

LES SIGNES PRÉMONITOIRES DES HÉMOPATHIES MALIGNES

J. BURY⁽¹⁾, G. FILLET⁽²⁾, J. HUGUES⁽³⁾, C. NIZET⁽⁴⁾

Il faut distinguer, dans les hémopathies malignes, le groupe des hématosarcomes (hodgkiniens et non hodgkiniens) et le groupe des leucémies aiguës et chroniques.

Le groupe des lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens représente des tumeurs hémato-logiques à point de départ ganglionnaire, tandis que le groupe des leucémies aiguës représente les tumeurs liquides à point de départ médullaire.

Cependant, au sein des tumeurs du système lymphoïde, il existe des interrelations entre le point de départ ganglionnaire et le point de départ médullaire.

Une autre caractéristique des tumeurs hémato-logiques est la possibilité de passage initial par une forme chronique ou même par un état pré-tumoral, qui peuvent être considérés comme des signes prémonitoires d'une forme aiguë.

Dans cet article, nous distinguerons donc pour chacun de ces deux types de tumeurs, deux grands états de signes prémonitoires : d'une part les états prolifératifs chroniques, mode d'entrée dans une forme aiguë, et d'autre part les signes évocateurs de la forme maligne d'emblée.

LYMPHOMES HODGKINIENS ET NON HODGKINIENS

A. *Lymphomes hodgkiniens*

Dans le groupe des lymphomes hodgkiniens, contrairement aux autres tumeurs ganglionnaires, il n'y a pas à proprement parler d'état

(¹) Spécialiste adjoint des Hôpitaux, Université de Liège, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales (Pr. H. Van Cauwenberge), Secteur d'Hématologie (Pr. J. Hugues).

(²) Chargé de Cours associé, Université de Liège, Institut de Médecine (Pr. A. Nizet, H. Van Cauwenberge, P. Lefebvre, J. Hugues), Secteur d'Hématologie clinique.

(³) Professeur, Université de Liège, Institut de Médecine, Secteur d'Hématologie.

(⁴) Interniste hématologue, Liège.

prétumoral et la presque totalité des patients qui développent une maladie de Hodgkin sont en parfaite santé avant le début de la maladie. Aucun facteur racial, géographique, d'environnement, infectieux ou allergique n'est communément découvert.

L'augmentation du volume d'un ganglion superficiel est habituellement la première manifestation de la maladie.

Cependant, il faut remarquer que le site ganglionnaire initial n'est pas un effet du hasard. En effet, dans 60 à 80 % des cas, le premier ganglion envahi est un des ganglions de la région du cou; l'atteinte du côté gauche étant plus fréquente que celle du côté droit (1).

Des manifestations systémiques peuvent précéder les manifestations cliniques. Elles consistent essentiellement en des malaises aspécifiques, une diminution de la tolérance à l'exercice musculaire, une anorexie importante, une chute pondérale (10 % du poids en 6 mois à 1 an), une fièvre inexplicée, des transpirations nocturnes, ainsi que du prurit.

Du point de vue biologique, une anémie de type inflammatoire ou de type hémolytique, une hyperleucocytose avec lymphocytopenie absolue (lymphocytes inférieurs à 1.500/mm³) ainsi qu'une hyperéosinophilie peuvent être des signes révélateurs d'une maladie de Hodgkin avec manifestations systémiques mais sans apparence clinique d'atteinte ganglionnaire.

B. *Lymphomes non hodgkiniens*

Au sein des lymphomes non hodgkiniens, on distingue 3 degrés de malignité de la maladie suivant l'aspect histologique (malignité réduite, intermédiaire et élevée) (tableau I : classification de Kiel) (2). Les formes de malignité réduite, même en l'absence de traitement, peuvent représenter un mode d'entrée dans une forme plus agressive.

Ainsi, par exemple, la leucémie lymphoïde chronique (versus lymphosarcome lymphocyti-que au stade IV) dont la survie médiane au stade 0 (lymphocytose absolue supérieure à

TABLEAU I. *Classification des lymphomes non hodgkiniens*a) *Malignité réduite*

1. Lymphosarcome lymphocytaire.
2. Lymphosarcome lymphoplasmocytoïde (ou immunocytome).
3. Lymphosarcome centrocytique centroblastique nodulaire, nodulaire et diffus.

b) *Malignité intermédiaire*

1. Lymphosarcome centrocytique diffus.
2. Lymphosarcome centrocytique centroblastique diffus.

c) *Malignité élevée*

1. Lymphosarcome centroblastique.
2. Lymphosarcome lymphoblastique (de type Burkitt ou non).
3. Lymphosarcome immunoblastique.

15.000/mm³) ou au stade I (lymphocytose absolue supérieure à 15.000/mm³ avec présence de ganglions envahis) est de 8 à 10 ans (3), peut se transformer en lymphosarcome de type indifférencié (syndrome de Richter), en leucémie prolymphocytaire ou, exceptionnellement, en leucémie lymphoblastique aiguë indifférenciée.

Du point de vue subjectif, les signes précurseurs d'un lymphome non hodgkinien, quand ils sont présents, ressemblent à ceux notés dans la maladie de Hodgkin. Dans le groupe des lymphosarcomes cependant, le premier signe clinique est, dans la moitié des cas, la douleur qui est la traduction de l'augmentation de volume d'un ou de plusieurs ganglions (superficiels ou profonds). Ainsi, dans 1/4 des cas, l'augmentation de volume des ganglions rétro-péritonéaux ou mésentériques entraîne, comme premiers symptômes, des douleurs abdominales et des troubles digestifs peu spécifiques (vomissements, diarrhée, coliques).

En l'absence d'ailleurs d'autres ganglions envahis, seule la laparotomie exploratrice apporte le diagnostic histologique.

De même, une splénomégalie isolée peut être le seul signe clinique évident pendant de nombreux mois dans les formes peu prolifératives.

Du point de vue biologique, une anémie hémolytique à Coombs positif, une hypogam-

maglobulinémie, une maladie à hémagglutines froides, une inversion de formule avec une hyperlymphocytose (lymphocytes en valeur absolue supérieurs à 3.600/mm³), une gammapathie monoclonale, une augmentation de l'acide urique, ainsi qu'une augmentation des lactico-déshydrogénases (LDH) peuvent être les premiers signes révélateurs d'une prolifération lymphoïde.

Puisque les lymphosarcomes sont des maladies du système immunitaire, les signes prémonitoires peuvent également être des infections bactériennes, des infections mycotiques (candidose ou aspergillose) ainsi que des infections virales de type herpétique (herpes simplex ou zoster).

Enfin, récemment, une nouvelle entité clinique a été décrite par Lukes et Tindle (4), la lymphadénopathie angio-immunoblastique. Les signes cliniques majeurs de cet état prélymphosarcomateux sont des symptômes généraux importants, une polyadénopathie, une hépatosplénomégalie ainsi qu'occasionnellement une éruption cutanée. Ces patients ont souvent un passé immunologique. Dans le sang périphérique, on note une hypergammaglobulinémie polyclonale. Des rémissions spontanées de la maladie ont été décrites, mais la plupart des patients évoluent vers un lymphosarcome immunoblastique très agressif.

LEUCÉMIES AIGÜES

A. *Leucémie lymphoblastique aiguë (5)*

A l'opposé de la leucémie myéloblastique aiguë, la leucémie lymphoblastique aiguë est rarement précédée par des manifestations préleucémiques, et généralement, les symptômes précurseurs de la maladie, s'ils existent, ne sont présents que 2 ou 3 mois maximum avant que le diagnostic ne soit établi.

De plus, contrairement à la situation connue il y a quelques années, la leucémie lymphoblastique aiguë est actuellement souvent diagnostiquée avant les signes et les symptômes qui en compliquent l'évolution.

Les signes généraux (malaises, fatigue, chute pondérale, pâleur, tendance aux saignements, transpirations) peuvent être les signes prémonitoires de l'affection.

Du point de vue clinique, l'augmentation de volume d'un ganglion, une splénomégalie iso-

lée ou une hépato-splénomégalie peuvent être révélatrices, de même que les douleurs osseuses spontanées ou à la percussion. L'apparition d'une paralysie isolée d'un nerf crânien, ou de signes d'hypertension intracrânienne chez un enfant (nausées, vomissements, bradycardie, céphalées), ou d'une tumeur testiculaire, peut être le premier signe d'une infiltration cérébro-méningée ou testiculaire alors que la maladie n'est pas encore diagnostiquée.

Du point de vue biologique, la pancytopenie périphérique discrète accompagnée d'une augmentation de l'acide urique et des LDH constituent une triade qui doit nous obliger à exclure un état prolifératif médullaire à son début.

B. Leucémie myéloïde aiguë

C'est certainement dans le cadre de la leucémie myéloblastique aiguë que les signes prémonitoires sont le plus riches. Les différents syndromes myéloprolifératifs se terminant en leucémie myéloïde aiguë sont repris dans le tableau II (6).

TABLEAU II. *Les syndromes myéloprolifératifs*

Leucémie myéloïde chronique.
Polyglobulie vraie (maladie de Vaquez).
Splénomégalie myéloïde avec ou sans myélosclérose.
Thrombocytémie essentielle.
Anémie réfractaire sidéroblastique ou non sidéroblastique.
Hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Une leucémie myéloïde chronique, une polyglobulie essentielle (maladie de Vaquez) très proliférative, ou une splénomégalie myéloïde sont considérées d'emblée comme des syndromes myéloprolifératifs à part entière pouvant à plus ou moins brève échéance évoluer en leucémie myéloïde aiguë. C'est moins évident pour des maladies comme l'anémie sidéroblastique idiopathique, l'anémie réfractaire, la polyglobulie primitive peu proliférative, la thrombocytémie essentielle ainsi que l'hémoglobinurie paroxystique nocturne.

Le caractère prolifératif incipiens de ces différents affections peut être révélé par des analyses biologiques, comme, par exemple, l'élévation du taux de vitamine B12 et des

phosphatases alcalines leucocytaires dans la polyglobulie essentielle, la chute des phosphatases alcalines leucocytaires dans la thrombocytémie essentielle et l'hémoglobinurie paroxystique nocturne, la présence d'une augmentation de l'hémoglobine fœtale dans l'anémie sidéroblastique et réfractaire, mais surtout la présence d'une anomalie chromosomique découverte au niveau des cellules hématopoïétiques en division (7, 8) ou encore la mise en évidence d'un syndrome hémorragique induit par des altérations fonctionnelles plaquettaires (9).

Ce qui est communément appelé le syndrome préleucémique est presque exclusivement reconnu dans le groupe des leucémies myéloïdes aiguës (10). Ce syndrome doit être distingué de la leucémie myéloïde paucimyéloblastique, ainsi que des syndromes myéloprolifératifs définis ci-dessus. Il rassemble diverses anomalies hématologiques qui précèdent le développement d'une leucémie myéloïde aiguë.

Les symptômes subjectifs sont tout à fait aspécifiques (faiblesse attribuée à l'anémie, perte de poids, syndrome hémorragique et sensibilité aux infections). Du point de vue clinique, la splénomégalie est rare, et quand elle est présente, elle est discrète (moins de 20 % des cas). Les adénopathies superficielles et l'hépatomégalie sont habituellement absentes.

Du point de vue biologique, les anomalies sont une anémie, une thrombocytopenie ou une neutropénie. Elles peuvent être isolées ou associées dans une pancytopenie périphérique discrète. L'examen du frottis est très important, car dans pratiquement tous les cas, il existe des altérations des hématies circulantes de type anisocytose, poikilocytose et surtout macrocytose. La présence de globules rouges nucléés, d'une cellule blastique, ou d'anomalies nucléaires des neutrophiles (anomalie de Pelger-Huët) dans le sang périphérique est également un excellent signe avant-coureur.

Si certains de ces signes dans le sang périphérique rappellent des caractères mégalo-blastiques, il faut noter que l'hypersegmentation des polynucléaires qui se voit dans l'anémie mégalo-blastique ne se trouve pratiquement jamais dans l'état préleucémique. La ponction médullaire, ne montrant que de petites anomalies, n'est pas fort spécifique. Le caractère préleucémique peut être prouvé dans 50 % des cas par

une anomalie caryotypique médullaire. L'anomalie le plus communément observée touche le groupe chromosomique C.

CONCLUSIONS ET RÉSUMÉ

Les lymphomes (hodgkiniens ou non hodgkiniens) se manifestent habituellement d'emblée, soit par des signes subjectifs ou cliniques généraux, soit par l'apparition d'une adénopathie pathologique. Des signes biologiques tels que l'anémie, la lymphopénie, la lymphocytose, la thrombopénie, l'hypogammaglobulinémie, l'augmentation des LDH peuvent en être les premiers signes révélateurs.

La leucémie lymphoblastique aiguë, en raison de son évolution rapide, a peu de signes prémonitoires.

La leucémie myéloblastique aiguë peut être l'aboutissement d'un syndrome myéloprolifératif chronique ou d'un état préleucémique, entité clinique relativement bien définie.

BIBLIOGRAPHIE

1. ULTMANN, J. E., CUNNINGHAM, J. K., GELHORN, A. — The clinical picture of Hodgkin's disease. *Cancer Res.*, 1966, **26**, 1047-1056.
2. LENNERT, K. — Classification of non-Hodgkin's lymphomas, in *Malignant lymphomas, other than Hodgkin's disease*, LENNERT, K., MOHRI, N., STEIN, H., KAISERLING, E., MULLER-HERMELINK, H. K., Ed. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1978, 83-110.
3. PHILLIPS, E. A., KEMPIN, S., PASSE, S., MIKE, V., CLARKSON, B. — Prognostic factors in chronic lymphocytic leukemia and their implications for therapy. *Clin. Haemat.*, 1977, **6**, n° 1, 203-222.
4. LUKES, R. J., TINDLE, B. H. — Immunoblastic lymphadenopathy. A hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease. *New Engl. J. Med.*, 1975, **292**, 1-12.
5. HENDERSON, E. S. — Acute lymphoblastic leukemia, in *Hematology*, WILLIAMS, W. J., BEUTLER, E., ERSLEV, A. J., RUNDLES, R. W., Ed. 2^d edition. Mc Graw-Hill, New York, 1977, 992-1002.
6. GUNZ, F., BAIKIE, A. — Clinical and laboratory features of the myeloproliferative disorders, in *Leukemia*, GUNZ, F., BAIKIE, A. G., Ed. Grune and Stratton, Inc., New York, 1974, 377-430.
7. SOKAL, G., MICHAUX, J. L., VANDENBERGHE, H. — The karyotype in refractory anaemia and preleukaemia. *Clin. Haematol.*, 1980, **9**, n° 1, 129-139.
8. LAWLER, S. D. — Cytogenetic studies in Philadelphia chromosome negative myeloproliferative disorders, particularly polycythaemia Rubra Vera. *Clin. Haematol.*, 1980, **9**, n° 1, 159-174.
9. OKUMA, M., UCHIMO, H. — Altered arachidonate metabolism by platelets in patients with myeloproliferative disorders. *Blood*, 1979, **54**, 1258-1271.
10. GOLDSTONE, A. H., CAWLEY, J. C., HAYHOE, J. F. G. — *Leukaemias, lymphomas and allied disorders*. W. B. Saunders Company, Ld, London, 1976, 92-102.

**

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au D^r J. Bury, Institut de Médecine, Département de Clinique et de Pathologie médicales, Hôpital de Bavière, 4020 Liège.