

# PROLIFERATIONS LYMPHOÏDES et INFECTION VIH

Réunion du 28 octobre 2004 - Pr Eric OKSENHENDLER (hôpital Saint-Louis - Paris)

## EPIDEMIOLOGIE

### 1) Quelle est l'incidence des lymphomes depuis l'arrivée des traitements antirétroviraux ?

#### Cohorte EuroSIDA

n = 26764

- . Avant trithérapie : 12,9/1000 pts/année
- . < 12 mois de trithérapie : 8,8 pts/année
- . > 24 mois de trithérapie : 4,4 pts/année

- 
- . Répondeurs (CD4 +50 et ARN < 500) : 2,4
  - . Non-répondeurs : 9,9

- 
- . CD4 < 50 : 20
  - . CD4 > 350 : 1

→ sous trithérapie, une diminution nette des infections opportunistes et des maladies de Kaposi a été observée. La baisse des lymphomes a certainement été réelle mais ils restent un problème important même chez les patients à contrôle immuno-virologique satisfaisant

→ la protection vis-à-vis du risque de lymphome ne s'acquiert pas immédiatement : les patients vont garder un risque permanent et surtout dans les 2 ans après le début d'une trithérapie efficace.

→ le risque devient extrêmement faible lorsque la réponse immunitaire est bonne

→ le risque est 20 fois supérieur chez les patients ayant une mauvaise réponse immunitaire (CD4 < 50) par rapport à ceux pour lesquels une bonne réponse (CD4 > 350) a été obtenue.

### 2) Pourquoi certains patients développent-ils un LMNH malgré une bonne reconstitution immunitaire ?

#### Etude CASCADE

Patients dont on connaît la date de séroconversion

n = 7103 (129 LMNH)

MdH et lymphomes cérébraux non comptabilisés

#### RR pré-97

- . 97-98 : 0,66
- . 99-2002 : 0,25

#### RR CD4 > 350

- . 200-349 : 1,93
- . 100-199 : 1,44
- . < 100 : 11,18

→ plus l'exposition au traitement ARV est longue, plus le risque diminue

→ le taux de CD4 est une valeur prédictive forte : le risque est 5 fois supérieur lorsque les CD4 sont < 100

→ le meilleur facteur prédictif immunologique de survenue d'un lymphome est le taux de CD4 à un moment donné. Par ailleurs, il n'est pas exclu que le non-contrôle de la réplication virale (notamment par stimulation immunitaire B) puisse jouer un rôle.

### 3) Quelle est la place des lymphomes dans la morbi-mortalité du VIH ?

#### Enquête Mortalité 2000

184 centres - 965 décès

SIDA : 456 (47 %) → LMNH (105)

Cancers : 103 (11 %) → MdH (12)

VHC : 8 %

VHB : 3 %

Atteintes cardio-vasculaires : 7 %

Suicide + overdose : 6 %

Iatrogénie : 2 %

→ en 2000, le principal facteur de mortalité du VIH était représenté par les tumeurs et parmi elles les lymphomes constituent le problème majeur

→ on note également une incidence importante de maladies de Hodgkin, incidence probablement en augmentation

→ il existe un nombre croissant de patients qui développent un lymphome malgré une correction du déficit immunitaire et ceci plusieurs années après l'introduction du HAART.

## TRAITEMENT

### 1) Quelle est l'évolution des stratégies thérapeutiques ?

#### Avant HAART

- . 50 % des patients : chimiothérapie intensive
- . 25 % : chimiothérapie standard (CHOP,...)
- . 20 % : chimiothérapie faible

→ rémissions complètes = 52 %

#### Après HAART

- . majorité des patients : chimiothérapie intensive
- . au minimum : chimiothérapie standard (CHOP +/- rituximab)

→ rémissions complètes = 70 %

→ à l'heure actuelle, le taux de rémissions complètes chez le VIH+ est proche de celui de la population générale  
→ la chimiothérapie intensive est cruciale au moins pendant les 3 premiers mois de l'induction  
→ en règle générale, les traitements ARV doivent être maintenus car ils améliorent la survie  
→ l'adjonction de rituximab (anti-CD 20, MABTHERA) n'a probablement d'intérêt que dans des indications précises : le rapport bénéfice/risque est aujourd'hui mal défini (nombre important de complications infectieuses survenues sous ce traitement)

### 2) Cas particuliers

#### • Lymphome primitif cérébral

- . rare aujourd'hui
- . survient sur un déficit immunitaire sévère
- . association à l'EBV = 90 %

#### Traitement :

- . HAART +++
- . corticothérapie à fortes doses
- . mono-chimiothérapie (méthotrexate, aracytine)
- . poly-chimiothérapie (CHOP-méthotrexate)
- . radiothérapie (place secondaire aujourd'hui)

#### • LAL3 - Burkitt

- . 2 formes :
  - forme tumorale (abdominale ou ganglionnaire)
  - forme leucémique (atteinte médullaire massive)
- . atteinte médullaire et neurologique
- . souvent peu immunodéprimés

#### Urgence diagnostique et thérapeutique

- . chimiothérapie intensive
- . survie à 2 ans = 51 %

#### • Maladie de HODGKIN

- . VIH+ : traduction clinique ≠ population générale
  - parfois, aucune atteinte ganglionnaire décelable
  - diagnostic porté sur l'état de la moelle et du foie
- . incidence accrue : x 5 ou 10
- . association à l'EBV = 100 % (≠ pop. gén. = 50 %)
- . mortalité encore ++ pendant les 2 premières années

#### Traitement

- . ABVD et MOPP-ABV décevants
- . chimiothérapie intensive
- . intensification thérapeutique
- . autogreffe

## MALADIE DE CASTLEMAN MULTICENTRIQUE

#### Clinique

Fièvre, adénopathies, hépato-splénomégalie, symptômes respiratoires (nez bouché, toux, dyspnée), œdème, xérostomie, obubilation, maladie de Kaposi  
→ importance des œdèmes par rapport à l'hypoalbuminémie  
→ présentation fréquente comme une pneumopathie grave avec sepsis ou Kaposi fébrile

#### 2 éléments orientent le diagnostic :

- 2/3 des patients ont un Kaposi
- charge virale HHV8 +

#### Pronostic

- rémission spontanée transitoire possible
- principal risque évolutif : lymphome HHV8+

#### Biologie

Cytopénie, ↑ CRP, γ glob > 20 g/l, albumine > 30 g/l, cholestase (ictérique ou non), ↓ TP, test de Coombs +, parfois hémophagocytose  
Infiltration plasmocytaire des ganglions, aspect en bulbe d'oignon caractéristique

#### Traitement

- . Etoposide (VP 16) +++  
100-150 mg/m<sup>2</sup> IV pendant 2 semaines  
→ > 85 % de réponses, très rapides (48 h)
- . Si une régression rapide est obtenue, on poursuit l'étoposide à 100-120 mg/m<sup>2</sup> par semaine per os