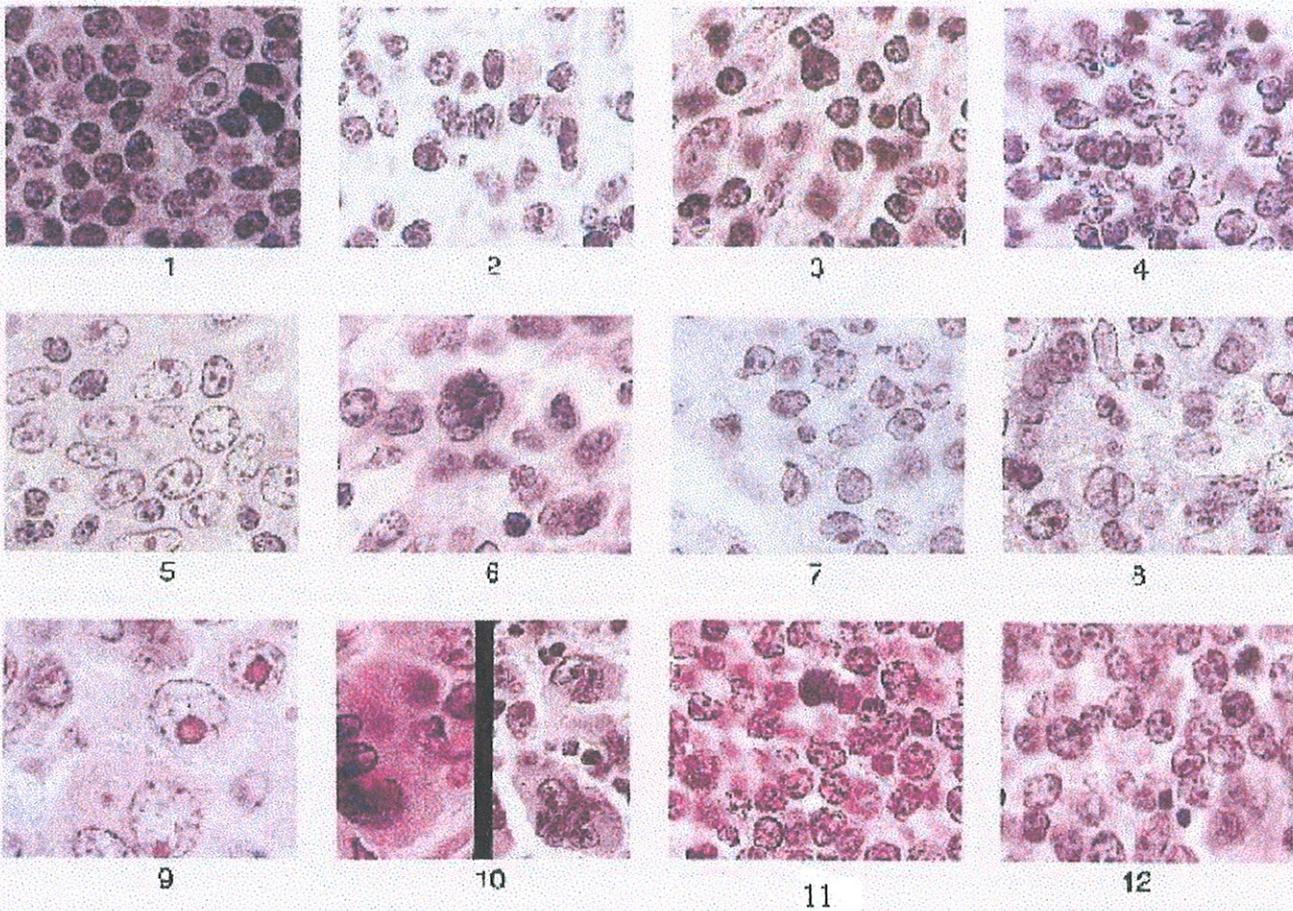
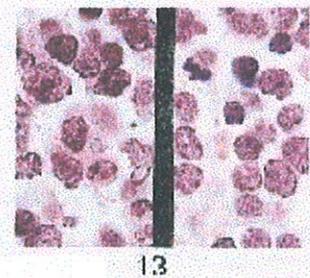


Figure 1: Différentes variétés cytologiques des LNH

- Petites cellules:**
- 1: petits lymphocytes
 - 2: différenciation plasmocytaire
 - 3: intermédiaire
 - 4: petites cellules clivées
- Mixte:**
- 5: mixte à petites cellules clivées et à grandes cellules
 - 6: mixte pléomorphe
- Grandes cellules:**
- 7: grandes cellules non clivées
 - 8: grandes cellules clivées
 - 9: immunoblastes
 - 10: grandes cellules anaplasiques
- Petites cellules non clivées:**
- 11: Burkitt
 - 12: de type Burkitt
- Lymphoblastes:**
- 13: lymphoblastes convolutés et non convolutés



aux plasmocytes qui sécrètent et excrètent des immunoglobulines. La prolifération est polyclonale si toutes les classes Ig sont exprimées à la surface des cellules B. Si un seul clone est exprimé, elle est monoclonale.

1.2 Aspects morphologiques

L'envahissement d'un ganglion par un LNH est facile à identifier lorsque sont réunis les caractères suivants : disparition de l'architecture ganglionnaire normale, oblitération des sinus, homogénéisation du parenchyme, infiltration de la capsule et envahissement du tissu adipeux péri-ganglionnaire. Cet aspect est très évocateur mais pas constant. L'envahissement peut être focal sous forme d'amas de cellules néoplasiques mais, il peut être partiel et systématisé, respectant certains territoires du ganglion.

La classification morphologique des LNH repose sur l'architecture de la prolifération et les caractères cytologiques des cellules néoplasiques.

Il existe deux types d'architecture : le type folliculaire, dans lequel la prolifération tumorale s'organise en nodules séparés par un tissu interfolliculaire riche en cellules réactionnelles, et le type diffus, dans lequel la prolifération tumorale forme une nappe cellulaire à laquelle viennent se mêler les cellules réactionnelles. Ces deux types architecturaux peuvent coexister dans un même ganglion (aspect dit folliculaire et diffus) mais aussi chez un même malade au même moment dans des ganglions différents.

L'analyse cytologique d'une prolifération lymphoïde se fait aux forts grossissements, éventuellement à l'immersion. Il faut d'abord estimer la taille des cellules car l'opposition essentielle, à la fois morphologique et clinique, se situe en effet entre « petites » et « grandes » cellules. Le noyau des grandes cellules lymphoïdes a un diamètre égal ou

supérieur à 2 fois la valeur du noyau d'un lymphocyte normal. Les caractères du noyau (forme et contours, structure de la chromatine, présence et aspects des nucléoles) et ceux du cytoplasme (abondance, caractères tinctoriaux) ainsi que le nombre de mitoses, les caractères de la population réactionnelle, l'importance la vascularisation, la présence d'une sclérose ou de foyers de nécrose, doivent être pris en compte pour permettre une classification plus précise.

2 Les lymphomes associés au SIDA

Les lymphomes associés au SIDA sont dans 95% des cas de type lymphocytaire B (85% chez le sujet séronégatif) et appartiennent à l'un des groupes histologiques correspondant à des catégories de malignité intermédiaire et de haut grade. (47)

Trois types de lymphomes sont surtout observés chez les patients atteints du SIDA :

- **Les lymphomes diffus à grandes cellules** (25 à 30%) qui inclut les lymphomes non hodgkiniens centroblastiques ou à grandes cellules non clivées, à grandes cellules clivées et les immunoblastiques. Ils sont les plus fréquents de tous les types de lymphomes.

- **Les lymphomes non hodgkinien à petites cellules non clivées de type Burkitt** (35 à 40%) qui sont caractérisés par la translocation 8 ; 14. L'atteinte médullaire se leucémise sous forme de leucémie aiguë lymphoblastique.

- **Les lymphomes non hodgkinien immunoblastiques avec ou sans différenciation plasmocytaire (20 à 25%).**

En revanche, les lymphomes T représentent moins de 10% des LNH au cours du SIDA. Il peut s'agir de lymphome cutané à cellules T, de lymphome lymphoblastique, de lymphome leucémique lié au virus HTLV1, de lymphome T périphérique, de lymphome anaplasique T, de lymphome anaplasique T, de lymphome T de la cavité buccale lié à EBV. Leur pronostic est péjoratif sauf pour le lymphome anaplasique.

3 Le lymphome de MALT

Les muqueuses contenant normalement du tissu lymphoïde (MALT : Mucosa Associated Lymphoid Tissue) sont la cible préférentiellement des lymphomes extra ganglionnaires. Les lymphomes de MALT peuvent se développer à partir des lymphocytes B et T définissant ainsi des lymphomes de MALT B et T de faible ou de haut degré de malignité.

Le mieux connu est le MALT du tube digestif encore appelé le lymphome du GALT (Gut Associated Lymphoid Tissue) surtout étudié par P. Isaacson. (27 ; 28) les follicules lymphoïdes isolés ou regroupés en plaques de Peyer sont présents dans la partie profonde de la muqueuse et dans la sous-muqueuse de l'intestin grêle, du colon, du rectum, de l'appendice. Le tissu lymphoïde associé au tube digestif comprend d'une part les plaques de Peyer et les ganglions mésentériques d'autre part, des cellules isolées dans la muqueuse intestinale. (29) il existe dans le tube digestif comme dans tout organe lymphoïde des lymphocytes B responsables de l'immunité humorale aboutissant à la synthèse d'anticorps et des lymphocytes T responsables de l'immunité cellulaire. Les lymphocytes B sont situés dans

le chorion et ce sont essentiellement des plasmocytes qui synthétisent surtout de l'IgA (80%). Les lymphocytes T sont présents à la fois dans le chorion où 60% expriment le phénotype activateur CD4 et, dans l'épithélium où 60 à 80% expriment le phénotype cytotoxique suppresseur CD8.

En cas de déficit immunitaire (déficits congénitaux profonds de l'immunité cellulaire, SIDA), les lymphocytes T intestinaux jouent un rôle important dans la défense de la muqueuse. Toutefois, les mécanismes d'action de ces lymphocytes T sont encore mal connus.

Les lymphomes de faible degré de malignité du MALT disséminent rarement et lorsqu'ils le font, c'est en général vers d'autres tissus de type MALT.

Récemment, il a été évoqué la responsabilité de l'hélicobacter pylori dans la survenue de ces LNH. En effet, 90% de ces LNH sont associés à cette bactérie, l'infection précède le LNH, et enfin l'éradication d'hélicobacter peut parfois faire disparaître les lésions prélymphomateuses voire le lymphome proprement dit.

4 Classification

IL n'existe actuellement pas de classification idéale des lymphomes non hodgkinien car une classification idéale doit :

- reposer sur des critères morphologiques précis
- permettre la classification de la quasi-totalité des cas de LNH
- être facile à enseigner et à apprendre

- être conforme aux connaissances les plus récentes sur la biologie des cellules lymphoïdes
- être reproductible d'un pathologiste à l'autre
- séparer les LNH en sous-groupe de pronostic différent.

Deux classifications sont surtout utilisées aujourd'hui : la «formulation internationale à usage clinique » ou «working formulation (WF) » établie en 1982 (tableau 5) et la classification dit REAL (revised european american lymphoma classification) établie en 1993 et qui devient la référence internationale. (tableau 6)

Dans le tableau 7, la WF a été mise en parallèle avec la classification de Kiel longtemps utilisée et servant souvent de référence dans les articles des années 90.

La figure 2 montre la répartition des différents types lymphomes. Les lymphomes le plus souvent rencontrés sont les lymphomes diffus à grandes cellules B (35,1 %) et les lymphomes folliculaires (22,1 %).

FAIBLE MALIGNITE	A petits lymphocytes	Leucémie lymphoïde chronique lymphoplasmocytoïde
	B folliculaire à petites cellules	± zones diffuses ± fibrose
	C folliculaire mixte, à petites et grandes cellules	± zones diffuses ± fibrose
MALIGNITE INTERMEDIAIRE	D folliculaire à grandes cellules	± zones diffuses ± fibrose
	E diffus à petites cellules clivées	± fibrose
	F diffus mixte, à petites et grandes cellules	± fibrose ± composante épithélioïde
	G diffus à grandes cellules clivées ou non clivées	± fibrose
MALIGNITE ELEVÉE	H grandes cellules immunoblastiques	. plasmocytoïde . cellules claires . polymorphe . composante épithélioïde
	I lymphoblastique	. à noyaux convolutés . à noyaux non convolutés
	J à petites cellules non clivées . Burkitt . type Burkitt	± fibrose
DIVERS	Composite Mycosis fongoïde Histiocytique Plasmocytome extra médullaire Inclassable Autres	

TABLEAU N° 5 : Formulation internationale à usage clinique.

TABLEAU 6 : Classification dite REAL (revised european-american lymphoma classification)

B-Cell Neoplasms

I : Precursor B-cell neoplasm : Precursor B-lymphoblastic leukemia/ lymphoma

II : Peripheral B-cell neoplasms

- 1 B-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma ;
- 2 Lymphoplasmacytoid lymphoma/immunocytoma
- 3 Mantle cell lymphoma
- 4 Follicle center lymphoma, follicular
Provisional cytologic grades : I (small cell), II (mixed small and large cell), III (large cell)
Provisional subtype : diffuse, predominantly small cell type
5. Marginal zone B-cell lymphoma
Extranodal (MALT-type +/- monocytoid B cells)
Provisional subtype : Nodal (+/- monocytoid B cells)
6. Provisional entity : Splenic marginal zone lymphoma (+/-villous lymphocytes)
7. Hairy cell leukemia
8. Plasmacytoma/plasma cell myeloma
9. Diffuse Large B-cell lymphoma*
Subtype: Primary mediastinal (thymic) B-cell lymphoma
10. Burkitt's lymphoma
11. Provisional entity : High-grade B-cell lymphoma, Burkitt-like*

T-Cell and Putative NK-Cell Neoplasms

- I. Precursor T-cell neoplasm : Precursor T-lymphoblastic lymphoma/leukemia

- II. Peripheral T-cell and NK-cell neoplasms
 1. T-cell chronic lymphocytic leukemia/prolymphocytic leukemia
 2. Large granular lymphocyte leukemia (LGL)
T-cell type
NK-cell type
 3. Mycosis fungoides/Sezary syndrome
 4. Peripheral T-cell lymphomas, unspecified*
Provisional cytologic categories : medium-sized cell, mixed medium and large cell, large cell, lymphoepithelioid cell
Provisional subtype : Hepatosplenic - $\gamma\delta$ T-cell lymphoma
Provisional subtype : Subcutaneous panniculitic T-cell lymphoma
 5. Angioimmunoblastic T-cell lymphoma (AILD)
 6. Angiocentric lymphoma
 7. Intestinal T-cell lymphoma (+/- enteropathy associated)
 8. Adult T-cell lymphoma/leukemia (ATL/L)
 9. Anaplastic large cell lymphoma (ALCL), CD30*, T- and null-cell types
 10. Provisional entity : Anaplastic large-cell lymphoma, Hodgkin's-like

Hodgkin's Disease

- I Lymphocyte predominance
- II Nodular sclerosis
- III Mixed cellularity
- IV Lymphocyte depletion
- VI Provisional entity: Lymphocyte-rich classical HD

* These categories are thought likely to include more than one disease entity.

Working formulation		Classification de Kiel
B	Folliculaire à petites cellules clivées	
C	Folliculaire mixte à petites et grandes cellules	Centroblastique, centrocytique folliculaire
D	Folliculaire à grandes cellules	Centroblastique folliculaire
E	Diffus à petites cellules clivées	Centrocytiques diffus («manteau »)
F	Diffus mixte	Centroblastique-centrocytique diffus Lymphoplasmocytaire polymorphe Lymphoépithélioïde de Lennert Des zones T T de type LAI T pléomorphe à prédominance de petites cellules T pléomorphe à cellules moyennes et grandes, ect.
G	Diffus à grandes cellules	Centroblastique diffus centrocytoïde Centroblastique diffus monomorphe Centroblastique diffus polymorphe Centroblastique diffus multilobé Pléomorphe à cellules moyennes et grandes (prédominance de grandes cellules), ect.
H	Grandes cellules immunoblastiques	Immunoblastique B Immunoblastique T, ect.
I	Lymphoblastique	Lymphoblastique B Lymphoblastique T Autres
J	Lymphome de Burkitt	Lymphome de Burkitt
M	histiocytique	Grandes cellules anaplasiques B Grandes cellules anaplasiques T, ect.

TABLEAU 7 : Classification des lymphomes non hodgkiniens : working formulation et classification de Kiel.

FIGURE 2 Répartition des différents types de lymphomes dans l'étude internationale de validation de la REAL classification



D : clinique

Les LNH regroupent des entités de présentation clinique et d'évolution spontanée très différentes les unes des autres, liées au type anatomopathologie.

1 Signes généraux

Les signes généraux observés chez les patients HIV positif sont comparables à ceux des patients HIV négatif dans 60 à 80 % des cas.

- la fièvre : supérieure à 38 ° C pendant plus d'une semaine.
- Amaigrissement de plus de 10 % du poids
- Sueurs nocturnes profuses

Lors de la découverte d'une séropositivité HIV suite à un amaigrissement, de la fièvre ou des adénopathies, il est important d'éliminer un LNH associé du fait de la similitude des signes généraux.

Le retentissement de la maladie sur la vie quotidienne du est évalué grâce à l'échelle de Karnofsky (tableau 8) ou par l'échelle d'activité de l'ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) retenue par l'OMS. (tableau 9)

Degré d'activité	Score	Description
Activité normale	10	Sujet normal ne se plaignant d'aucun symptôme
	9	Sujet présentant des symptômes ou des signes d'une affection n'empêchant pas une activité normale
	8	Activité normale mais pénible ; les symptômes et les signes de l'affection sont plus manifestes
Capable d'assurer les gestes de la vie quotidienne	7	Capable d'assurer les gestes de la vie quotidienne mais incapable de travailler ou d'assurer d'autres activités normales
	6	A besoin occasionnellement d'une aide pour certains gestes de la vie quotidienne
	5	A besoin d'une aide beaucoup plus fréquente ainsi que de soins médicaux ; peut assurer cependant des gestes de la vie quotidienne
invalide	4	Sujet alité ayant besoin de soins et d'aide constants
	3	Sujet alité et devant être hospitalisé sans menace mortelle imminente
	2	Sujet grabataire ; traitement symptomatique en milieu hospitalier indispensable
	1	Mort imminente
	0	décès

Tableau 8 : Echelle d'activité selon Karnofsky

Score	Description
0	Absence de symptôme
1	Sujet symptomatique mais pouvant poursuivre une activité ambulatoire normale
2	Sujet alité moins de 50 % de la journée
3	Sujet alité plus de 50 % de la journée
4	Sujet alité en permanence nécessitant une aide pour les gestes quotidiens

Tableau 9 : Echelle d'activité de l'ECOG

2 A l'examen

2.1 Hypertrophie ganglionnaire

Il peut exister une ou plusieurs adénopathies superficielles asymétriques, fermes, indolores, mobiles, non inflammatoires de plus de 1 centimètre. Toutes les aires ganglionnaires peuvent être atteintes.

2.2 Atteintes viscérales

Cliniquement, les LNH du sujet infecté par le VIH se caractérisent par une fréquence augmentée des localisations extra ganglionnaires (80 à 90 % selon les séries). L'atteinte viscérale peut être initialement localisée et toucher pratiquement n'importe quel organe. Les signes cliniques dépendent de la localisation : une atteinte hépatique se traduit par des douleurs de l'hypochondre droit, une atteinte digestive par des douleurs abdominales et des troubles du transit, l'atteinte des nerfs crâniens sera révélée par une paralysie de la racine touchée...

Sur une étude portant sur 192 patients HIV positifs et présentant un LNH, il a été constaté que les localisations digestives sont les plus fréquentes (25 %) et peuvent se rencontrer sur l'ensemble du tractus digestif, de la cavité buccale à l'anus. (43) Elles peuvent être associées à une atteinte hépatique, vésiculaire ou pancréatique. A ce jour, seulement 15 cas de LNH primitifs du foie ont été rapportés (7). 23 % sont des atteintes du système nerveux central et dans la moitié des cas ce sont des tumeurs cérébrales primitives. Dans l'atteinte des paires crâniennes, il existe une particularité : l'atteinte de la branche inférieure du trijumeau réalisant le signe de la «houppes du menton » fréquemment observé au cours des lymphomes de Burkitt avec atteinte médullaire. (tableau 10)

Localisation	Poucentage
Nodale isolée	15
Moelle osseuse	28
Rate	14
Foie	27
Tube digestif	25
- Cavité buccale	5
- œsophage	1
- estomac	3
- Voies biliaires	1
- Pancréas	2
- Grêle	9
- côlon	2
- Rectum/anus	6
ORL	5
poumon	4
Cœur	2
Plèvre/péricarde	2
Système nerveux central	23
- tumeur primitive cérébrale	11
- épidurite	5
- paires crâniennes	9
- méningite blastique	6
Peau	3
Os	3
Muscle	2
Uro-génital	2

Tableau 10 : Fréquence en pourcentage des différentes atteintes viscérales au cours des LNH associés à l'infection VIH (192 patients)

2.3 Cas particuliers

2.3.1 Lymphome de Burkitt

Le lymphome de Burkitt peut avoir une croissance extrêmement rapide avec un temps de doublement inférieur à 48 heures et être responsable d'un syndrome de lyse avant même le début du traitement. Il peut survenir avec des présentations faciales (développement à partir des alvéoles dentaires) ou abdominales (hépatique, splénique, rétropéritonéales exposant au risque de compression ou d'ischémie médullaire, ovarienne, rénale, testiculaire) ou neurologique (paires crâniennes et/ou méningite). (41)

2.3.2 Lymphome cérébral chez le sujet HIV positif

Il existe des formes primaires et secondaires. Les lymphomes primitifs ont une incidence de 0,4 % à 0,56 % selon les études épidémiologiques de Castaglio effectuées par le centre coopérateur de données épidémiologiques sur l'immunodéficience humaine (CCDEIH) sur 18 908 sujets en 1983 et de 7,6 % selon les séries autopsiques. (38) Les lymphomes systémiques envahissent le système nerveux dans 40 % des cas en moyenne et le plus souvent ce sont des localisations méningées ce qui conduit à l'étude systématique du LCR en absence de contre indication.

Le LNH cérébral se développe tardivement lorsque le taux de CD4 est inférieur à $50/\text{mm}^3$, ce sont en général des lymphomes B de haut grade.

L'étude de Marelle et Coll. sur 17 cas de lymphomes cérébraux (11 primitifs et 6 disséminés) a permis d'établir le type et la fréquence des troubles neurologiques inauguraux : céphalées isolées ou associées à des troubles intellectuels (confusion, troubles

comportementaux frontaux, ralentissement intellectuel), une somnolence, une méningoradiculite, une hémiparésie droite avec aphasie et des épisodes critiques sensitifs. (36) Il faut noter que dans 12 cas sur 17, le lymphome a été précédé par des adénopathies.

2.3.3 Lymphome de type T

Il se présente la plupart du temps sous forme de polyadénopathies superficielles (85 %) mais la dissémination est d'emblée importante et la plupart des patients sont en stade IV.

Parmi les localisations extra nodales, la localisation cutanée est caractéristique et observée dans 50 % des cas. Les aspects les lésions cutanées des lymphomes T sont : un épiderme acanthosique avec une lésion mal limitée, un épidermotrophisme, la zone sous épidermique est envahie, les vaisseaux sont hyperplasiques. Les lésions peuvent être eczématiformes ou psoriasiformes. Un lymphome T peut également être révélé par une atteinte hépatique, pleuro-pulmonaire, médullaire. (55)

Il faut noter l'existence du lymphome/leucémie de l'adulte à cellule T lié au virus HTLV1 qui se révèle dans 43 à 72 % des cas par des lésions cutanées polymorphes se présentant sous la forme de nodules, de plaques, de tumeurs ou d'une érythrodermie. (10) Mais parfois, elle peut aussi se présenter par des plaques prurigineuses et croûteuses ou des éruptions vésiculeuses palmo-plantaires. Ces lésions sont associées à une altération de l'état général avec fièvre, adénopathies périphériques, ostéolyse avec hypercalcémie.

E : Examens complémentaires

1 Diagnostic positif

Le diagnostic positif d'un LNH ne peut se faire avec certitude qu'avec la réalisation d'une histologie.

Il est bien évident que si le patient présente des adénopathies il faut dans un premier temps réaliser une biopsie ganglionnaire par cytoponction ou biopsie chirurgicale. Celle ci doit être large et apportée au laboratoire fraîche et non fixée afin de pouvoir réaliser une étude sur tissu congelé. Dans un premier temps, il est réalisé des empreintes ganglionnaires en apposant des tranches de ganglions coupés à l'état frais avant de le mettre dans un fixateur. L'étude cytologique est pratiquée après coloration. Une partie du ganglion est également congelé en vue d'une étude immuno-histochimique et/ou génomique.

En cas d'atteinte d'autres organes, la biopsie doit être réalisée si elle est possible (biopsie médullaire, ponction biopsie hépatique, biopsie bronchique, biopsie cutanée, biopsie stéréotaxique cérébrale...)

2 Bilan d'extension

Tous les autres examens complémentaires permettent de faire le bilan d'extension mais aussi d'établir le pronostic au cas par cas.

Le bilan d'extension est indispensable pour :

- apprécier l'extension de la maladie en fonction de laquelle se décide en partie le traitement
- rechercher les localisations qui ont une importance pronostique comme la moelle osseuse, ou demandent des traitements particuliers comme le système nerveux central

- estimer la masse tumorale qui dépend de l'extension de la maladie et de la taille (mesurée si possible par ses trois dimensions ou, dans l'impossibilité, par le diamètre le plus important) des atteints ganglionnaires ou extra-ganglionnaires les plus manifestes
- dans un deuxième temps, documenter la réponse thérapeutique.

Le bilan d'extension cherche à établir :

- ✓ le retentissement de la maladie sur l'organisme
- ✓ l'existence de facteurs étiologiques ou de risque associés
- ✓ le degré d'extension ganglionnaire
- ✓ l'existence et l'étendue d'une extension viscérale

Le retentissement de la maladie sur l'organisme peut être évalué par les signes biologiques généraux tels que la VS, les signes biologiques à valeur pronostique comme le taux de LDH, la $\beta 2$ microglobulinémie, le dosage de l'albumine, des immunoglobulines, la recherche d'une Ig monoclonale.

Les facteurs étiologiques peuvent être dépistés par les sérologies : HTLV1, EBV. Une sérologie HBV ou HCV positive est un facteur de risque associé.

L'extension ganglionnaire est évaluée par la recherche d'adénopathies sur un scanner thoracique, abdomino-pelvien et une échographie abdomino-pelvienne.

L'extension viscérale est recherchée à l'aide d'une biopsie ostéomédullaire, d'une étude du LCR, d'une scintigraphie osseuse ou une IRM. En cas de point d'appel, il peut être réalisé une endoscopie digestive, une ponction biopsie hépatique.

A l'issue de ce bilan, la maladie peut être stadifiée selon la classification d'Ann Arbor (tableau 11). Les LNH de type Burkitt font l'objet d'une classification séparée héritée de l'expérience pédiatrique (tableau 12).

Stade	Définition
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire (I) ou d'une seule localisation ou territoire extra-ganglionnaire (IE)
II	Atteinte de deux aires ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme (II), éventuellement associée à une atteinte extra-ganglionnaire de contiguïté (IIE)
III	Atteintes ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme (III), accompagnées éventuellement d'une atteinte splénique (IIIs) ou d'une atteinte extra-ganglionnaire localisée (IIIE) éventuellement associée à une atteinte splénique (IIISE)
IV	Atteintes disséminées d'une ou plusieurs localisations extra-ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire
L'absence ou la présence de fièvre (au moins 38°C pendant 15 jours consécutifs sans infection documentée), de sueurs nocturnes ou d'une perte de poids d'au moins 10% du poids au cours des 6 mois précédents sont indiquées respectivement par la lettre suffixe A ou B	

Tableau 11 : Classification de l'extension d'Ann Arbor

Stade	Extension
A	Tumeur unique, localisée, extra-abdominale
AR	Tumeur abdominale enlevée chirurgicalement en totalité
B	Tumeurs extra-abdominales multiples (sans atteinte de la moelle ou du système nerveux central)
C	Tumeur(s) abdominale(s) non extirpable(s) avec ou sans tumeur(s) extra-abdominale(s), sans atteinte de la moelle osseuse ou du système nerveux central
D	Atteinte de la moelle osseuse et/ou du système nerveux central

Tableau 12 : Classification d'extension des lymphomes de Burkitt (d'après Magrath)

2.1 La biologie

2.1.1 Signes témoins de la masse tumorale

La numération formule sanguine est en règle générale normale sauf en cas d'insuffisance médullaire. En revanche, une myélémie ou érythromyélie peut se rencontrer. Chez les patients immunodéprimés (HIV positifs) il convient de prendre en compte les trois lignées de l'hématopoïèse avant de conclure à un envahissement médullaire car chez 50% d'entre eux il existe une leucopénie avec une lymphopénie inférieure à $800/\text{mm}^3$.

Il faut rechercher un pic monoclonal sur l'électrophorèse et l'immunoélectrophorèse.

Les LDH sont augmentées en cas de masse tumorale à renouvellement rapide.

2.1.2 Le syndrome inflammatoire

La vitesse de sédimentation est accélérée et la CRP est augmentée.

Il existe une hyperfibrinogénémie ainsi qu'une hyper α_2 et une hyper γ globulinémie polyclonale.

2.2 Imagerie

2.2.1 Etage pulmonaire

La radiographie pulmonaire permet de rechercher les adénopathies latéro-trachéales, intertrachéo-bronchiques mais également un infiltrat pulmonaire.

Le scanner thoracique permet une étude plus précise de ces images mais recherche aussi une atteinte thymique avec compression médiastinale dans les lymphomes lymphoblastiques T.

L'IRM n'a pas de sensibilité supérieure un scanner. (17)

2.2.2 Etage abdominal

L'abdomen sans préparation, depuis le développement de l'échographie et du scanner, n'a plus d'intérêt.

L'échographie et le scanner abdominal permettent de visualiser les adénopathies profondes latéro-aortiques et iliaques mais aussi les ganglions cœliaques et mésentériques et de dépister une atteinte hépato-splénique. Le scanner vérifie également l'intégrité du tube digestif.

2.2.3 Etage neurologique

La ponction lombaire doit être systématique en absence de contre indication car 40% de LNH systémique présentent des localisations méningées chez le patient SIDA. Le LCR est anormal dans 82% des cas. L'étude de Marelle et coll. portant sur les résultats de

LCR trois mois avant le diagnostic de 17 cas de lymphomes cérébraux chez des patients atteints du SIDA révèle très fréquemment une hyperprotéinorachie modérée de 0,5 à 1 g/l (dans 30% des cas) ou plus élevée dans 46% des cas. L'hypergammaglobulinorachie est constante, elle peut être monoclonale, biclonale ou polyclonale. Il existe parfois une sécrétion intrathécale d'IgG parfois associée à des IgM voir des IgA. Dans les lymphomes cérébraux primitifs la densité cellulaire ne semble généralement pas excéder 8 lymphocytes /mm³. (36 ; 16)

Les images de scanner cérébral des lymphomes cérébraux sont des hypodensités avec prise de contraste annulaire souvent associée à un œdème et un effet de masse (figure 3). Mais ces images sont souvent polymorphes et trompeuses et il est difficile d'éliminer une toxoplasmose. Parfois les aspects sont non spécifiques avec une atrophie corticale, une asymétrie des ventricules et du parenchyme cérébral et enfin, le scanner peut être normal. Les LNH siègent le plus souvent dans les hémisphères cérébraux et dans 50 à 80% des cas, ils sont multicentriques. Les localisations les plus fréquentes sont dans les lobes frontaux, les noyaux gris, le corps calleux, le pourtour ventriculaire. Elles s'observent aussi dans le tronc cérébral et le cervelet et très exceptionnellement on peut rencontrer des localisations intra médullaires (8 cas ont été décrits à ce jour). (39 ; 50)

Les lésions sur l'IRM sont caractérisées par une légère hypodensité du signal en séquence pondérée en T2 (figure 4). Les critères en faveur d'un lymphome sont l'enchâssement ventriculaire, l'origine dans la substance blanche, la discrétion de l'œdème et de l'effet de masse par rapport au volume tumoral, la grande taille, les contours sinueux, l'absence de signe d'hémorragie. (13)

Le scanner et l'IRM ne permettent pas toujours de différencier les lymphomes cérébraux du SIDA des localisations infectieuses. Le test thérapeutique est de plus en plus difficile à réaliser en raison des nombreuses résistances apparues. La biopsie stéréotaxique est nécessaire en cas de doute, malheureusement, les lésions de toxoplasmoses sont souvent hémorragiques.

La scintigraphie au Thallium 201 sera peut être la solution à cette difficulté de diagnostique. En effet, la tomographie d'émission de positons (TEP) (¹⁸F-fluoro-2-désoxyglucose) présente une sensibilité plus importante pour le lymphome que les lésions infectieuses. Or, la scintigraphie au Thallium 201 est de sensibilité et de spécificité proches de la TEP, de plus, elle peut être réalisée dans la plupart des hôpitaux et à moindre coût. Mais pour l'instant cette étude a été réalisée sur un petit échantillon, il convient d'attendre confirmation sur de plus grandes séries. (5)

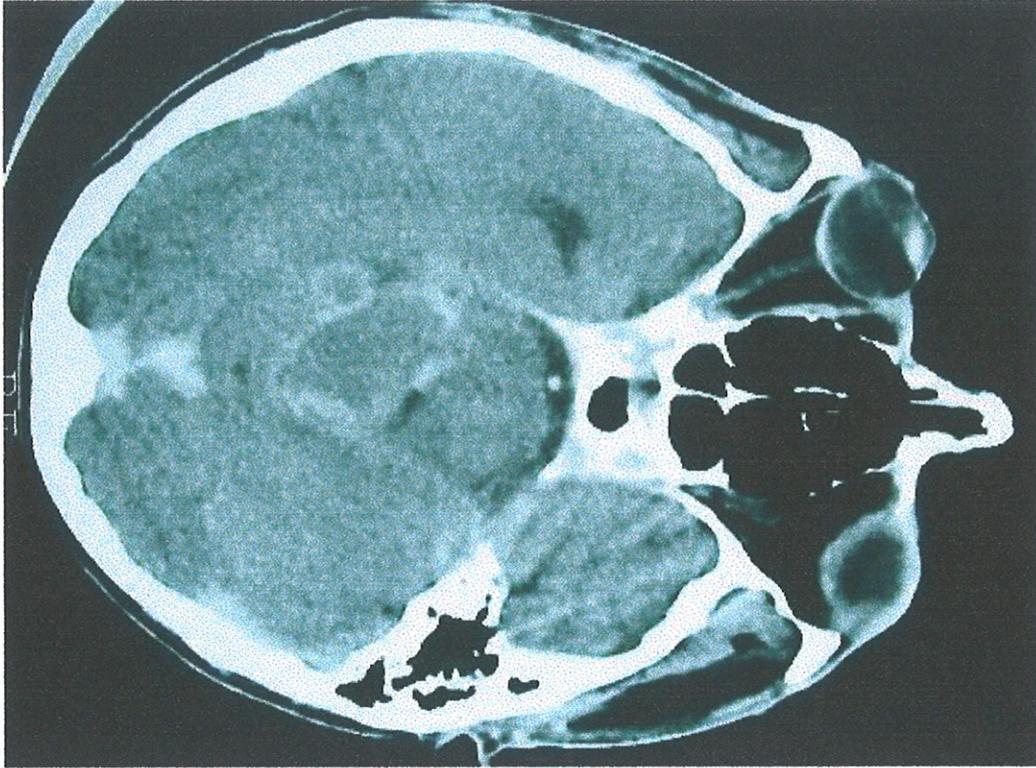


Figure 3: Scanner cérébral: processus expansif tumoral d'origine méningée de la fosse postérieure

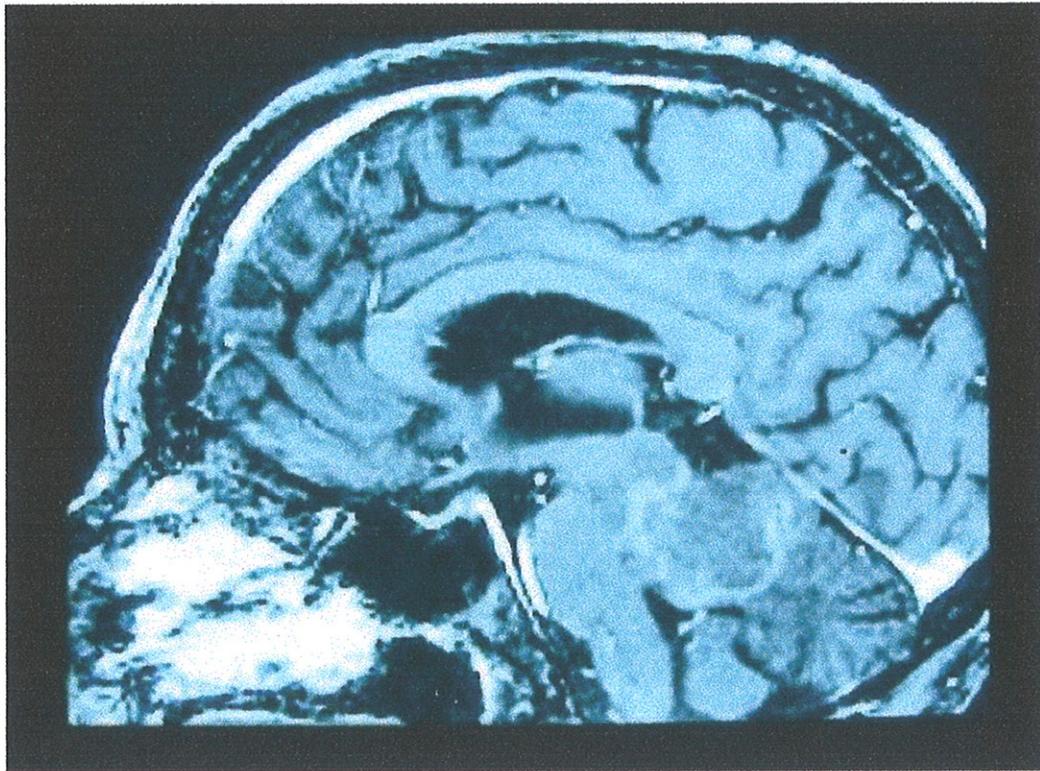
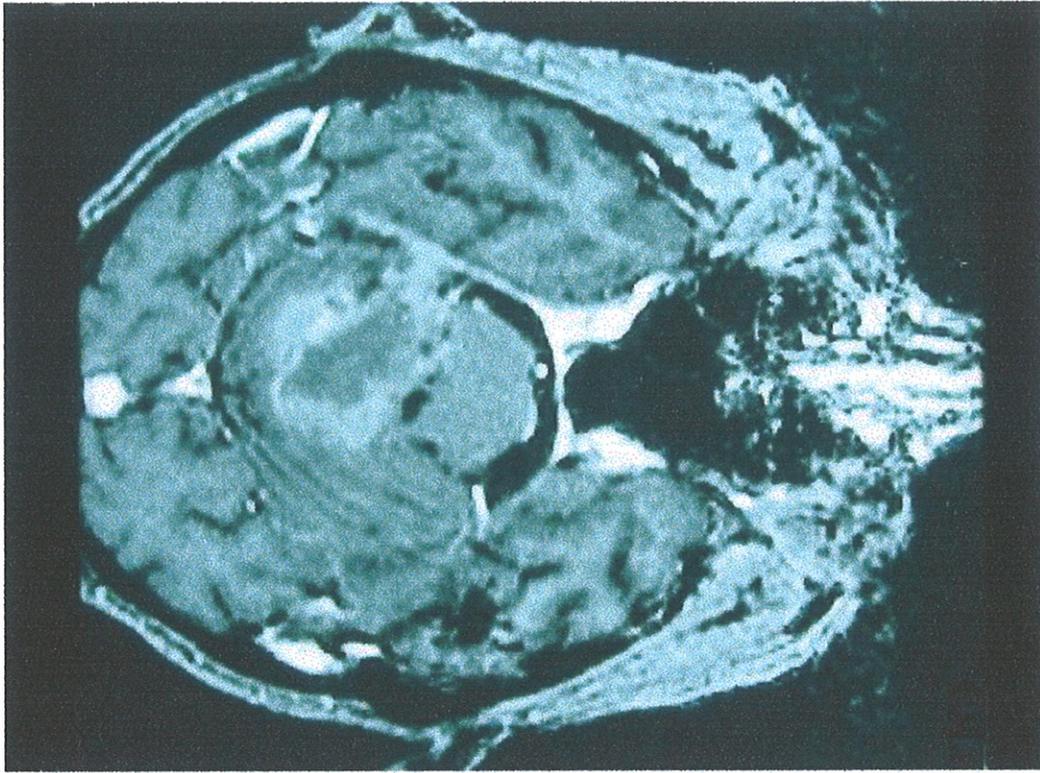


Figure 4: IRM cérébrale d'un processus expansif vermien intra-axial d'origine lymphomateuse.

F : Facteurs pronostiques

1 En général

Un défi important a consisté à identifier les patients dont la maladie ne guérissait pas avec un traitement conventionnel et pour lesquels des approches thérapeutiques plus intensives se justifiaient.

De nombreuses études furent réalisées mais la dernière a réuni les données de seize institutions ou groupes coopératifs nord-américains et européens et a permis d'établir l'Index Pronostique International. Cette étude a été réalisée à partir de 2 000 patients atteints de LNH de type F, G, H selon la classification W.F et tous traités avec des polychimiothérapies contenant de l'Adriamycine. Lors de l'analyse multivariée seules cinq variables sont apparues significativement intéressantes : l'âge, le stade Ann Arbor, le taux de LDH, l'indice d'activité ECOG et le nombre de sites extra-ganglionnaires. Mais, il faut noter que chez les patients de moins de 60 ans, le nombre de sites extra-ganglionnaires perd sa valeur pronostique indépendante. Donc deux sous-groupes de patients ont été séparés selon qu'ils aient 60 ans ou plus.

Pour les sujets de 60 ans ou moins, on retient trois facteurs pronostiques :

- LDH élevées
- Stade III-IV de la classification de Ann Arbor
- Indice de performance 2-4

Nombres de facteurs	% de survie
0	83%
1	69%
2	46%
3	32%

Pour les patients de plus de 60 ans, on retient quatre facteurs pronostiques :

- LDH élevées
- Stade III-IV
- Indice de performance supérieure à 2
- Nombre de sites extranodaux (>1)

Nombre de facteurs	% de survie
0	56%
1	44%
2	37%
3	21%

2 Chez les patients HIV positifs

L'importance du déficit immunitaire évalué sur des paramètres cliniques (pré existence du SIDA) ou biologique (taux de CD4) est apparue assez rapidement comme un facteur pronostique majeur. Plus le déficit immunitaire est important plus l'espérance de vie est courte et ceci pour deux raisons : l'immunodépression expose à des rechutes du LNH mais elle est aussi un obstacle à l'utilisation des doses usuelles de chimiothérapie.

G : Traitement

1 Traitement du SIDA

1.1 Les différentes molécules

En quelques années, le traitement du SIDA s'est considérablement modifié. Dans un premier temps, les patients ont bénéficié d'une monothérapie à base du seul inhibiteur nucléosidique de la transcriptase inverse disponible : l'*AZT* ou encore Rétrovir®. Puis sont apparus deux nouveaux analogues nucléosidiques : *DDI* (Videx®) et *DDC* (Hivid®) marquant ainsi le début des associations d'anti-rétroviraux. Il a ensuite été découvert les inhibiteurs de la protéase et récemment les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Actuellement la tendance est à la trithérapie associant deux inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase. Mais, des stratégies plus récentes préconisent l'association de deux analogues nucléosidiques avec un analogue nucléosidique. Ces trithérapies semblent meilleures à long terme car les patients adhèrent plus facilement aux traitements du fait d'une utilisation quotidienne plus simple.

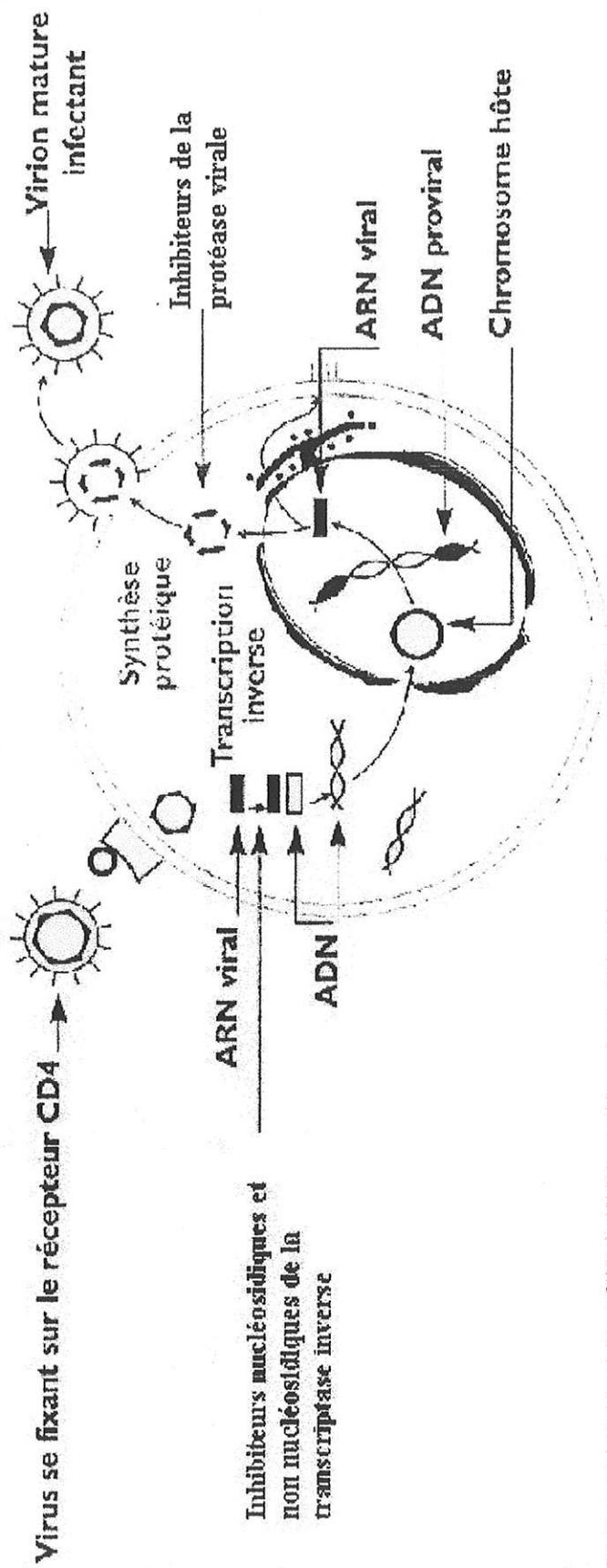
Malheureusement, ces traitements présentent de nombreux inconvénients : des schémas posologiques trop lourds, des effets secondaires importants, des interactions pharmacologiques complexes, de plus, un nombre croissant de patients ne répondant plus aux traitements habituels.

Le tableau 13 résume les trois dénominations le plus souvent utilisées pour chacun des produits et leurs effets secondaires et la figure 4 montre leurs différents sites d'action.

Traitement et dosage	Effets secondaires
<i>Inhibiteur analogue nucléosidique de la transcriptase inverse</i>	
Retrovir® (<i>zidovudine AZT</i>) : 300-600 mg /j (2 gélules/j)	Nausées, vomissements, anémie, neutropénie, rash, démangeaisons, fatigue, perte d'appétit
Videx® (<i>didanosine ddl</i>) : 400 mg/j (2 gélules/j)	Maux d'estomac, diarrhées, pancréatites, neuropathies, maux de tête
Hivid® (<i>zalcitabine ddC</i>) : 0,75 mg trois fois par jour (3 gélules/j)	Rash, aphtes, nausées, neuropathies, maux d'estomac, pancréatites
Epivir® (<i>lamivudine 3tC</i>) : 150 mg deux fois par jour (2 gélules/j)	Maux de tête, fatigue, neutropénie, neuropathies, perte de cheveux
Zerit® (<i>stavudine d4T</i>) : 40 mg deux fois par jour (2 gélules/j)	Neuropathie, pancréatite, insomnie, hyperactivité, élévation des transaminases et anémie
Ziagen® (<i>abacavir</i>) : 300 mg/j (2 gélules/j)	Fatigue douleurs abdominales, rash, fièvre, nausées
<i>Inhibiteur non nucléosidiques de la transcriptase inverse</i>	
Viramune® (<i>nevirapine</i>) : 200 mg/j pendant 14 jours puis 200 mg deux fois par jour (2 gélules/j)	Fièvre, rash pouvant aller au syndrome de Steven-Johnson
Rescriptor® (<i>delavirdine</i>) : 400mg trois fois par jour (12 gélules/j)	Rash pouvant aller au syndrome de Steven- Johnson
Sustiva® (<i>efavirenz</i>) : 600 mg/j (3 gélules/j)	Ebriété, rash, sinusites, diarrhées, nausées, symptômes grippaux, vertiges, cauchemars
<i>Inhibiteur de protéase</i>	
Invirase® (<i>saquinavir</i>) Fortovase® (<i>saquinavir nouvelle formulation</i>) : 1800-7200 mg/j (9 ou 18 gélules/j)	Peu : la mauvaise biodisponibilité nuit à l'efficacité
Norvir® (<i>ritonavir</i>) 600 mg deux fois par jour (12 gélules/j)	Nausées, vomissements, fatigue, diarrhées, bouche pâteuse, élévation des transaminases
Crixivan® (<i>indinavir</i>) : 800 mg trois fois par jour (6 gélules/j)	Calculs rénaux, anémie, effets sur le métabolisme
Viracept® (<i>nelfinavir</i>) : 700 mg trois fois par jour (9 gélules/j)	Diarrhées, élévation des transaminases
Agenerase® (<i>amprénavir</i>) : 1 200 mg deux fois par jour (16 gélules/j)	

Tableau 13 : Les différents produits anti-rétroviraux, leur posologie et leurs effets secondaires

Figure 4: POINTS D'IMPACT DES PRINCIPAUX ANTIRÉTROVIRAUX



Source : Le concours MÉDICAL • Schéma réalisé par le Dr Salmen - Hôpital Cochin • Paris.

1.2 Les indications

Un traitement anti-rétroviral est indiqué :

- chez tout patient symptomatique
- chez tout patient asymptomatique mais ayant un taux de CD4 < 350/mm³
- chez tout patient asymptomatique ayant une charge virale > 10 000 copies/ml (B41)

Outre ces différentes indications, un critère primordial doit être pris en compte : l'adhérence du patient. En effet, un traitement mal suivi expose à l'apparition de résistance au traitement et toute interruption thérapeutique conduit à la reprise de la réplication virale. Il est donc indispensable que le patient ait bien compris et bien accepté ce traitement.

2 Traitement des lymphomes non hodgkiniens en général

2.1 Les LNH indolents

2.1.1 Chimiothérapie

Dans les formes de faible masse tumorale, une abstention, thérapeutique peut être décidée chez des patients de plus de 60 ans. Il a pu être observé des régressions spontanées.

Mais actuellement deux schémas sont de mise :

- le *chlorambucil* (Choraminophène®) en monochimiothérapie
- le protocole CVP [*cyclophosphamide* (Endoxan® + *vincristine* (Vincristine®) + *prednisone*]

Médicaments	Doses	Jours de traitement				
		J 1	J 2	J 3	J 4	J 5
Cyclophosphamide	600 mg/m ²	X				
Vincristine	1,4 mg/m ²	X				
Prednisone	40 mg/m ²	X				X

Il n'existe aucune différence en terme de survie, seulement la survenue plus rapide de la réponse complète avec la polychimiothérapie. (26 ; 35)

L'*interféron α* (introna® ou Roferon®) seul assure 25 à 50% de réponse et désormais il est souvent associé à la polychimiothérapie à raison de 3 à 5 millions d'unités trois fois par semaine.

2.1.2 Radiothérapie

Dans les stades localisés I, voire parfois II, une radiothérapie curative sera proposée sur les sites atteints et les sites adjacents.

En revanche, dans les stades III et IV, elle est discutable et surtout employée à titre palliatif.

2.2 Les LNH agressifs

Chimiothérapie

Les différents protocoles

Le protocole de référence est le protocole CHOP (*adriamycine* (Adriablastine®) *cyclophosphamide*, *vincristine* (Oncovin®) et *prednisone* administrés toutes les trois semaines), il a été établi à la fin des années 70. Avant, c'était les protocoles MOPP ou CMOPP, mais ils n'obtenaient guère de rémissions durables.

Protocole CHOP :

Médicaments	Doses (mg/m ²)	Jours de traitement				
		J 1	J 2	J 3	J 4	J 5
Cyclophosphamide	750	X				
Adriamycine	50	X				
Oncovin	1,4	X				
Prednisone	40	X	X	X	X	X

Depuis sont apparus les protocoles dérivés dits de deuxième puis de troisième génération.

Deuxième génération :

protocole M-BACOD

Médicament	Doses (mg/m ²)	Jours de traitement						
		J 1	J 2	J 3	J 4	J 5	J 15	J 22
Méthotrexate	3 000						X	
Bléomycine	10	X						X
Adriamycine	45	X						X
Cyclophosphamide	600	X						X
Vincristine	1	X						X
Dexamethasone	6	X	X	X	X	X		X

protocole proMACE

Médicaments	Doses (mg/m ²)	Jours de traitement			
		J 1	J 8	J 14	J 29
Etoposide	120	X			X
Cyclophosphamide	650	X			X
Adriamycine	25	X			X
Méthotrexate	1 500			X	
Prednisone	60	X	X	X	X

protocole proMACE-CYTABOM

Médicaments	Doses (mg/m ²)	Jours de traitement			
		J 1	J 8	J 14	J 29
Etoposide	120	X			X
Cyclophosphamide	650	X			X
Adriamycine	25	X			X
Prednisone	60	X	X	X	X
Cytarabine	300		X		
Bléomycine	5		X		
Vincristine	1,4		X		
Methotrexate	120		X		

Troisième génération :

protocole MACOP-B

Médicaments	Doses	Jours de traitement											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Méthotrexate	400 mg/m ²		X				X				X		
Adriamycine	50 mg/m ²	X		X		X		X		X		X	
Cyclophosphamide	350 mg/m ²	X		X		X		X		X		X	
Vincristine	1,4 mg/m ²		X		X		X		X		X		X
Bléomycine	10 mg/m ²				X					X			X
Prednisone	75 mg	X								X			
Co-trimoxazole	1 000 mg	X								X			
Ketoconazole	200 mg	X								X			

protocole ACBVP

Médicaments	Doses (mg/m ²)	Jours de traitement				
		J 1	J 2	J 3	J 4	J 5
Adriblastine	75	X				
Cyclophosphamide	1 200	X				
Vindésine	2	X				X
Bléomycine	10	X				X
Prednisone	60	X	X	X	X	X

Malheureusement, les études comparant le CHOP à ces protocoles révèlent que ce premier est équivalent en terme de réponse complète, de survie sans maladie et de survie globale et de plus moins toxique et moins coûteux.

Les indications

Les indications de la chimiothérapie sont fondées sur les facteurs pronostiques.

- patient de moins de 60 ans :

stade I ou II

ces patients relèvent du protocole CHOP ou CHVmP-VB dont il faut administrer six cycles s'il n'y a pas de radiothérapie de clôture et quatre cycles s'il y a radiothérapie de clôture.

Stade III ou IV

Il est illicite dans l'état actuel des connaissances de prescrire autre chose qu'un protocole de type CHOP six à huit cycles toutes les trois semaines. Ces patients peuvent bénéficier de protocoles plus agressifs dans le cadre d'essais contrôlés.

- patient de plus de 60 ans

A chaque fois que cela est possible, il convient d'utiliser un protocole CHOP éventuellement à doses réduites.

Radiothérapie

Elle n'a pas de place curatrice dans ce groupe. Les doses sont généralement de 40 grays mais peuvent être réduites en situation adjuvante ou augmentées dans les LNH osseux ou cérébraux. Le fractionnement de 1,8 à 2 grays cinq fois par semaine peut permettre de diminuer les toxicités précoces et tardives.

2.3 Cas particuliers

Le lymphome de type Burkitt

Ce LNH expose au syndrome de lyse et nécessite une hyperhydratation alcaline, l'administration d'hypouricémiant, voire d'hémodialyse avec une chimiothérapie prudente et progressive. Le traitement peut être réduit à six mois ou moins.

Les rechutes

La rechute après rémission complète survient dans 40% des cas, tous groupes pronostiques confondus. L'élément pronostique majeur de cette rechute est la durée de la réponse complète préalable. Chez les patients les plus jeunes et en meilleure condition, il convient de faire une chimiothérapie de rattrapage différente de celle précédemment employée ou en cas de chimiosensibilité persistante de faire une intensification de clôture. Actuellement aucun protocole n'a fait la preuve de sa supériorité. Chez les autres patients, des traitements palliatifs restent la seule alternative.

Le lymphome de MALT

La responsabilité de l'hélicobacter pylori étant fortement suspectée, il convient de prescrire le traitement de cette bactérie, à savoir : *Amoxicilline* 750 mg trois fois par jour, *Clarythromycine* 500 mg trois fois par jours et *Oméprazole* 40 mg/j pendant 14 jours.

Le traitement, en cas d'échec, est en général limité à la chirurgie, la place de la chimiothérapie ou de la radiothérapie est encore mal définie.

3 Traitement des LNH chez les patients infectés par le VIH

Dans un premier temps, les LNH chez les patients infectés par le VIH étaient traités comme les LNH de haut grade non liés à l'infection par le VIH. Malheureusement, ces traitements se sont heurtés à une mauvaise tolérance clinique et hématologique et à la fréquence des infections opportunistes. En effet, les chimiothérapies sont plus toxiques en raison des altérations médullaires propres à l'infection VIH et d'autre part, la neutropénie chimio-induite s'ajoute au déficit de l'immunité cellulaire avec donc une susceptibilité accrue aux infections bactériennes mais aussi virales et protozoaires. Le taux de rémission complète est resté inférieur à 50 % avec une médiane de survie de 5 à 6 mois.

Il a été réalisé par la suite deux études visant à définir la conduite à tenir pour les LNH des patients infectés par le VIH.

La première portait sur un traitement par polychimiothérapie à dose réduite de type M-BACOP à doses faibles associant une prophylaxie neuroméningée et un traitement anti-rétroviral par Rétrovir®. Malgré un taux de rémission complète à 38 % et une médiane de survie de 6 mois, elle a montré une survie prolongée (> 2 ans) chez certains patients. (34)

La deuxième étude portait sur une polychimiothérapie comportant de fortes doses de doxorubicine (Adriblastine®) et de cyclophosphamide chez des patients sélectionnés sur l'absence d'infection opportuniste évolutive. Elle a mis en évidence un taux de rémission complète de 63 % avec une médiane de survie de 9 mois mais surtout une survie de 26 % à deux ans. Elle permet de conclure qu'une chimiothérapie intensive est possible chez des malades sélectionnés (23)

Malheureusement, les traitements se heurtent toujours à la mauvaise tolérance hématologique. Mais un essai n'a pas pu mettre en évidence de différence significative des taux de survie et des médianes de survie entre la chimiothérapie de type M-BACOP à des doses conventionnelles associée au GM CSF et une chimiothérapie de type M-BACOP à dose réduite sans GM CSF.

Suite à une étude française, il a été conclu qu'il était possible d'obtenir un taux de rémission complète proche de celui observé chez les patients non infectés par le VIH de même qu'une survie prolongée en utilisant une chimiothérapie intensive associée au G CSF chez des patients sélectionnés sur le taux de CD4. (42) Les patients immunodéprimés peuvent recevoir une chimiothérapie palliative permettant d'améliorer les signes généraux et les douleurs. La chirurgie et la radiothérapie hyperfractionnée peuvent améliorer la qualité de survie.

Le traitement des LNH primitifs du cerveau associe des corticoïdes à forte dose et une radiothérapie encéphalique totale. Il a été proposé de compléter ce traitement par une chimiothérapie intra thécal par un cathéter intra-ventriculaire relié à un réservoir sous cutanée.

CHAPITRE IV :

DISCUSSION

Les LNH sont de plus en plus fréquents chez les patients infectés par le VIH et sont inclus dans les critères de SIDA avéré depuis 1985.

Le SIDA :

En ce qui concerne le **mode de transmission**, il est de 100% d'origine sexuelle avec un seul cas de bisexualité, les autres cas étant des contaminations hétérosexuelles. Il faut noter que le patient bisexuel n'est pas d'origine guadeloupéenne mais américaine. La toxicomanie intra veineuse est une pratique très marginale en Guadeloupe et elle est surtout pratiquée par la population blanche. Les Antilles restent le site privilégié de la toxicomanie inhalée (Marijuana, Hachis : mouvement rasta oblige), et malheureusement maintenant du Crack

Le **diagnostic du SIDA** est très tardif et souvent fait lors du passage en SIDA avéré. Dans 61,6% des cas de notre étude, la symptomatologie du lymphome ayant nécessité un bilan complet, elle a permis de découvrir l'infection au VIH. Dans un cas, la sérologie VIH a été effectuée dans le cadre d'un bilan de condylomes. Les trois autres patients ont effectivement fait un dépistage (25%). Pour la population guadeloupéenne, un enfant est la plus grande preuve d'amour qu'une femme puisse donner à un homme même s'ils ne se connaissent que depuis un mois et même s'ils sont séparés avant la naissance de l'enfant. il n'est pas rare de rencontrer des femmes avec cinq enfants de cinq pères différents. Or, pour faire un enfant il est difficile de se protéger du SIDA..... De plus, l'ambiance des Antilles (soleil, musique) favorise une liberté sexuelle et une insouciance parfois fatale.

En ce qui concerne l'**immunodépression**, un seul cas de la série avait un taux de CD4 supérieur à $500/\text{mm}^3$ mais en contre partie la charge virale de ce patient était élevée

(=14 524 copies/ml). Parallèlement aux conclusions d'Oksenhendler (43), les lymphomes à grandes cellules dans cette étude surviennent chez des patients très immunodéprimés, pour un taux médian de CD4 de $160/\text{mm}^3$. Une seule patiente présentait une charge virale inférieure à 200 copies/ml mais un taux de CD4 égal à $68/\text{mm}^3$, elle suivait un traitement par trithérapie. Le taux moyen de charge virale des patients inclus dans l'étude était de 231 702 copies/ml.

Sur le plan du **traitement**, il faut noter que neuf patients n'ont reçu aucun traitement anti-rétroviral avant le diagnostic de LNH, ce qui explique une réplication virale importante. Deux patients avaient reçu une trithérapie et un patient, en raison de son âge (77 ans) ne prenait que du Rétrovir®.

Il a été prescrit pour tous les patients, sauf un qui a refusé le traitement, un traitement anti-rétroviral après le diagnostic de LNH. Il s'agissait dans tous les cas d'une trithérapie associant deux inhibiteurs analogues nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de protéase.

Le LNH :

Notre étude révèle une **incidence** élevée de LNH entre 1989 et 1999. Mais, cette incidence est sous estimée dans la mesure où plusieurs dossiers isolés par la base DMI 2 n'ont pu être exploités par notre étude. De plus, au centre hospitalo-universitaire de Pointe A Pitre, les biopsies stéréotaxiques cérébrales ne sont que très peu pratiquées, ce qui expliquent l'absence de lymphomes cérébraux dans cette étude car, même s'ils sont suspectés, il n'y a aucune preuve histologique. Dans ce travail, nous avons observé un sex ratio de 1 (six hommes et six femmes) d'âge moyen de 42,9 ans (de 29 à 77 ans).

Sur le plan **clinique**, seulement 41,6% des patients présentaient des signes généraux évocateurs d'un lymphome : un seul présentait une fièvre à 39°C, trois autres avaient maigri de façon significative et enfin un seul patient souffrait de sueurs nocturnes. Aucun cas ne présentait plus d'un seul signe.

Il n'a jamais été réalisé d'échelle d'activité (ECOG ou Karnofsky) pour aucun des patients.

Contrairement aux conclusions des différentes séries, les LNH des patients de cette étude ont été révélés dans seulement 50% des cas par des localisations extra-ganglionnaires. Un seul des cas présentait une localisation digestive avec une atteinte de l'intestin grêle mais aussi de l'utérus et des ovaires qui s'est ensuite étendue au foie et au pancréas. Or, dans l'étude réalisée par Oksenhendler, il s'agit de la présentation la plus fréquente. (43) Un cas souffrait d'une localisation méningée s'étant révélée par une paralysie de deux nerfs crâniens VI et VII. Deux patients présentaient des envahissements ganglionnaires secondaires.

Sur le plan **anatomo-pathologique**, 11 cas sur 12 sont des LNH de haut grade de malignité dont 61,6% sont des LNH à grandes cellules et 25% sont des LNH de type Burkitt. En revanche, selon les observations de Raphaël (47), ce sont les LNH de type Burkitt qui sont les plus fréquents.

Un cas particulier très rarement observé chez les patients infectés par le VIH apparaît dans ces dossiers : un lymphome de MALT. De plus, le taux de CD4 est de 410/mm³ or ce taux n'est pas considéré comme un facteur de risque d'apparition d'un lymphome. Au vu de ces deux constatations, on peut envisager que le VIH est étranger à l'apparition de ce lymphome.

Au cours du **bilan d'extension**, 83% des cas ont une anémie (Hb<12g/dl) mais en réalité 58,3% ont une hémoglobine inférieure à 10g/dl. Seulement deux patients présentaient une leucopénie. Une patiente avait une atteinte des trois lignées signant ainsi une insuffisance médullaire.

Le taux moyen de LDH est de 910 UI/l ce qui est élevé : 3 fois le taux normal.

33% des patients ont subi un myélogramme dont trois cas sont normaux et le dernier confirme l'insuffisance médullaire due à une prolifération maligne suspectée sur les résultats de l'hémogramme. D'ailleurs, contrairement aux autres cas, la patiente n'a pas eu de biopsie ostéo-médullaire. Toutes les biopsies ostéo-médullaires réalisées dans la série sont normales.

Quatre patients ont bénéficié d'une ponction lombaire alors que seulement une patiente présentait une réelle contre indication : un taux de plaquettes à 11 000/mm³. Deux prélèvements de LCR montraient une hyperprotéinorachie. La ponction lombaire du patient atteint d'un LNH à grandes cellules à localisation méningée mettait en évidence 15 leucocytes par mm³ dont 93% de lymphocytes.

Les examens d'imagerie ne sont pas réalisés systématiquement, mais en fonction des points d'appel. Le CHU de Pointe A Pitre ne possède pas d'appareil à résonance magnétique ce qui oblige en cas de nécessité absolue d'adresser les patients soit sur la Martinique soit sur la métropole.

Le **traitement** des LNH de type Burkitt a été réalisé dans un premier temps grâce au protocole CVP qui est, en général, réservé aux LNH indolents. Un des deux patients a bénéficié dans un deuxième temps de quatre cures d'ACBVP, ce protocole a également été utilisé pour le troisième cas mais associé à une radiothérapie de clôture. Ce dernier est

d'ailleurs le seul patient a être déclaré en rémission complète avec un recul de 12 mois depuis le diagnostic.

Deux cas de LNH à grandes cellules ont débuté un protocole CHOP mais ils n'ont reçu que deux ou trois cycles puis une radiothérapie. Or, le protocole conseille quatre cycles en cas de radiothérapie de clôture. Les deux patients sont décédés après 7 et 12 mois d'évolution. Le patient âgé de 77 ans a bien sur reçu un protocole à demi dose. Un seul cas a reçu une chimiothérapie à dose réduite associée à un facteur de croissance.

Le **devenir** de ces patients est malheureusement fatal dans 10 cas sur 12. Seulement un malade est en rémission complète avec un délai de survie de 12 mois à la date d'arrêt de l'étude. Une personne déclarée en rémission a malheureusement présenté une rechute après 7 mois d'évolution.

Le délai moyen de survie des patients de cette série est de 9 mois avec deux patients non décédés à la fin de l'étude.

CHAPITRE V :

CONCLUSION

Les LNH survenant chez des patients infectés par le VIH en Guadeloupe ne sont guère différents de ceux décrits dans la littérature.

Il s'agit de LNH de haut grade de malignité pour la plupart de type LNH à grandes cellules. Ils se révèlent à 50% par des localisations ganglionnaires et à 50% par des localisations extra-ganglionnaires.

Le point sensible est le dépistage du VIH. Ce dernier touche environ 10% de la population antillaise ce qui en fait un réel problème de santé publique. Or le dépistage n'est pas une pratique courante même pour les sujets dits à «à risque». La population reste en partie convaincue qu'il s'agit d'une maladie ne touchant que les gens de «mauvaise vie» et part conséquent cela reste un sujet tabou. Ces croyances tenaces reflètent une méconnaissance certaine du problème. Peut-être faudrait-il intensifier les séances d'information dans les collèges, les lycées, les entreprises ? Ces démarches permettraient sûrement de sensibiliser davantage les personnes concernées, donc de diagnostiquer plus tôt la maladie et donc d'effectuer une prise en charge plus tôt dans l'évolution de la maladie. Ceci améliorerait et prolongerait certainement leur survie.

Le diagnostic de LNH se heurte à des difficultés techniques en ce qui concerne l'atteinte cérébrale. En effet, celle ci demande souvent une IRM et la confirmation histologique nécessite une biopsie stéréotaxique or ces deux éléments ne sont actuellement pas réalisables au CHU de Pointe A Pitre. Il est nécessaire d'adresser ces patients aux CHU en métropole.

Avant de décider du type de traitement à mettre en place, il est indispensable de définir les facteurs pronostiques. Pour ce faire, tous les moyens sont disponibles au CHU de Pointe A Pitre : une évaluation clinique et paraclinique déterminant le stade d'Ann Arbor, l'indice de performance, le taux de LDH et pour les plus de soixante ans, le nombre de sites extranodaux. Actuellement, en absence d'hématologue ou de référent en hématologie, deux solutions semblent se détacher.

- La première est d'établir des protocoles de prise en charge limités à une ou deux polychimiothérapie avec ou sans radiothérapie. Ceci serait moins onéreux pour la pharmacie centrale de l'hôpital et pourrait être réalisé par un médecin désigné comme référent. Le traitement qui semble recommandé actuellement est une chimiothérapie intensive (CHPO ou M-BACOP) associée à des facteurs de croissance. La radiothérapie peut être utilisée comme traitement de clôture dans les stades III ou IV. La chirurgie est utile dans des cas d'atteinte disséminée pour améliorer la survie du patient.
- La deuxième solution consiste à adresser le malade à un confrère en métropole lorsque cela est possible (accord du patient, état général du malade).

En parallèle de ces traitements du LNH, il convient de débiter ou de continuer un traitement anti-rétroviral. A la date de fin de cette étude, les trithérapies comportaient deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse et un inhibiteur de la protéase. En améliorant la compliance thérapeutique (molécules plus simples d'utilisation), on peut espérer un maintien plus long dans le temps de l'immunité cellulaire.

L'avenir pourrait être riche de promesses : un vaccin contre le VIH, de nouvelles molécules dans le traitement du LNH (Ac anti Il 6 (18)).

Malheureusement, les prises en charge ne seront réellement idéales que lorsqu'elles seront accessibles à toute la planète.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 : Association des professeurs de pathologie infectieuse et tropicale (APPIT)
E. Pilly 2000 17^{ème} édition,
édition et communication, 2000, 639 pages
- 2 : Bélec L., Wingertsman L., Chrétien F., Mohamed A.S., Minarovits J., Gray F.
Séquences de l'herpès virus humain de type 8 et du virus d'Epstein-Baar dans les
lymphomes non hodgkiniens primitifs du système nerveux central axociés au SIDA.
Arch Anat. Cytol. Path., 1997 ; 45 n° 2-3 : 159-163
- 3 : Beral V., Peterman T.A., Berkelman R.L., Jaffe H.W.
Kaposi's sarcoma among persons with AIDS : a sexually transmitted infection ?
Lancet 1990 ; 335 :123-128
- 4 : Beral V., Bull D., Darby S., Weller I., Carne C., Beecham M., Jaffe H.W.
Risk of Kaposi's sarcoma and sexual practices associated with faecal contact in
homosexual or bisexual men with AIDS.
Lancet 1992 ; 339 : 632-635

- 5 : Berry I. , Gaillard J.F., Guo Z., Cordoliani Y.S., Massip P., Manelfe C., Danet B.
Lésions cérébrales du SIDA : que peut-on attendre de la scintigraphie ? La
tomoscintigraphie cérébrale au Thallium-201 : une contribution au diagnostic
différentiel des lymphomes et des lésions infectieuses.
J. Neuroradiol. 1995 ; 22 :218-228
- 6 : Bigoni B., Dolcetti R., De Lellis L., Carbone A., Boiocchi M., Cassai E., Di Luca D.
Human herpesvirus 8 is present in the lymphoid system of healthy persons and can
reactivate in the course of AIDS.
J. Infect. Dis. 1996 ; 173 : 542-549
- 7 : Brugière O., Pialoux G., Carnot F., Pol S., Fournier S., Deslandes P., Trotot P.,
Dupont B.
Lymphomes non hodgkiniens primitifs du foie chez les malades infectés par le virus
de l'immunodéficience humaine.
Gastroenterol. Clin. Biol. 1996 ; 20 : 307-311
- 8 : Cartwright R., Mac Nally R., Staines A.
The increasing incidence of non-hodgkin's lymphoma (NHL). The possible role of
sunlight.
Leukemia and lymphoma 1994 ; 14 : 387-394

- 9 : Cesarman E., Chang Y., Moore P.S., Said J.W., Knowles D.M. .
Kaposi's sarcoma associated herpesvirus-like DNA sequences in AIDS- related body-
cavity based lymphomas.
N. Engl. J. Med. 1995 ; 332 : 1186-1191
- 10 : Chan H.L., Su I.J., Kuo T.T. et al.
Cutaneous manifestations of adult T cell leukemia/lymphoma : report of three
different forms.
J. Am. Acad. Dermatol. 1985 ; 13 : 213-219
- 11 : Chang Y., Cesarman E., Pessin M.S., Lee F., Culpepper J., Knowles D.M., More P.S. .
Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's
sarcoma.
Science 1994 ; 266 :1865-1869
- 12 : Charton-Bain M.C., Le Tourneau A., Weiss L., Bruneval P., Diebold J.
Lymphomes non hodgkiniens inhabituels au cours de l'infection par le virus de
l'immunodéficience humaine : deux cas d'envahissement médullaire.
Ann. Pathol. 1997 ; 17 : 38-40

- 13 :** Cordaliani Y.S., Derosier C., Pharaboz C., Jeanbourquin D., Schill H., Cosnard G.
Primary cerebral lymphoma with AIDS-MR findings in 17 cases.
Am. J. Roentgenol ; 159 :841-847
- 14 :** Couty J.P., Ranger-Rogez S., Venot S., Denis F.
Molecular aspects of human herpes virus 8 oncogenesis.
Medecine/sciences in press N° special cancerologie octobre 1998
- 15 :** Denis F., Ranger-Rogez S., Vovor A.
Diagnostic virologique des infections dues au virus Epstein-Barr (EBV)
L'Eurobiologiste 1994, tome XXVIII, N°209 : 47-60
- 16 :** De La Blanchardière A., Lesprit P., Molina J.M., Zagdanski A.M., Hennequin C.,
Garrait V., Decazes J.M., Modai J.
Lymphome cérébral primitif au cours du SIDA : étude rétrospective de 20 patients.
La presse médicale 14 juin 1997 ; 26 n° 20 : 940-944
- 17 :** Dooms G.C., Hricack H., Crooks L.E., Higgins C.B.
Magnetic resonance imaging of the lymph-nodes : comparison with CT.
Radiology 1984 ; 153 : 719-728

18 : Emilie D., et al.

Administration of an anti-interleukin-6 monoclonal antibody to patients with acquired immunodeficiency syndrome and lymphoma : effect on lymphoma growth and on B clinical symptoms.

Blood 1994 ; 84 : 2 472-2 479

19 : Fisher R.I., Gaynor E.R., Dahlberg S., Oken M.M., Grogan T.M., Mize E.M., Glick J.H., Coltman C.A., Miller T.P.

Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-hodgkin's lymphoma.

N. Engl. J. Med. 1993 ; 328 : 1 002-1006

20 : Gao S.J., Kingsley L., Hoover D.R., Spira T.J., Rinaldo C.R., Saah A., Phair J., Detels R., Parry P., Chang Y., Moore P.S.

Seroconversion to antibodies against Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus-related latent nuclear antigens before the development of Kaposi's sarcoma.

N. Engl. J. Med. 1996 ; 335 : 233-241

- 21 :** Gao S.J., Kingsley L., Li M., Lheng W., Parravicini C., Ziegler J., Newten R., Rinaldo C.R., Saah A., Phair J., Detels R., Chang Y., Moore P.S.
KSHV antibodies among Americans, Italians and Ugandans with and without Kaposi's sarcoma.
Nature Med. 1996 ; 2 : 925-928
- 22 :** Gessain A., Mauclore P., Van Beveren M., Plancoulaine S., Ayouba A., Essame-Oyono J.L., Martin P.M., De The G.
Human herpesvirus 8 primary infection occurs during childhood in Cameroon, central Africa.
Int. J. Cancer 1999 ; 81 : 189-192
- 23 :** Gisselbrecht C., et al.
Human immunodeficiency virus-related lymphoma : treatment with intensive combination chemotherapy.
Am. J. Med. 1993 ; 95 : 188-196
- 24 :** Hanto D.W., Frizzera G., Gail-Peczalska K.J., Simmons R.L.
Epstein-Barr virus, immunodeficiency and B cell lymphoproliferation.
Transplantation 1985 ; 39 : 461-472

- 25 :** Hamilton-Dutoit S.J. Raphaël M., Audouin J., Diebold J., Lisse I., Pedersen C., Oksenhendler E., Marelle L., Pallessen G.
In situ demonstration of Epstein-barr virus small RNAs (EBER-1) in acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas. Correlation with tumor morphology and primary site.
Blood 1993 ; 82 : 619-624
- 26 :** Hoppe R.T., Kushlan P., Kaplan H.S., Saul A., Rosenberg, Brown B.W.
The treatment of advanced stage favorable histology non hodgkin's lymphoma : a preliminary report of a randomized trial comparing single agent chemotherapy, combination chemotherapy and whole body irradiation.
Blood 1981 ; 58 : 592-598
- 27 :** Isaacson P.G., Spencer J.
Malignant lymphoma of mucosa-associated-lymphoid tissue.
Histopathology 1987 ; 11 : 445-462
- 28 :** Isaacson P.G., Spencer J., Wrigth D.H.
Classifying primary gut lymphomas.
The Lancet 1988 ; 12 : 1 148-1149

- 29 :** Jarry A, Cerf-Bensussan N., Flefou J.F., Brousse N.
Le système lymphoïde du tube digestif chez l'homme.
Ann. Pathol. 1988 ; 8 :265-275
- 30 :** Jeffrey I., Cohen J.I.
Epstein-Barr virus lymphoproliferative disease associated with acquired immunodeficiency.
Medicine 1991 ; 70 : 137-160
- 31 :** Karcher D.S., Dawkins F., Garrett C.T.
Body cavity-based non Hodgkin's lymphoma (NHL) in HIV infected patients : B-cell lymphoma with unusual clinical, immunophenotypic and genotypic features.
Lab. Invest. 1992 ; 92 : 80
- 32 :** Laissy J.P., Lebtahi R., Cordoliani Y.S., Henry-Feugeas M.C., Schouman-Claeys E.
Diagnostic du lymphome cérébral primitif du SIDA : apport de l'imagerie.
J. Neuroradiol. 1995 ; 22 : 207-217
- 33 :** Lenoir G., O'Connor G., Olwency C.L.M.
Eds IARC scientific publications
Oxford Press 1985 ; 87-95

34 : Levine A.M., et al.

Low dose chemotherapy with central nervous system prophylaxis and azidothymidine maintenance in AIDS-related lymphoma : a prospective multi-institutional trial.

JAMA 266, 1991 : 84-88

35 : Liter T.A., Cullen M.H., Beard M.E.J. et al.

Comparison of combined and single agent chemotherapy in non hodgkin's lymphoma of favorable histological type.

Br. Med. J. 1978 ; 4 : 523-527

36 : Marelle L., Raphaël M., Henin D., Vazeux R., Schuller E., Piette J.C., Poisson M., Gentilini M., Hauw J.J.

Les lymphomes cérébraux du SIDA : étude clinique et corrélation clinico-pathologique.

Rev. Neurol. (Paris) 1994 ; 150 (2) : 123-132

37 : Mauch P. Leonard D., Skarina. et al.

Improved survival following combined radiation therapy and chemotherapy for unfavorable prognosis stage I-II non-hodgkin's lymphomas.

J. Clin. Oncol. 1985 ; 3 : 1 301-1 308

- 38 :** Mikol J., Costagliola D., Polivka M., Thiébaud J.B., Trotot P.
Epidemiological studies of AIDS, related cerebral lymphomas.
J. neuroradiol. 1995 ; 22 : 204-206
- 39 :** Mikol J., Polivka M., Gyuris A., Minarovits J., Morinet F.
Les lymphomes du système nerveux au cours de l'infection par le VIH.
Arch. Anat. Cytol. Path. 1997 ; 45 n° 2-3 : 164-173
- 40 :** Nador R.G., Cesarman E., Chadburn A., Dawson D.B., Ansari M.Q., Said J., Knowles D.M.
Primary effusion lymphoma : a distinct clinicopathologic entity associated with the Kaposi's sarcoma associated herpesvirus.
Blood 1996 ; 88 : 645-656
- 41 :** Nkrumah F.K., Olweny C.L.M.
Cinical features of Kurkitt's lymphoma : the africain experience.
Burkitt's lymphoma

- 42 : Oksenhendler E., et al.
Intensive chemotherapy and G-CSF for HIV-associated non-hodgkinin's lymphoma
(LNHIV-91 regimen).
In : *Xth International conference on AIDS*. Yokohama, August 1994
- 43 : Oksenhendler E., Levy Y.
Lymphomes non hodgkiniens associés à l'infection par le VIH.
Médecine thérapeutique hors série. Avril 1996 ; vol 2 : 72-84
- 44 : Oksenhendler E.
Physiopathologie des proliférations lymphoïdes de l'immunodéprimé.
Hématologie Mai-Juin 1998 ; 4 supplément au n° 3 : 46-50
- 45 : Pearce N., Bethwaite P.
Increasing incidence of non-hodgkin's lymphoma occupational an environmental
factors.
Cancer Res (suppl) 1992 ; 52 : 5496-5500

- 46 : Pluda J.M., Venzon D., Tasato G., Lietzau J., Shav L.E., Karp J.E., Broder S., Yarchoan R.
Factors wich predict for the development of non-hodgkin's lymphomas (NHL) in patients with HIV infection receiving antiretroviral therapy.
Blood 1991 ; 78 : 285 a
- 47 : Raphaël M., Eclache V., Martin A., Feuillard J.
Les lymphomes du SIDA
Médecine/sciences 1995 ; 11 : 713-722
- 48 : Rappaport H.
Non-hodgkin's lymphomas : round table discussion of histopathologic classifications.
Cancer Treat. Rep. 1997 ; 61 :1037-1042
- 49 : Rickinson A.L., Kieff E.
Epstein-Barr viurs.
In : *fields, Lippincott, Philadelphia.* 3^{ème} édition 1996 ; 2397-2446
- 50 : Rizk T., Remond J., Laham J., Fischer G.
Lymphome primitif intra-médullaire au cours du SIDA.
La presse médicale 10 décembre 1994 ; 23 n°39 : 1831

51 : Seigneurin J.M., Morand P.

Virologie moléculaire médicale.

Editions médicales internationales

52 : Solal-Celigny Ph. , Brousse N., Reyes F., Gisselbrecht C., Coiffie B.

Lymphomes non hodgkiniens.

Editions Frinon-Roche, 1991, 382 pages

53 : Vasseur M.

Les virus oncogènes : introduction à la biologie moléculaire du cancer.

Herman éditeur des sciences et des arts, 1989, 566 pages

54 : Wang D., Liebowitz D., Kieff E.

An EBV membran protein expressed in immortalized lymphocytes transforms established rodent cells.

Cell 1985 ; 43 :831-840

55 : Weiss J.W., Winter M.W., Philyky R.L., Banks P.M.

Peripheral T cell lymphomas : histologic, immunohistologic and clinical characterization.

Mayo. Clin. Proc. 1986 ; 61 : 411-417

56 : Yawetz S., Cumberland W.G., Van Der Meyden M., Martinez-Maza O.

Elevated serum levels of soluble CD23 (sCD23) precede the appearance of acquired immunodeficiency syndrome associated non-hodgkin's lymphoma.

Blood 1995 ; 85 :1843-1849

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serais reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I : Introduction.....	14
---------------------------------------	-----------

CHAPITRE II : A propos de 12 cas.....	17
--	-----------

A : MÉTHODES.....	18
--------------------------	-----------

B : PRÉSENTATION DES DOSSIERS	19
--	-----------

1 Lymphomes de type Burkitt.....	19
----------------------------------	----

<i>Cas clinique 1</i>	20
-----------------------------	----

<i>Cas clinique 2</i>	24
-----------------------------	----

<i>Cas clinique 3</i> :.....	26
------------------------------	----

<i>Au total</i> :.....	31
------------------------	----

2 LNH à grandes cellules.....	33
-------------------------------	----

<i>Cas clinique 4</i> :.....	33
------------------------------	----

<i>Cas clinique 5</i> :.....	36
------------------------------	----

<i>Cas clinique 6</i>	38
-----------------------------	----

<i>Cas clinique 7</i>	41
-----------------------------	----

<i>Cas clinique 8</i>	43
-----------------------------	----

<i>Cas clinique 9</i>	45
-----------------------------	----

<i>Cas clinique 10</i>	49
------------------------------	----

<i>Cas clinique 11</i>	52
------------------------------	----

<i>Au total</i> :.....	54
------------------------	----

3 Lymphome de MALT.....	57
-------------------------	----

<i>Cas clinique 12</i> :.....	57
-------------------------------	----

CHAPITRE III: Revue de la littérature.....	61
---	-----------

A : EPIDÉMIOLOGIE	62
--------------------------------	-----------

B : ETIOPATHOGÉNIE.....	65
--------------------------------	-----------

1 ETIOPATHOGÉNIE DANS LA POPULATION GÉNÉRALE	65
--	----

1.1 Facteurs viraux	65
1.1.1 EBV.....	65
Le virus	65
Transmission.....	71
Son diagnostic	71
les méthodes sérologiques	71
Les méthodes directes.....	73
Cas particulier des LNH associés au SIDA.....	74
1.1.2 HHV8.....	75
Présentation du virus	75
Cycle viral.....	75
Transmission.....	76
Sérologie.....	77
Lymphome primitif diffus (PEL).....	77
Lymphomes cérébraux primitifs au cours du SIDA	78
1.1.3 HTLV1.....	79
Le virus	79
Transmission.....	80
Diagnostic.....	80
1.2 Stimulation directe de la prolifération cellulaire B	81
1.3 Les cytokines	83
1.4 Facteurs exogènes	84
2 CAS PARTICULIER DES LNH ASSOCIÉS AU SIDA	85
 C : ANATOMIE PATHOLOGIQUE	 86
1 LYMPHOMES NON HODGKINIENS EN GÉNÉRAL	86
1.1 Histopathologie	86
1.1.1 Le phénotype	86
1.1.2 Polymorphisme et monomorphisme	86
1.1.3 Clonalité.....	86
1.2 Aspects morphologiques	88
2 LES LYMPIOMES ASSOCIÉS AU SIDA	89
3 LE LYMPHOME DE MALT	90

4 CLASSIFICATION.....	91
D : CLINIQUE.....	98
1 SIGNES GÉNÉRAUX	98
2 A L'EXAMEN	100
2.1 <i>Hypertrophie ganglionnaire</i>	100
2.2 <i>Atteintes viscérales</i>	100
2.3 <i>Cas particuliers</i>	102
2.3.1 Lymphome de Burkitt	102
2.3.2 Lymphome cérébral chez le sujet HIV positif.....	102
2.3.3 Lymphome de type T	103
E : EXAMENS COMPLÉMENTAIRES.....	104
1 DIAGNOSTIC POSITIF	104
2 BILAN D'EXTENSION.....	104
2.1 <i>La biologie</i>	108
2.1.1 Signes témoins de la masse tumorale.....	108
2.1.2 Le syndrome inflammatoire	108
2.2 <i>Imagerie</i>	109
2.2.1 Etage pulmonaire.....	109
2.2.2 Etage abdominal	109
2.2.3 Etage neurologique.....	109
F : FACTEURS PRONOSTIQUES.....	114
1 EN GÉNÉRAL.....	114
2 CHEZ LES PATIENTS HIV POSITIFS.....	115
G : TRAITEMENT	116
1 TRAITEMENT DU SIDA	116
1.1 <i>Les différentes molécules</i>	116
1.2 <i>Les indications</i>	119
2 TRAITEMENT DES LYMPHIOMES NON HODGKINIENS EN GÉNÉRAL	120
2.1 <i>Les LNH indolents</i>	120

2.1.1 Chimiothérapie	120
2.1.2 Radiothérapie.....	121
2.2 <i>Les LNH agressifs</i>	121
2.2.1 Chimiothérapie	121
Les différents protocoles.....	121
Les indications.....	126
2.2.2 Radiothérapie.....	127
2.3 <i>Cas particuliers</i>	127
Le lymphome de type Burkitt.....	127
Les rechutes	127
Le lymphome de MALT.....	128
3 TRAITEMENT DES LNH CHEZ LES PATIENTS INFECTÉS PAR LE VIH	128

CHAPITRE IV: Discussion..... 130

CHAPITRE V: Conclusion..... 136

BIBLIOGRAPHIE..... 139

BON A IMPRIMER N° 180.

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

MONTHEZIN Frédérique : « Lymphomes non hodgkiniens chez les patients infectés par le VIH suivis en Guadeloupe sur un période de dix ans (1989-1999)
Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine : Limoges : 2000

RESUME :

L'incidence des LNH est en perpétuelle croissance dans la population générale et encore plus chez les patients infectés par le VIH.

Une étude rétrospective réalisée en Guadeloupe sur les dix dernières années chez des patients infectés par le VIH et ayant développé un LNH a retrouvé douze cas exploitables. Trois sont des LNH de type Burkitt, huit sont des LNH à grandes cellules, et un se révèle être un lymphome de Malt.

Leur expression clinique se fait à 50% par des localisations extra-ganglionnaires et à 50% par des localisations ganglionnaires.

Cette étude confirme les données de la littérature.

MOTS CLES :

- Lymphome non hodgkinien
 - VIH
 - Guadeloupe
 - EBV
 - HTLV1
 - HHV8
-

JURY :

Président : Pr. WEINBRECK Pierre

Juges : Pr. DENIS François
Pr. MOREAU Jean Jacques
Pr. DE LUMLEY WOODYEAR Lionel