



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

DOUBLE



158959

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2002

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 20.

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

Thierry LEROY

le 22 avril 2002

**LA RUPTURE SPONTANEE DE LA RATE
DANS LES LYMPHOMES DU MANTEAU**

A propos de deux observations

Examineurs de la thèse:

M. Pierre LEDERLIN	Professeur	Président
M. Thierry CONROY	Professeur	} Juges
M. Eric LABOUYRIE	Professeur	
M. Pierre FEUGIER	Docteur en Médecine	

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 209463 2



UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2002

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Générale

Par

Thierry LEROY

le 22 avril 2002

**LA RUPTURE SPONTANEE DE LA RATE
DANS LES LYMPHOMES DU MANTEAU**

A propos de deux observations

Examineurs de la thèse:

M. Pierre LEDERLIN	Professeur		Président
M. Thierry CONROY	Professeur	}	
M. Eric LABOUYRIE	Professeur	}	Juges
M. Pierre FEUGIER	Docteur en Médecine	}	

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

Mr le Professeur Henry COUDANE

Mr le Professeur Bruno LEHEUP

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOFFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3^{ème} sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Guy PETIET

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS

Professeur Hervé BOUAZIZ

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Gérard FIEVE

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

-

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Paul VERT – Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Professeur Hubert GERARD

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27^{ème} section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK

Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION

Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19^{ème} section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32^{ème} section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE

Madame Nadine MUSSE

68^{ème} section : BIOLOGIE DES ORGANISMES

Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Alain AUBREGE

Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

✓

Monsieur le Professeur PIERRE LEDERLIN

Professeur de Médecine Interne

Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en acceptant
de présider cette thèse et vous exprimons notre reconnaissance.

A MES JUGES

Monsieur le Professeur Thierry CONROY

Professeur de Cancérologie

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse et nous vous en remercions.

Monsieur le Professeur Eric LABOUYRIE

Professeur d'Anatomie et Cytologie Pathologiques

Vous avez fort aimablement accepté de faire partie de notre jury de thèse et nous vous en remercions.

Monsieur le Docteur Pierre FEUGIER

Vous nous faites l'honneur d'accepter de juger cette thèse

Nous vous remercions infiniment pour votre aide.

Je dédie cette thèse

A MES PARENTS, POUR LEUR SOUTIEN ET LEUR
DISPONIBILITE, AVEC TOUTE MA RECONNAISSANCE.

A MES FRERES ET SOEURS JACQUELINE, GERARD, MICHEL,
YVES ET PASCAL.

A MA FAMILLE.

A MES AMIS.

Avec toute mon affection.

SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

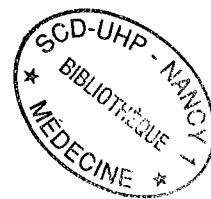


TABLE DES MATIERES

Abréviations.....	14
I. INTRODUCTION.....	15
II. PRESENTATION DE DEUX CAS PERSONNELS.....	16
III. REVUE DE LA LITTERATURE A PROPOS DE HUIT CAS.....	20
IV. RESULTATS.....	26
IV. 1. Circonstances de découverte du lymphome à cellules du manteau.....	26
IV. 2. Signes cliniques de la rupture spontanée de la rate.....	26
IV. 3. Données paracliniques.....	26
IV. 3. 1. Diagnostic de la rupture spontanée de la rate.....	26
IV. 3. 2. Anatomie pathologique de la rate.....	26
IV. 4. Données pronostiques.....	27
V. LYMPHOME A CELLULES DU MANTEAU : RAPPEL.....	31
V. 1. Historique.....	31
V. 2. Epidémiologie.....	33
V. 3. Diagnostic.....	34
V. 3. 1. Histologique.....	34
V. 3. 2. Immunophénotypique et diagnostic différentiel	34
V. 3. 3. Génotypique.....	35
V. 4. Localisations extraganglionnaires.....	35
V. 5. Pronostic.....	35
V. 6. Traitement.....	35
VI. RUPTURE SPONTANEE DE LA RATE : RAPPEL.....	36
VI. 1. Historique.....	36
VI. 2. Epidémiologie.....	36



VI. 3. Diagnostic positif.....	36
VI. 4. Diagnostic différentiel.....	37
VI. 5. Etiologies.....	37
VII. DISCUSSION A PROPOS DES CAS ETUDIES.....	38
VII. 1. Lymphome à cellules du manteau : cas particuliers.....	38
VII. 1. 1. Etat précancéreux.....	38
VII. 1. 2. Cytologie.....	39
VII. 1. 2. 1. Variante blastoïde.....	39
VII. 1. 2. 2. Leucémie à cellules du manteau blastiques.....	39
VII. 1. 3. Immunophénotype.....	40
VII. 1. 4. Localisations extraganglionnaires.....	40
VII. 2. Physiopathologie de la rupture splénique.....	40
VII. 2. 1. Rupture splénique en deux temps.....	40
VII. 2. 2. Facteurs favorisants.....	41
VII. 2. 2. 1. Héparinothérapie.....	41
VII. 2. 2. 2. Chimiothérapie.....	41
VII. 2. 2. 3. Immunothérapie.....	42
VII. 2. 2. 4. Forme leucémique.....	42
VII. 2. 2. 5. Splénomégalie.....	42
VII. 2. 2. 6. Traumatismes physiologiques.....	42
VII. 2. 3. Mécanismes de la rupture splénique.....	43
VII. 3. Survie.....	43
VIII. CONCLUSION.....	44
IX. BIBLIOGRAPHIE.....	45
ANNEXES.....	52



Abréviations

- ASAT aspartate amino-transférase
- CMV cytomégalovirus
- EBV virus d'Epstein-Barr
- ECOG* échelle d'activité de l'Eastern Cooperative Oncology
- HTLV *human T lymphotropic virus*
- IDL lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation
- ILL intermediate lymphocytic lymphoma
- IPI* index pronostique international
- LDH lactico-déshydrogénase

*voir en annexe.

I. INTRODUCTION

La rupture spontanée de la rate survient généralement sur un organe fragilisé par divers états pathologiques.

Les affections à l'origine d'une telle entité clinique sont essentiellement le paludisme, la mononucléose infectieuse, la brucellose, la tuberculose, les septicémies et les anémies hémolytiques. Les lymphomes malins non hodgkiniens sont une étiologie possible. Parmi ceux-ci Les lymphomes à cellules du manteau sont les plus fréquents.

Le lymphome à cellules du manteau est un lymphome malin non hodgkinien dont la particularité est d'avoir une présentation initiale souvent indolente et d'évoluer à court terme en une forme agressive.

Dans ce travail nous présentons deux observations personnelles de rupture spontanée de la rate liée au lymphome à cellules du manteau.

Une seconde partie est consacrée à la revue de la littérature à propos de huit cas.

Ce travail a pour objectif de rappeler les notions relatives au lymphome à cellules du manteau et à la rupture spontanée de la rate. Puis nous tenterons de mettre en évidence les particularités de cette hémopathie, la physiopathologie de la rupture splénique et les éventuelles conséquences pronostiques des cas étudiés.

II. PRESENTATION DE DEUX CAS PERSONNELS

II. 1. Premier cas:

Monsieur B., âgé de 53 ans sans antécédent hormis un état anxiodépressif est hospitalisé au mois d'avril 2000 pour le bilan d'une adénopathie.

Un amaigrissement, des sueurs nocturnes sans fièvre et un tableau douloureux abdominal sont retrouvés. L'examen clinique montre un syndrome tumoral avec des adénopathies axillaires gauches et le reste de l'examen est sans particularité.

La biopsie d'un ganglion axillaire montre un infiltrat lymphomateux diffus, nodulaire formé de petites et grandes cellules avec des mitoses assez fréquentes et des cellules aux noyaux plus clairs de type centroblastique. L'immunophénotype des lymphocytes est IgM+/IgD+, CD5+, CD22+. L'étude cytogénétique n'a pas été réalisée. Le diagnostic retenu est celui de lymphome à cellules du manteau dans sa variante blastoïde.

Au mois de mai 2000 il est de nouveau hospitalisé devant la dégradation de l'état général; l'examen effectué par le médecin traitant retrouve une pâleur cutanée, une douleur abdominale intense localisée surtout à l'hypochondre gauche et une tension artérielle normale. Aux urgences de l'hôpital le tableau s'aggrave et la tension artérielle systolique et diastolique est respectivement de 80 et 50 mmHg.

Sur le plan biologique l'hémogramme montre une anémie normochrome et normocytaire à 7,6 g/dl (valeur normale : 13-18g/dl), une hyperleucocytose à 29 040/mm³ (valeur normale : 4000-10000/mm³).

Une hémorragie intrapéritonéale est suspectée; une tomодensitométrie abdominale réalisée en urgence montre un hémopéritoine, un hématome intrasplénique sur 5 cm de grand axe et une rupture splénique.

Après laparotomie l'exploration de la cavité abdominale montre des caillots sanguins dans l'hypochondre gauche, du sang dans le cul de sac de Douglas dont le volume est estimé à un litre et la rate présente une effraction capsulaire. La rate est très friable lors de la manipulation et la splénectomie retire plusieurs fragments dont l'ensemble pèse 1 335 g et mesure 20 x 20 x 5 cm.

L'examen macroscopique montre un parenchyme splénique hétérogène grumeleux en grande partie déchiqueté avec des pseudonodules beiges brunâtres de 2 à 5 mm de grand axe. On retrouve également une plage d'hématome sur 5 cm de grand axe. La capsule lorsqu'elle est préservée est lisse, de coloration hétérogène avec des zones blanchâtres et noirâtres.

L'examen microscopique est identique à celui du ganglion axillaire réalisé 15 jours auparavant; c'est un infiltrat de nature lymphoïde, diffus dont l'atteinte prédomine au niveau de la pulpe

blanche. Il s'agit donc d'un lymphome à cellules du manteau dans sa variante blastoïde d'après la REAL classification 1994 et la classification OMS 1999.

Les suites opératoires sont simples et il est admis dans le service d'hématologie pour le bilan d'extension du lymphome à cellules du manteau. Sur le plan biologique on retrouve une hyperleucocytose à $29\ 000/\text{mm}^3$ une semaine après la splénectomie et les lymphocytes sont à $4\ 060/\text{mm}^3$ (valeur normale : $1500\text{-}4000/\text{mm}^3$). La LDH est à 1050UI/l (valeur normale $160\text{-}320\text{UI/l}$). La tomodensitométrie cervico-thoraco-abdominale retrouve des adénopathies cervicales, axillaires, inguinales, coeliomésentériques, latéroaortocaves et médiastinales centimétriques. L'endoscopie digestive montre des polypes hyperplasiques au niveau du rectum et du sigmoïde, la biopsie stomacale montre un infiltrat lymphomateux dont l'immunophénotype des lymphocytes est CD20/L26+, CD5+ et CD3-. La biopsie médullaire montre un infiltrat de lymphocytes de taille moyenne à grande dont l'immunophénotype est CD20+/L26+. Le liquide céphalorachidien est normal. La biopsie hépatique montre un infiltrat de lymphocytes de taille moyenne à grande à fort rapport nucléocytoplasmique, avec des noyaux arrondis ou clivés, une chromatine hétérogène, un cytoplasme peu abondant et faiblement basophile. Il s'agit donc d'un lymphome à cellules du manteau de stade IV (voir en Annexe 1) d'après la classification d'Ann Arbor.

L'IPI (Index Pronostique International à voir en Annexe 3) est de 3 ce qui correspond à un groupe de risque FORT INTERMEDIAIRE.

Le quinze juin 2000 une chimiothérapie de type CHOP (voir en Annexe 4 pour les protocoles thérapeutiques de chimiothérapie) est introduite. Une réponse partielle avec une réduction du syndrome tumoral de 50 à 60% est obtenue à l'issue de 4 cycles de chimiothérapie;

Le bilan d'évaluation après huit cures de type CHOP montre une progression du lymphome à cellules du manteau ; on retrouve des adénopathies cervicales, axillaires, inguinales et une angine érythématopultacée liée à un infiltrat par des cellules du manteau. On retrouve également une hyperleucocytose à $15\ 600/\text{mm}^3$ et une lymphocytose à $10\ 000/\text{mm}^3$.

Une deuxième ligne de chimiothérapie de type MOPP (voir en Annexe 4) est instaurée.

La première cure de type MOPP est mal tolérée et une chimiothérapie de type IVAM (voir Annexe 4) est introduite à J₁ le 1/03/01. L'efficacité est de courte durée ; l'état du patient se dégrade et décède un mois plus tard dans un tableau septicémique.

II. 2. Deuxième cas:

Madame G., âgée de 64 ans est hospitalisée pour le bilan d'une polyadénopathie découverte au mois de décembre 1998.

Dans ses antécédents on retrouve une cholécystectomie, une hystérectomie, une éviscération, une obésité et une gammopathie monoclonale de signification indéterminée de type gamma 2 kappa 2 découverte fortuitement en 1994.

L'histoire de la maladie a commencé en décembre 1998 par la survenue de douleurs dorsolombaires irradiant à la région inguinoglutéale. Il n'y a pas de signes généraux.

L'examen clinique retrouve des adénopathies inguinales gauches et une masse d'origine ovarienne au toucher vaginal que confirme une échographie pelvienne. Une imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) met en évidence un syndrome tumoral constitué d'adénopathies lomboaortiques, pelviennes et inguinales prédominantes en volume et en nombre du côté gauche. Un lymphome est suspecté et la patiente est admise dans le service d'hématologie pour un bilan d'extension.

A l'examen clinique l'indice d'activité ECOG est zéro (voir Annexe 2). Il retrouve une adénopathie axillaire droite et gauche de 2 cm chacune, une adénopathie cervicale droite de 2 cm, un ganglion cervical gauche de 1,5 cm, une adénopathie inguinale droite de 2 cm, un ganglion inguinal droit de 1,5 cm, une adénopathie inguinale gauche de 2 cm et deux ganglions inguinaux gauches respectivement de 1 et 1,5 cm. Un oedème des membres inférieurs est présent. Une héparinothérapie prophylactique est introduite dès son admission.

Sur le plan biologique l'hémogramme montre une anémie à 8,4 g/dl (valeur normale 12-16g/dl), une thrombopénie à 77 000 /mm³ (valeur normale 150000-350000/mm³), une hyperleucocytose à 15 200/mm³ (valeur normale 4000-10000/mm³), une lymphocytose à 7 810/mm³ (valeur normale 1500-4000/mm³). Le frottis sanguin montre des lymphocytes dystrophiques et des lymphoplasmocytes à 15%. La LDH est à 1960 UI/l (valeur normale 160-320UI/l). L'ASAT est augmentée à 86UI/l (valeur normale inférieure à 30UI/l) et la créatinémie est à 19mg/l (valeur normale entre 7 et 13 mg/l). Les sérologies CMV, EBV, VIH 1 et 2, HTLV 1 et 2 (voir les abréviations au début du texte) sont négatives.

La tomодensitométrie cervico-thoraco-abdominale montre des adénopathies jugulocarotidiennes bilatérales de taille plus importante à gauche, cervicales basses à gauche, des adénopathies axillaires bilatérales, sus claviculaires gauches, médiastinales postérolatérales aortiques, un épanchement pleural, des adénopathies rétropéritonéales engainant les gros vaisseaux sur toute la hauteur jusqu'à l'axe iliaque gauche, des adénopathies inguinales bilatérales, des lésions hypodenses du foie et une splénomégalie de densité homogène à 20 cm.

Quatre jours après son admission Madame G. se retrouve en collapsus avec un tableau douloureux abdominal évocateur d'une hémorragie interne. Un traitement est rapidement introduit pour maintenir les constantes hémodynamiques.

Une tomодensitométrie abdominale est réalisée et retrouve un hémopéritoine, un hématome sous capsulaire ainsi qu'un saignement actif intraparenchymateux. L'hémogramme montre une hémoglobinémie à 9,7g/dl.

Etant donné la stabilité sur le plan hémodynamique et biologique il est décidé de retarder la splénectomie. Le lendemain elle se retrouve de nouveau en collapsus avec un tableau douloureux abdominal. L'hémogramme montre une anémie à 6,4g/dl et une thrombopénie à 55 000/mm³.

Une laparotomie est réalisée en urgence. L'exploration de la cavité abdominale évacue un hémopéritoine modéré, la rate est très grosse et sous tension occupant tout l'hypochondre et débordant la ligne médiane avec un pôle inférieur dans le flanc.

La splénectomie est réalisée; la rate de couleur rouge sombre pèse 2350g; elle présente un parenchyme hétérogène, des micronodules blanchâtres de 1 à 2 mm de diamètre, un macronodule hémorragique de 2 cm de grand axe et un hématome en regard de la capsule rompue.

L'examen microscopique montre un infiltrat de cellules lymphomateuses prédominant dans la pulpe blanche. Les lymphocytes sont de taille moyenne avec un noyau clivé, une chromatine condensée, un petit nucléole, un cytoplasme abondant, une éosinophilie faible et un index de prolifération à 80%. L'immunophénotype des lymphocytes est CD20+/L26+, CD79a+, CD5+, CD3-, DBA44-. Le caryotype n'a pas pu être réalisé en raison de la paucicellularité du prélèvement. Il s'agit donc d'un lymphome à cellules du manteau dans sa variante blastoïde d'après la REAL classification 1994 et la classification OMS 1999.

Les suites opératoires sont simples et le bilan d'extension est poursuivi. Le liquide céphalorachidien est normal et la biopsie médullaire montre un infiltrat sur le mode interstitiel modéré constitué de cellules lymphomateuses de taille moyenne de phénotype B CD20+, L26+, CD3+. Il s'agit donc d'un lymphome à cellules du manteau de stade IV (voir Annexe 1) d'après la classification d'extension d'Ann Arbor.

L'IPI(voir Annexe 3) est de 4 ce qui correspond à un groupe de risque FORT.

Une chimiothérapie de type CHOP (voir Annexe 4) est introduite. La première cure est débutée le jour J₁ le 10/03/99. A l'issue de la troisième cure elle fait une septicémie à E . Coli traitée par une antibiothérapie parentérale (Tazocilline et Oflocet).

A l'issue de la quatrième cure le bilan d'évaluation montre une réponse partielle avec une régression de la masse tumorale de 50 à 60% des localisations sus et sous diaphragmatiques.

A l'issue de la sixième cure la biopsie médullaire montre une moelle riche avec une infiltration limitée à 5-10% par des cellules lymphomateuses de phénotype B.

Du 19/08/99 au 30/08/99 elle fait de nouveau une septicémie à Staphylocoque coagulase négative traitée par une antibiothérapie parentérale(Tazocilline, Oflocet et Vancomycine).Un mois plus tard on retrouve une diplopie et un ptôsis de l'œil gauche. Le liquide céphalorachidien montre 265 cellules/mm³ dont 65% de lymphocytes et 35% de polynucléaires. La tomodensitométrie et l'IRM cérébrales ne retrouvent pas de lésion neurologique focalisée.

Une deuxième ligne de chimiothérapie de type IVAM(voir Annexe 4)est débutée le jour J₁ (26/10/99). A l'issue de trois cycles IVAM on observe une progression du syndrome tumoral périphérique et une masse tumorale dans la fosse iliaque gauche de 5 cm. Elle décèdera deux mois plus tard dans un tableau septicémique.

III. REVUE DE LA LITTERATURE A PROPOS DE HUIT CAS"

III. 1. Premier cas:

Un homme âgé de 61 ans [26] est hospitalisé pour une rupture splénique. Sur le plan biologique l'hémogramme montre une hémoglobinémie* à 9,6g/dl, une hyperleucocytose* à 28 000/mm³ dont une polynucléose neutrophile à 20 700/mm³, des polynucléaires éosinophiles à 1 120/mm³, des monocytes à 840/mm³ et une lymphocytose* à 7 000/mm³.

L'examen microscopique de la rate montre un infiltrat lymphomateux diffus, des lymphocytes de taille petite à moyenne avec des noyaux irréguliers, une chromatine modérément condensée, un cytoplasme peu abondant et un réseau de cellules folliculaires dendritiques dispersées. L'immunophénotype des lymphocytes est CD5+, CD19+, CD20+, CD22+, CD10-, CD23- et CD103-. La cycline D1 fixe fortement au niveau des noyaux et la translocation t (11; 14) (q13; q32) est présente sur le caryotype. Il s'agit donc d'un lymphome à cellules du manteau dans sa forme typique et en phase leucémique. Les suites de la splénectomie sont compliquées d'une septicémie et le patient décède dans un tableau d'insuffisance cardiorespiratoire six semaines plus tard.

III. 2. Deuxième cas:

Le lymphome à cellules du manteau est découvert chez un sujet à l'occasion d'une rupture splénique. La cytologie est une variante blastoïde. L'immunohistochimie et le caryotype ne sont pas précisés. Le bilan d'extension retrouve un stade IV d'après la classification d' Ann Arbor. Ce sujet est inclus dans une étude de Norton[27] portant sur 66 patients atteints d'un lymphome à cellules du manteau.

III. 3. Troisième cas:

Un sujet atteint d'un lymphome à cellules du manteau et réfractaire à la chimiothérapie conventionnelle est inclus dans un essai thérapeutique portant sur le Rituximab dans une étude européenne de Phase II parmi 131 patients de janvier 1997 à janvier 1998[25]. Le Rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 chimérique dont les parties variables de l'anticorps monoclonal murin anti-CD20 sont recombinées avec les parties constantes d'une Ig G humaine ce qui aboutit à un anticorps anti-CD20 chimérique. Le Rituximab est administré à la dose de 375mg/m² une fois par semaine et pendant quatre semaines.

Dès la première infusion de Rituximab des réactions d'intolérance sévères comprenant des frissons, une hyperthermie et une hypotension sont retrouvées.

" : Avertissement : les valeurs normales non précisées sont notées *

les doses de chimiothérapie non précisées sont notées #

A l'issue de l'infusion de Rituximab le patient décèdera quelques heures plus tard d'une rupture splénique confirmée à l'autopsie.

III. 4. Quatrième cas:

Un homme de 74 ans [28] est hospitalisé pour une syncope survenue dans le cadre d'une altération de l'état général.

A l'examen clinique il présente un tableau douloureux abdominal depuis vingt quatre heures et une pâleur cutanée. L'abdomen est sensible à la palpation, la tension artérielle systolique et diastolique est respectivement de 90mmHg et 50mmHg et la fréquence cardiaque est de 68 battements par minute.

Sur le plan biologique l'hémogramme montre une hémoglobémie* à 9,3g/dl, une thrombopénie* à 26 000/mm³, une hyperleucocytose* à 34 700/mm³ et une lymphocytose* à 30 536/mm³. Le frottis sanguin met en évidence une population de lymphocytes représentée par 43% de larges cellules avec une morphologie blastique, 14% de cellules de taille intermédiaire et 43% de cellules de petite taille. L'immunophénotypage en cytométrie de flux est CD19+, CD20+, CD24+, CD5+, IgM+, kappa +, CD10- et CD23 -. En cytométrie de flux les cellules blastiques représentent 30% des leucocytes soit 10 410/mm³. Il s'agit donc d'une leucémie à cellules du manteau dans sa variante blastique.

L'échographie et la tomodensitométrie abdominale confirment le diagnostic de rupture splénique. Le bilan d'extension n'est pas précisé.

La splénectomie est réalisée. La rate pèse 2 390g°, mesure 28 x 19 x 8 cm¶ et elle présente un infarctus sous capsulaire. L'examen microscopique montre un infiltrat diffus de cellules lymphomateuses de taille variable composé surtout de larges cellules avec un index de prolifération élevé. L'immunophénotypage et le caryotype ne sont pas réalisés. La cycline D1 fixe intensément au niveau des noyaux cellulaires.

Un protocole thérapeutique de type CVP (voir Annexe 4) est introduit. Au dernier bilan d'évaluation le patient est en rémission complète cinq mois après la rupture splénique.

III. 5. Cinquième cas:

Une femme âgée de 80 ans [29] est hospitalisée pour le bilan d'une cytopénie découverte au décours de la prise en charge d'un érysipèle. Dans ses antécédents on retrouve une hypothyroïdie traitée en 1992. A l'examen clinique l'indice d'activité ECOG (Annexe 2) est de un, les signes généraux sont absents et on retrouve une splénomégalie.

° : poids de la rate normale : 150 à 200g.

¶ : les mesures normales de la rate sont 10- 12 cm de longueur, 6- 8cm de largeur et 3- 4 cm d'épaisseur.

Sur le plan biologique l'hémogramme montre une anémie* à 8,8g/dl, une thrombopénie* à 62 000/mm³ et les leucocytes* sont à 6 900/mm³. La LDH est augmentée à 600UI/l (valeur normale inférieure 450UI/l).

Le diagnostic de lymphome à cellules du manteau est établi sur la base des données cytologiques et immunohistochimiques de la biopsie médullaire; elle montre un infiltrat de petits lymphocytes dont l'immunophénotype est CD19+, CD20+, kappa+ et CD5+. L'ensemble des données est évocateur d'un lymphome à cellules du manteau dans sa forme typique.

Le bilan d'extension met en évidence des adénopathies mésentériques, paraaortiques et une splénomégalie mesurant 20 cm.

Un traitement par Chlorambucil et Prednisone (voir Annexe 4)est instauré pendant un an.

Le bilan d'évaluation montre une progression de la maladie sans précision; la LDH est à 1006UI/l, l'hémogramme montre une hyperleucocytose à 50 000/mm³, la biopsie médullaire retrouve des cellules de morphologie blastique et la tomodensitométrie abdominale montre une extension du syndrome tumoral à d'autres sites ganglionnaires.

Un protocole de type CNOP (voir en Annexe 4) est débuté.

En novembre 1995 et après deux cycles de type CNOP et un cycle comprenant Vincristine, Mitoxantrone et Prednisone# la patiente se retrouve en collapsus avec un tableau douloureux abdominal. Sur le plan biologique l'hémogramme montre une anémie à 5,4g/dl et une thrombopénie à 10 000/mm³. Le tableau étant évocateur d'une hémorragie interne; l'échographie met en évidence une rupture splénique.

Une splénectomie est réalisée en urgence. La rate pèse 1 600g et mesure 25 x 15 x 7 cm. L'examen microscopique montre un infiltrat lymphomateux envahissant la pulpe rouge et blanche. L'immunophénotypage des lymphocytes est CD19+, CD20+, IgM+, IgD+, kappa+, CD5+, CD10-, CD23-, DBA44-. L'ensemble des résultats cytologiques et immunophénotypiques est évocateur d'un lymphome à cellules du manteau dans sa variante blastoïde.

Les suites opératoires sont simples. Le traitement comprenant Vincristine, Mitoxantrone et Prednisone est poursuivi. Mais le lymphome est réfractaire au traitement et la patiente décède des suites de la maladie dans un tableau septicémique.

III. 6. Sixième cas:

Un homme âgé de 51 ans [29] est hospitalisé pour le bilan d'une hyperleucocytose.

L'histoire de la maladie a commencé en décembre 1994 quand une hyperleucocytose à 18 000/mm³ est découverte à l'occasion d'un examen de routine. L'examen clinique est sans particularité.

En avril 1995 une hyperleucocytose* à 124 000/mm³ est retrouvée.

Un traitement par Chlorambucil et Prednisone (voir Annexe 4) est instauré. Mais le traitement est interrompu au bout de sept semaines en raison de l'absence de réponse.

Deux mois plus tard il est hospitalisé pour le bilan de l'hyperleucocytose. L'examen clinique montre une splénomégalie.

Sur le plan paraclinique l'hémogramme montre une hyperleucocytose à 148 000/mm³, la LDH est normale (valeur normale inférieure à 450UI/l). La tomодensitométrie montre une splénomégalie estimée à 16 cm et l'absence d'adénopathies. La biopsie médullaire montre un infiltrat de petits lymphocytes dont l'immunophénotypage est CD19+, CD20+, CD22+, kappa+, CD5+. Le caryotype met en évidence une translocation t (11; 14).Il s'agit donc d'un lymphome à cellules du manteau dans sa forme typique. Le bilan d'extension n'est pas précisé.

Un traitement par Fludarabine 25mg/m² est débuté mais l'effet est de courte durée. Des cellules de morphologie blastique sont retrouvées dans le sang et la moelle osseuse. La tomодensitométrie met en évidence des adénopathies médiastinales et mésentériques signant une progression de la maladie.

Une chimiothérapie comprenant Ifosfamide, Méthotrexate à haute dose et Dexaméthasone est introduite#.

Au décours de la première cure de chimiothérapie le patient se retrouve brutalement en collapsus avec une tension artérielle systolique à 64 mmHg.

L'hémogramme montre une anémie* à 5,6g/dl, une thrombopénie* à 79 000/mm³ et une hyperleucocytose à 53 600/mm³. L'échographie et la laparoscopie retrouvent une rupture splénique et un hémopéritoine.

Une splénectomie est réalisée. Le poids de la rate est de 2 400g et les mesures sont 27 x 20 x 9 cm. Le diagnostic de lymphome à cellules du manteau dans sa variante blastoïde est établi sur la base des données morphologiques et immunohistochimiques. Le caryotype n'a pas été réalisé.

Les suites opératoires sont simples. A l'issue de la chimiothérapie comprenant Doxorubicine# et Vincristine une fois par semaine et prednisone une fois par jour et pendant un mois le patient est en rémission partielle.

En décembre 1995 une greffe allogénique de moelle osseuse est réalisée à partir d'un donneur HLA identique. Il est constaté une rémission complète deux mois plus tard.

Quatre mois plus tard le patient est en rechute et décède en août 1996 des suites de la maladie.

III. 7. Septième cas:

Un homme âgé de 80 ans [30] est hospitalisé pour un collapsus.

L'histoire de la maladie a commencé en juillet 1997 quand surviennent un collapsus et une douleur abdominale brutale alors qu'il s'apprêtait à se lever d'une chaise.

Le tableau est évocateur d'une hémorragie interne. Une tomодensitométrie met en évidence une rupture splénique. Le seul résultat disponible est une lymphocytose à $20\,700/\text{mm}^3$ (valeur normale $800\text{-}3500/\text{mm}^3$).

Une splénectomie est réalisée en urgence. Le poids de la rate est de 1 200g.

L'examen microscopique de la rate montre un infiltrat diffus de lymphocytes de taille petite à moyenne aux noyaux clivés évocateurs d'un lymphome à cellules du manteau ou d'un lymphome à petites cellules clivées.

Le diagnostic de lymphome à cellules du manteau sera confirmé par les données histologiques, cytologiques et immunohistochimiques du sang périphérique et de la biopsie médullaire. La translocation t (11 ; 14) n'est pas retrouvée sur le caryotype. Le bilan d'extension montre des adénopathies médiastinales; les résultats des autres examens ne sont pas précisés.

Les suites opératoires sont simples.

Il est hospitalisé douze jours plus tard dans un tableau d'altération de l'état général.

L'examen clinique montre une hépatomégalie mesurant 20 cm et des adénopathies cervicales.

L'hémogramme retrouve une hyperleucocytose à $199\,000/\text{mm}^3$ [valeur normale entre $3\,500$ et $11\,000/\text{mm}^3$], une lymphocytose à $184\,000/\text{mm}^3$.

Devant la progression de la maladie une cure de type CHOP (voir Annexe 4) est instaurée.

La première cure de chimiothérapie est compliquée d'une rectorragie mal tolérée probablement liée à la lyse d'une tumeur digestive et à une coagulation intravasculaire disséminée. Les deux cures suivantes sont bien tolérées et les leucocytes sont normalisés à $4\,000/\text{mm}^3$.

Une hépatomégalie et une lymphocytose à $13\,000/\text{mm}^3$ sont retrouvées à son admission pour la quatrième cure. La tomодensitométrie abdominale confirme l'hépatomégalie et montre un syndrome tumoral localisé aux aires ganglionnaires. Quelques jours plus tard une hyperleucocytose à $137\,000/\text{mm}^3$ est retrouvée. Un traitement par Cytarabine et Prednisolone# est introduit. Il décède neuf jours plus tard dans un tableau septicémique. L'examen post mortem

mettra en évidence un syndrome tumoral étendu au foie, aux reins, aux ganglions lymphatiques, à l'intestin grêle et à une rate accessoire.

III. 8. Huitième cas:

Un homme âgé de 48 ans [31] est hospitalisé pour un syndrome douloureux abdominal. Dans ses antécédents on retrouve un diabète de type 2, une hypercholestérolémie, un tabagisme et un père décédé d'une leucémie à l'âge de 49 ans.

L'histoire de la maladie a commencé six jours auparavant par une douleur abdominale.

Il est admis dans le service de chirurgie pour des investigations. A l'examen clinique l'état général est satisfaisant, les aires ganglionnaires sont libres et une discrète défense de l'hypochondre gauche est mise en évidence.

Sur le plan biologique l'hémogramme montre une hémoglobinémie* normale à 14,5g/dl, une hyperleucocytose* à 10 500/mm³, une lymphocytose* à 5 145/mm³, une monocytose à 1 890/mm³ et une thrombopénie* à 62 000/mm³. La sérologie HIV est négative.

L'échographie abdominale montre une splénomégalie estimée à 15 x 9 cm.

Deux jours après son admission le patient se retrouve en collapsus avec un tableau douloureux abdominal aigu. L'hémoglobinémie est à 12g/dl.

Le tableau est évocateur d'une hémorragie interne et une laparoscopie est réalisée. Elle met en évidence un hémopéritoine dans la loge splénique et un saignement actif par une fissure du hile splénique.

Une splénectomie est réalisée et l'exploration de la cavité abdominale est sans particularité. La rate pèse 1 022g et mesure 27 x 16 x 8 cm.

Le diagnostic de lymphome à cellules du manteau est établi sur la base des données morphologiques et immunophénotypiques de la rate; les lymphocytes sont de taille moyenne avec des noyaux arrondis et d'abondantes figures de mitoses. L'immunophénotype des lymphocytes est CD20+, CD19+ et CD5+. Par ailleurs la recherche de bcl-2 par immunohistochimie est positive. La recherche de la translocation t (11; 14) n'a pas été réalisée. Les suites opératoires sont simples.

Un bilan d'extension est réalisé un mois plus tard. La tomодensitométrie abdominale montre des densités hépatiques, un syndrome tumoral de 5 cm de diamètre localisé à la fosse iliaque droite infiltrant partiellement le muscle psoas et engainant le paquet vasculaire iliaque. La biopsie médullaire met en évidence une infiltration par des cellules du manteau.

Une chimiothérapie de type CHOP (voir Annexe 4) est instaurée. Cinq mois après la splénectomie le patient est en rémission complète. Lors de la dernière consultation le patient serait en attente de greffe allogénique de moelle osseuse.

IV. RESULTATS

IV. 1. Circonstances de découverte du lymphome à cellules du manteau

Le lymphome à cellules du manteau est découvert à l'occasion d'une rupture spontanée de la rate dans cinq cas.

Dans les deux cas personnels les adénopathies périphériques sont révélatrices de la maladie; Dans deux cas le motif de découverte est respectivement une cytopénie et une hyperleucocytose.

IV. 2. Signes cliniques de la rupture spontanée de la rate

Dans la plupart des cas la rupture splénique se présente dans un tableau douloureux abdominal prédominant parfois dans l'hypochondre gauche. L'irradiation de la douleur à l'épaule gauche qui est spécifique de la rupture splénique (signe de Kehr) n'existe dans aucun cas. Dans un cas les effets secondaires(hypotension artérielle, fièvre et frissons) de l'infusion de Rituximab sont confondus avec les signes cliniques de la rupture splénique .

Dans tous les cas la présence d'un collapsus et d'un tableau douloureux abdominal est évocatrice d'une hémorragie interne dont l'étiologie est confirmée par les examens paracliniques(voir ci-dessous).

Dans trois cas un tableau douloureux abdominal précède la rupture splénique respectivement de 15 jours, un jour et six jours.

IV. 3. Données paracliniques:

IV. 3. 1. Diagnostic de la rupture spontanée de la rate

Le diagnostic de rupture splénique est confirmé par la tomodensitométrie abdominale dans quatre cas, l'échographie abdominale dans un cas et la laparoscopie dans deux cas. Les signes radiologiques sont une splénomégalie, une rupture splénique et un hémopéritoine.

IV. 3. 2. Anatomie pathologique de la rate

Le poids de la rate est supérieur(valeur normale 150-200g) à la normale avec une valeur médiane de 1 756g [1022-2400]. Le poids des rates dans les cas personnels est respectivement de 1 335g et 2 350g.

Dans deux cas il s'agit d'un lymphome à cellules du manteau dans sa forme

typique et dans sept cas il s'agit d'un lymphome à cellules du manteau dans sa variante blastoïde.

Dans deux cas une transformation blastoïde est retrouvée au décours de la rupture splénique.

IV. 4. Données pronostiques:

La survie médiane est de 11 mois [4-21]. La survie après splénectomie est de 6 mois [1-12]. Les lymphomes découverts à l'occasion d'une rupture splénique ont une survie plus courte dans deux cas respectivement de 1,5 et 4 mois. Les cas de rupture splénique survenant après le diagnostic du lymphome à cellules du manteau ont une survie médiane de 16 mois [10-21].

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des deux cas personnels au moment du diagnostic de rupture spontanée de rate.

Résultats	Premier cas	Deuxième cas
Age/sexe	53 ans/homme	64 ans/femme
Circonstances de découverte du Lcm	Adénopathies	Adénopathies, GMSI*
Délai entre la douleur abdominale et la rupture splénique	15 jours	Non
Signe de Kehr	Non	Non
Hypotension	Oui	Oui
Adénopathie	Oui	Oui
Splénomégalie	Oui	Oui
Leucocytose	29 000/ mm ³	15 000/mm ³
Lymphocytose	4 500 / mm ³	7 000/mm ³
Plaquettes	146 000/mm ³	55 000/mm ³
Diagnostic de rupture splénique	Scanner	Scanner
Splénectomie	Oui	Oui
Poids de la rate (g)	1335	2350
Envahissement splénique	Pulpe rouge et blanche	Pulpe rouge et blanche
Infarcissement splénique	Oui	Non
Troubles de la coagulation	Non	Thrombopénie
Architecture tissulaire	Diffuse, +/- Nodulaire	Diffuse, +/- Nodulaire
Cytologie	Variant blastoïde	Variant blastoïde
Translocation t (11 ; 14)	Non réalisée	Prélèvement paucicellulaire
Cycline D1	Non réalisée	Non réalisée
Traitement avant la rupture splénique	Non	Héparinothérapie prophylactique
Survie en mois	10	14

* : voir abréviations p 30

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et paracliniques des cas de la littérature au moment du diagnostic de rupture spontanée de rate.

Résultats	Premier cas	Deuxième cas	Troisième cas	Quatrième cas
Age / Sexe	61 ans/ homme	.*	-	74 ans / homme
Circonstances de découverte du Lcm	RSR*	RSR	Lcm* traité	RSR
Délai entre la douleur abdominale et la RSR (j)	Non	Non	-	Un jour
Signe de Kehr	-	-	-	Non
Hypotension	-	-	Oui	Oui
Adénopathie	-	-	-	Non
Splénomégalie	-	-	-	Oui
Leucocytose	28 000/mm ³	-	25 000/mm ³	34 700/mm ³
Lymphocytose	7 000/mm ³	-	-	30 536/mm ³
Plaquettes	396 000/mm ³	-	-	26 000/mm ³
Diagnostic de rupture splénique	-	-	-	Scanner
Splénectomie	Oui	-	Non(décès)	Oui
Poids de la rate(g)	-	-	-	2390
Envahissement splénique	-	-	-	Oui
Infarctus splénique	-	-	-	Oui
Troubles de la coagulation	-	-	-	Thrombopénie
Architecture tissulaire	Diffuse	-	-	Diffuse
Cytologie	Typique	Blastoïde	-	Blastoïde
Translocation t(11;14)	.*	-	-	-
Cycline D1	+	-	-	+
Traitement avant la rupture splénique	Non	-	Rituximab	Non
Survie en mois	1,5	-	-	> 5

* : voir abréviations p 30.

Suite du tableau 2 :

Résultats	Cinquième cas	Sixième cas	Septième cas	Huitième cas
Age / Sexe	80 ans / femme	51 ans/ homme	80 ans/ homme	48 ans/ homme
Circonstances de découverte du Lcm	Cytopénie	Hyperleucocytose	RSR*	RSR
Délai entre la douleur abdominale et la rupture splénique(j)	Non	Non	Non	6 Jours
Signe de Kehr	Non	Non	Non	Non
Hypotension	Oui	Oui	Oui	Oui
Adénopathie	Non	Non	Non	Non
Splénomégalie	Oui	Oui	-	Oui
Leucocytose	50 000/mm ³	53 600/mm ³	-	10 500/mm ³
Lymphocytose	-*	-	20 700/mm ³	5 145/mm ³
Plaquettes	10 000/mm ³	79 000/mm ³	-	62 000/mm ³
Diagnostic de rupture splénique	Echographie	Laparoscopie	Scanner	Laparoscopie
Splénectomie	Oui	Oui	Oui	Oui
Poids de la rate(g)	1 600	2400	1200	1 022
Envahissement splénique	Pulpe rouge et blanche	Pulpe rouge et blanche	Oui	Oui
Infarctus splénique	-	Non	Oui	Non
Troubles de la coagulation	Thrombopénie	Thrombopénie	-	Thrombopénie
Architecture tissulaire	Diffuse	Diffuse	Diffuse	-
Cytologie	Blastoïde	Blastoïde	Typique	Blastoïde
Translocation t(11 ;14)	-	+	Non	-
Cycline D1	-	-	-	-
Traitement avant la rupture splénique	CNOP*	Ifosfamide, Méthotrexate, Dexaméthasone	Non	Non
Survie en mois	18	21	4	>5

* : voir abréviations p30.

Abréviations

- : Non précisé dans la littérature
- + : La translocation t (11 ; 14) et la cyclineD1 sont retrouvées.
- Cnop (voir annexe 4)
- Lcm : lymphome à cellules du manteau
- GMSI : gammopathie monoclonale de signification indéterminée
- RSR : Rupture spontanée de la rate

V. LE LYMPHOME A CELLULES DU MANTEAU : RAPPEL

V. 1. Historique

Le lymphome à cellules du manteau est reconnu seulement depuis le début des années quatre vingt dix. Il y a trente ans Lennert appelle germinocytome [2] un lymphome malin non hodgkinien composé de petites cellules avec des noyaux de forme irrégulière et clivés sans intrication à des cellules blastiques.

En 1973 le germinocytome est rebaptisé lymphome centrocytique parmi les lymphomes de bas grade de la classification de Kiel.

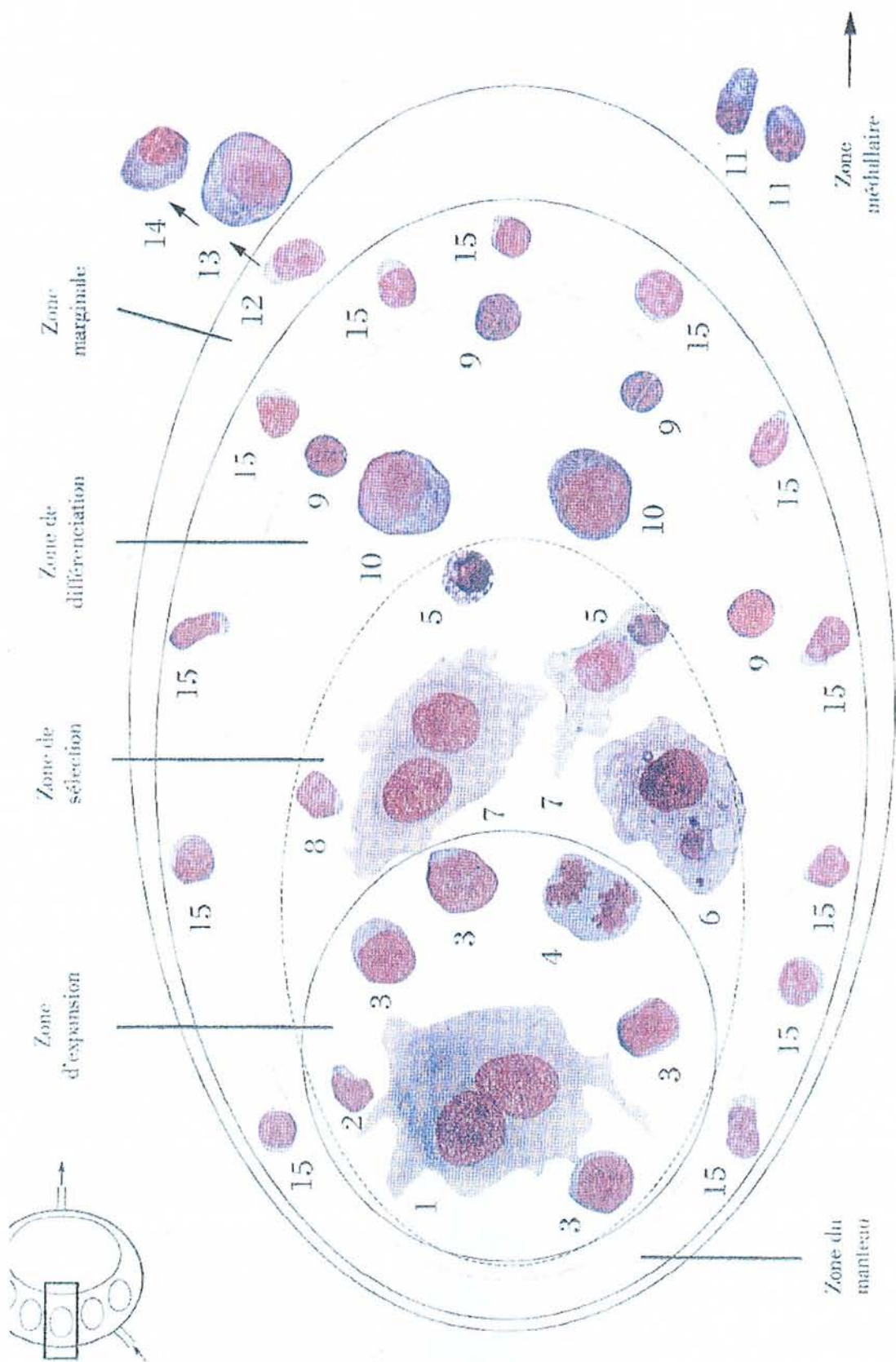
A la même période Bérard appelle lymphome de différenciation intermédiaire (IDL) ou lymphome lymphocytaire intermédiaire (ILL) un lymphome dont l'aspect morphologique se situe entre le lymphome lymphocytaire bien différencié et le lymphome lymphocytaire mal différencié de la classification de Rappaport. Un variant nodulaire du lymphome de différenciation intermédiaire (IDL) est décrit par Weisenburger et Coll. et ils l'ont appelé lymphome de la zone du manteau [12].

En 1982 le lymphome centrocytique est inclus dans la formulation de travail à usage clinique(WF) sous le nom de lymphome à petites cellules clivées parmi les lymphomes de malignité intermédiaire. Par contre le groupe de lymphome IDL, ILL et Lymphome de la Zone du Manteau n'est pas classé dans la formulation de travail à usage clinique.

En 1987 Jaffe et Coll. postulent que le lymphome de la zone du manteau est identique au lymphome centrocytique. Par ailleurs un sous groupe des lymphomes IDL, ILL et de la Zone du Manteau a une morphologie semblable au lymphome centrocytique.

En 1992 Banks et Coll. affirment que les cellules des lymphomes IDL, ILL, de la Zone du Manteau et du lymphome centrocytique sont la contrepartie non néoplasique d'un petit lymphocyte résidant normalement dans le manteau du follicule lymphoïde.

La zone du manteau du follicule lymphoïde(voir le schéma du follicule extrait de [63] page suivante)est une zone située entre le follicule lymphoïde proprement dit et la zone marginale constituée de petits lymphocytes B disposés en couronne. Pour comprendre, un bref rappel sur la différenciation des lymphocytes B dans la réponse immunitaire normale est nécessaire [10]. Les petits lymphocytes des follicules lymphoïdes primaires et de la zone du manteau des follicules secondaires sont des cellules naïves qui proviennent de la moelle osseuse migrant par le sang dans les organes lymphoïdes périphériques. Elles sont recouvertes par des immunoglobulines de surface Ig M et Ig D. Ces cellules sont responsables de la réponse immunitaire primaire puis subissent une maturation en réponse à une stimulation et une sélection antigénique qui les sauvent de l'apoptose. Ensuite elles se différencient en lymphocytes mémoires ou plasmocytes.



Shéma du follicule lymphoïde

Par conséquent les cellules du lymphome à cellules du manteau correspondent aux petits lymphocytes naïfs à un stade précoce de la maturation des lymphocytes B.

La classification de Kiel et la formulation de travail à usage clinique (WF) seront largement utilisées jusqu'au début des années 1990 (voir Annexe 5). Les limites de ces classifications sont rapidement apparues quand les données immunologiques ont démontré le caractère hétérogène et artificiel des regroupements proposés et le constat qu'avec les polychimiothérapies devenues disponibles, les taux de survie des formes à malignité élevée sont supérieurs à ceux des formes à malignité faible dans les séries disposant d'un recul suffisant.

C'est dans ce contexte qu'une nouvelle classification sera publiée en 1994 sous le dénomination REAL qui est l'abréviation de Revised European American Lymphoma.

La classification REAL consiste à ne pas retenir un seul critère mais à intégrer les données immunophénotypiques, cytogénétiques, moléculaires ainsi que certains modes de présentation clinique. Elle permet d'identifier des entités anatomocliniques et de permettre aux thérapeutes d'appliquer des traitements adaptés à des groupes relativement homogènes. Elle reprend la distinction entre les proliférations de phénotype B et T de la classification de Kiel. Elle ne reprend pas la stratification en grade de malignité des classifications de Kiel et de la formulation de travail à usage clinique (WF) mais propose des entités dont le pronostic peut être déterminé en fonction des thérapeutiques disponibles. Une étude sur 1400 cas a montré sa bonne reproductibilité histopathologique.

Dans le cas particulier du lymphome à cellules du manteau la classification REAL a permis de déterminer le pronostic médiocre de cette entité antérieurement classée parmi les lymphomes à petites cellules de faible malignité.

Les modifications de la classification REAL sont intégrées dans la nouvelle classification OMS (voir Annexe 6) ; Elle intègre l'ensemble des proliférations malignes des cellules hématopoïétiques. Elle reconnaît des entités provisoires dans la classification REAL. Elle stratifie les proliférations de phénotype B ou T/NK selon qu'elles sont issues de cellules précurseurs (lymphoblastiques) ou de cellules matures (périphériques) [18] .

V. 2. Epidémiologie

Le lymphome à cellules du manteau a un sexe ratio de 7 hommes pour une femme, l'âge médian est de 64 ans avec un intervalle compris entre 40 et 82 ans. Il est relativement fréquent puisqu'il représente 2,5 à 4 % de tous les lymphomes malins non hodgkiniens aux Etats Unis et 7 à 9% en Europe de l'ouest. Cette différence épidémiologique ne semble pas avoir d'explication.

V. 3. Diagnostic

V. 3. 1. Histologique

Dans la forme typique [9 et 60] la tumeur est composée de cellules lymphoïdes de taille petite à moyenne habituellement plus grandes que les lymphocytes normaux, une chromatine dispersée, un cytoplasme pâle et peu abondant et des nucléoles peu apparents; dans la plupart des cas les noyaux sont irréguliers ou clivés (lymphome à petites cellules clivées de la formulation de travail à usage clinique ou WF). Les immunoblastes ou les centroblastes sont rares ou absents. Quelques cas ont une ressemblance avec le lymphome lymphoblastique et sont appelés variant lymphoblastoïde ou blastoïde. De plus l'architecture est le plus souvent diffuse ou nodulaire.

V. 3. 2. Immunophénotypique et diagnostic différentiel

Le phénotype des cellules lymphomateuses est IgM+/IgD+, les chaînes légères lambda prédominantes sur les chaînes légères kappa, CD5+ , CD10-/+ , CD23-, CD43+ , CD11c- et les marqueurs de différenciation des lymphocytes B. Un réseau de cellules folliculaires dendritiques désorganisé et prédominant est présent. L'absence de CD23 est utile pour le distinguer de la leucémie lymphoïde chronique. La présence de CD5+ est utile pour le distinguer du lymphome folliculaire et de la zone marginale.

Tableau 3 : Caractéristiques immunophénotypiques et cytogénétiques dans l'établissement du diagnostic différentiel du lymphome à cellules du manteau. d'après [9].

Type de lymphome	SIg	CD5	CD10	CD23	CD43	Cytogénétique
Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire.	+	+	-	+	+	Trisomie 12
Lymphome folliculaire	+	-	+/-	-/+	-	t(14 ;18)
Lymphome de la zone marginale	+	-	-	-/+	-/+	Trisomie 3
Lymphome à cellules du manteau	+	+	-/+	-	+	t(11 ;14)
Lymphome lymphoplasmocytoïde	+	-	-	-	-/+	

Abréviations : SIg : immunoglobulines de surface
+ : positivité supérieure à 90%
+/- : positivité entre 50 et 90%
-/+ : positivité inférieure à 50%
- : positivité inférieure à 10%

V. 3. 3. Génotypique

Dans le lymphome à cellules du manteau existe une translocation entre les chromosomes 11 et 14[t(11; 14)(q13; q32)] responsable d'une hyperexpression du gène bcl-1 codant pour la cycline D1 qui est une protéine intervenant dans la régulation du cycle cellulaire et normalement réprimé dans les lymphocytes normaux.

Les méthodes cytogénétiques et de biologie moléculaire sont une aide souvent nécessaire pour établir le diagnostic de lymphome à cellules du manteau. La translocation t (11; 14) est présente dans 50 à 75% des cas et la cycline D1 est caractéristique et spécifique du lymphome à cellules du manteau dans 90% des cas [7].

V. 4. Localisations extraganglionnaires

Le lymphome à cellules du manteau est le plus souvent disséminé au moment de sa découverte. Les localisations les plus fréquentes sont les ganglions lymphatiques (90%), la rate (55%), le foie (35%), la moelle osseuse (75%), le sang périphérique (25%) et le tube digestif (15%) [1, 4, 5, 8, 11, 14,15]. Par conséquent les stades III et IV de la classification d'Ann Arbor(voir Annexe 1)sont les plus fréquents et représentent 90% des cas.

V. 5. Pronostic.

L' index pronostique international ou IPI(voir Annexe 3) a été établi en 1993 à partir de 3000 patients traités par un régime de chimiothérapie de type CHOP ; L'analyse multivariée a abouti à identifier cinq facteurs de risque regroupés dans cet index.

Les facteurs de risque permettant d'établir un Index pronostique international (IPI) sont l'âge (inférieur ou égal à 60 ans *versus* supérieur à 60 ans), un taux de LDH (inférieur ou égal à la normale *versus* supérieur à la normale), un indice d'activité ECOG (0 ou 1 *versus* 2-4), le stade (I-II *versus* III-IV) et le nombre de sites extraganglionnaires (0 ou 1 *versus* 2) (voir Annexe 2 et 3). D'autres facteurs de mauvais pronostiques sont rapportés: la splénomégalie, l'hépatomégalie, le variant blastoïde, la prolifération dans la zone du manteau et la lymphocytose sanguine [17,12]. Le taux de survie est médiocre puisqu'il est de 30% à 5 ans [18].

V. 6. Traitement:

Le lymphome à cellules du manteau est une maladie incurable et la rémission complète après traitement est de courte durée en raison des résistances acquises aux modalités thérapeutiques conventionnelles[17]. Aucun protocole thérapeutique n'a montré de supériorité sur un autre et le protocole thérapeutique comportant de l'adriamycine est le plus utilisé en France. Les autres polychimiothérapies sont des protocoles sans anthracyclines (cyp comprenant du Cyclophosphamide, Vincristine et Prednisone) et des monochimiothérapies comprenant du Chlorambucil ou du Cyclophosphamide. (Voir en Annexe 4 la description des protocoles de chimiothérapie). Des traitements tels que l'intensification suivie d'autogreffe en première ligne et les anticorps monoclonaux anti CD20 sont en cours d'évaluation.

VI. RUPTURE SPONTANEE DE LA RATE :RAPPEL

VI. 1. Historique

Orloff et Peskin [55] ont identifié quatre critères pour le diagnostic de la rupture spontanée de la rate : l'absence de contexte traumatique ou d'effort inhabituel, l'absence de lésions périspléniques évocatrices d'un traumatisme, l'absence de maladie splénique sous jacente et l'absence de lésions macroscopiques et microscopiques; plus récemment[57] des auteurs ont montré que l'absence d'élévation du titre des anticorps dirigés contre les virus constituait un critère important.

Par ailleurs la rupture sans traumatisme évident est favorisée le plus souvent par une maladie sous jacente ; pour cette raison la dénomination exacte serait rupture pathologique de la rate[52]. Cependant nous conserverons la terminologie dans le cas particulier du lymphome à cellules du manteau.

VI. 2. Epidémiologie

La rupture spontanée de la rate est un évènement rare dans les hémopathies puisque depuis la description initiale de Rokitanski en 1861[53], 157 cas sont rapportés dans la littérature [34 et 44-50]. Ils comprennent 42 lymphomes malins non hodgkiniens dont 10 lymphomes à cellules du manteau [deux cas actuels, 25-31].

Depuis 1994 dix lymphomes à cellules du manteau sont recensés contre quatre [35,38] parmi les autres lymphomes malins non hodgkiniens. Par conséquent la rupture splénique apparaît comme une complication élective du lymphome à cellules du manteau. Par ailleurs l'incidence plus élevée des ruptures spléniques est parallèle à une augmentation de la fréquence des lymphomes malins non hodgkiniens depuis une dizaine d'années[18].

Quatre cas sont retrouvés en Europe et deux cas aux Etats Unis correspondant à une distribution plus élevée du lymphome à cellules du manteau en Europe qu'aux Etats Unis. La prédominance masculine des ruptures spléniques(six hommes pour deux femmes) est en accord avec le sexe ratio homme/ femme de 7/1 dans les lymphomes à cellules du manteau.

VI. 3. Diagnostic positif

Les signes cliniques de la rupture splénique sont le résultat d'une hémorragie intra abdominale[34]. Les signes les plus fréquents sont une hypotension artérielle(54%), une tachycardie (54%), un tableau douloureux abdominal (68%), nausée et vomissement (25%), fièvre (24%) et signe de Kehr (19%) qui est une douleur irradiée à l'épaule gauche spécifique de la rupture splénique.

Quand le tableau clinique est complet le diagnostic d'une hémorragie interne est posé aisément. Une fois suspecté le diagnostic de rupture splénique est confirmé le plus souvent par la tomодensitométrie abdominale; les signes radiologiques étant un hémopéritoine et/ou une rate rompue. La tomодensitométrie abdominale est un examen sensible et spécifique pour le diagnostic d'hémopéritoine, l'estimation de son volume et l'origine du saignement [56]. L'échographie abdominale est aussi un examen sensible et spécifique au diagnostic d'hémopéritoine. La laparoscopie est d'un grand intérêt diagnostique quand la ponction aspiration retire un hémopéritoine franc. Dans les cas de forte suspicion de rupture spontanée de la rate la tomодensitométrie, l'échographie et la laparoscopie sont donc des examens nécessaires et suffisants. Dans les cas insidieux la scintigraphie splénique semble d'une très grande valeur diagnostique [34].

VI. 4. Diagnostic différentiel

Un tableau douloureux abdominal isolé n'évoque pas immédiatement une rupture spontanée de la rate.

Les principales causes [61] de douleur abdominale aiguë dans la tranche d'âge 40-80 ans sont les cholécystites, les occlusions, les pancréatites, les sigmoïdites, les ulcères gastriques, les gastrites, les péritonites, l'anévrisme aortique et la pneumopathie.

VI. 5. Etiologies

Les ruptures spléniques surviennent sur des rates pathologiques; la liste des étiologies est établie dans le tableau 4.

Tableau 4 : Affections associées à une splénomégalie

D'après Barton F. Haynes Adénopathies et Splénomégalie
HARRISSON Médecine Interne. –13 éd. Paris : Arnette Blackwell
S.A , 1995. – 2 vol, - 2489p .

Infections

Mononucléose infectieuse, Septicémie bactérienne, Endocardite bactérienne, Tuberculose, Paludisme, Leishmaniose, Trypanosomiase, SIDA, Hépatite virale, Syphilis congénitale, Abscess splénique, Histoplasmosse disséminée

Maladies de l'immunité

Polyarthrite rhumatoïde (syndrome de Felty), Lupus érythémateux disséminé, Anémie hémolytique immunologique, Lymphadénopathie angio-immunoblastique, Hypersensibilité d'origine médicamenteuse avec maladie sérique, Thrombopénie et neutropénie immunologiques.

Affections avec troubles du flux sanguin splénique

Cirrhose postnécrotique et cirrhose de Laennec, Obstruction de la

Suite du tableau 4 :

veine hépatique, Schistosomiase hépatique, Obstruction de la veine porte ou transformation du sinus caverneux, obstruction de la veine splénique , Insuffisance cardiaque congestive, Anévrisme de l'artère splénique.

Affections associées à des anomalies érythrocytaires

Sphérocytose, Drépanocytose, Ovalocytose, Thalassémie.

Affections infiltratives de la rate

Bénignes: amyloses, maladie de Gaucher, syndrome de Niemann-Pick syndrome de Hurler, maladie de Tangier, granulomatose multifocale (éosinophile) à cellules de Langerhans, hématoïèse extramédullaire hamartomes, fibromes, hémangiomes, lymphangiomes, kystes.

Malignes: leucémies, lymphomes, maladie de Hodgkin, tumeurs spléniques, primitives, angiosarcomes, métastases tumorales, syndromes myéloprolifératifs.

Autres affections

Splénomégalie idiopathique, Thyrotoxicose, Anémie par carence martiale, Sarcoïdose, Béryliose, Lymphadénite nécrosante histiocytique de Kikuchi.

VII. DISCUSSION A PROPOS DES CAS ETUDIES

VII. 1. Lymphome à cellules du manteau : cas particuliers

VII. 1. 1. Etat précancéreux

Une gammapathie monoclonale de signification indéterminée est retrouvée chez une patiente de notre série. La gammapathie monoclonale de signification indéterminée est la cause la plus fréquente des hypergammaglobulinémies monoclonales puisqu'elle représente 65% contre 15% pour le myélome. Sa signification reste imprécise mais elle est très certainement en rapport avec un déficit de l'immunité cellulaire et/ou une stimulation antigénique chronique. Ainsi elles sont plus fréquentes chez le sujet âgé(1% de la population à 60 ans, 3% à 70 ans et 10% à 80 ans)[64].

Ce type de gammapathie est susceptible de constituer un état précancéreux [22]. Elle présente aussi un haut risque de transformation maligne si la plasmocytose médullaire est supérieure à 2 %[24]. Dans le cas de notre patiente la plasmocytose médullaire est de 5%. Par conséquent il est probable que la gammapathie se sera transformée en un lymphome à cellules du manteau.

Kyle et Coll. ont étudié la transformation des gammapathies monoclonales de signification indéterminée en hémopathies malignes ; ils ont trouvé que le délai d'apparition d'une hémopathie a une valeur médiane de 8,5 à 10,5 ans [23]. Pour notre patiente le délai est de

quatre ans. La signification de cette transformation plus rapide de la gammapathie en un lymphome à cellules du manteau ne semble pas avoir d'explication.

Une gammapathie monoclonale est retrouvée dans quelques études clinicopathologiques[11, 12 et 14] sur le lymphome à cellules du manteau. Contrairement à la gammapathie monoclonale de signification indéterminée elle est découverte après le diagnostic du lymphome. La production de la gammapathie monoclonale serait liée selon Hirokawa et Coll. [21] à une production monoclonale d'immunoglobulines dirigée par des cellules T autoréactives contre les lymphocytes B pathologiques. La relation entre ces deux types de gammapathie est inconnue.

VII. 1. 2. Cytologie

VII. 1. 2. 1. Variante blastoïde :

Dans les deux cas de notre série la cytologie est une variante blastoïde.

Dans deux cas [29] l'aspect cytologique est une forme typique quand le diagnostic de lymphome à cellules du manteau est posé. L'examen microscopique de la rate au décours d'une rupture splénique survenue respectivement après 5 et 10 mois d'évolution du lymphome à cellules du manteau retrouve une cytologie blastoïde. Norton et Coll. ont constaté que le taux de transformation blastoïde est fréquent puisqu'il est de 32% lors du diagnostic de la maladie et de 70% à l'autopsie. La transformation blastoïde semble en rapport avec une hyperexpression de la cycline D1 qui est plus élevée dans le variant blastoïde et qui serait corrélée à un haut pouvoir prolifératif.

VII. 1. 2. 2. Forme leucémique

Cherie et Coll. [28] ont décrit pour la première fois une leucémie à cellules du manteau blastiques; dans le sang périphérique elles ressemblent à de très larges cellules avec une morphologie blastique présentes en grand nombre et mélangées à des cellules de taille petite à intermédiaire. La morphologie blastique est aussi retrouvée à l'examen cytologique de la rate. La cytométrie de flux a permis de confirmer l'origine des cellules blastiques comme provenant des cellules du manteau.

La leucémie à cellules du manteau blastiques est une présentation inhabituelle du lymphome à cellules du manteau à variante blastoïde [16]. Elles se présentent le plus souvent chez des hommes et à un âge médian de 70 ans; les adénopathies sont inconstantes, la leucocytose médiane est de 120 000/mm³ associées fréquemment à une thrombopénie et parfois à une neutropénie. Elle est associée à une survie globale très courte puisque sa médiane est de trois mois avec un intervalle compris entre 0,5 et 6 mois. Le diagnostic précis est facilité par la recherche de la translocation t(11; 14) ou le réarrangement du gène bcl-1.

VII. 1. 3. Immunophénotype :

Dans un cas[31] une hyperexpression de la protéine bcl-2 est retrouvée. Elle est liée à une translocation entre les chromosomes 14 et 18 t(14;18).

La t(14;18) est retrouvée le plus souvent dans le lymphome folliculaire. La démonstration d'une hyperexpression bcl-2 a un intérêt dans le diagnostic différentiel avec certaines hyperplasies folliculaires non lymphomateuses qui sont bcl-2 négatives.

Nous avons trouvé dans la littérature[4] deux lymphomes à cellules du manteau avec une translocation t(14;18) et une t(11;14). Dans le cas de notre série la présence de l'immunophénotype CD5+ a permis de différencier le lymphome à cellules du manteau du lymphome folliculaire qui est CD 5-. C'est le troisième lymphome à cellules du manteau comportant une translocation t(14;18).

VII. 1. 4. Localisations extraganglionnaires

La moelle osseuse, le sang périphérique, le tube digestif, le foie et le rein sont les localisations extraganglionnaires le plus souvent rapportées dans les cas de rupture splénique; elles sont aussi fréquentes que dans les lymphomes à cellules du manteau sans rupture splénique[8,9,11,14,15].

Une localisation particulière est celle du système nerveux central. Un ptôsis et une diplopie sont retrouvés chez un de nos patients après 9 mois d'évolution du lymphome à cellules du manteau. Les études cliniques montrent que le système nerveux central est rarement infiltré au moment du diagnostic de lymphome à cellules du manteau [17]. Il est atteint tardivement avec un délai de 4 à 65 mois après le diagnostic du lymphome à cellules du manteau [11]. Oinonen et Coll.[19] montrent que l'envahissement du système nerveux central est fréquemment associé à une phase leucémique et au variant blastoïde [19] qui étaient aussi présents chez notre patiente.

VII. 2. Physiopathologie de la rupture splénique

VII. 2. 1. Rupture splénique en deux temps

Un syndrome douloureux abdominal est retrouvé quinze jours avant la rupture splénique. Ce cas illustre une rupture typique en deux temps [54]; l'événement initial semble être la formation d'un hématome sous capsulaire[52]; l'augmentation de la pression locale par les actes physiologiques, les vomissements, etc... aggravent les lésions et font apparaître successivement un infarctus, une congestion et une nécrose localisée entraînant une distension de la capsule par l'hématome puis sa rupture. Nous rapportons deux autres cas de rupture splénique précédée d'un syndrome douloureux abdominal respectivement de un jour et six jours.

VII. 2. 2. Facteurs favorisants

Certains facteurs semblent importants dans la pathogénie de la rupture spontanée de la rate.

VII. 2. 2. 1. Héparinothérapie

La patiente de notre série reçoit un traitement par nadroparine calcique à dose préventive (0,8 ml/j) quatre jours avant la rupture splénique. On ne retrouve pas de contexte traumatique et l'héparine semble le facteur le plus important d'autant plus que l'aspect radiologique de la rate était normal quatre jours auparavant. Nous avons trouvé dans la littérature quatre cas dont la rupture de la rate semble liée à l'héparine [41-43]; Le premier cas [41] est une femme âgée de 59 ans recevant de l'héparine à dose préventive dans un contexte de thromboses veineuses multiples, d'embolie pulmonaire et de cancer ovarien. Le diagnostic de la rupture splénique est rendu difficile par l'ascite.

Jabour et Coll. [42] rapportent le cas d'un homme de 68 ans traité pour un accident vasculaire cérébral par de l'héparine. Selon Jabour les troubles de l'hémostase induits par l'anticoagulant pourraient favoriser des lésions spléniques et provoquer une rupture de la rate.

Un autre cas [43] est survenu chez un homme adulte sans antécédent particulier et sans traumatisme patent le lendemain de l'administration d'énoxoparine (héparine de bas poids moléculaire) sous cutanée.

Dans les deux cas décrits ci-dessus la rate ne présente pas de maladie sous jacente. L'héparine introduite quatre jours auparavant chez notre patiente a probablement induit des troubles de la coagulation favorisant le saignement de la lésion sous jacente, entraînant une distension de la capsule puis sa rupture. .

VII. 2. 2. 2. Chimiothérapie

Une rupture splénique est survenue au décours d'une chimiothérapie parmi les deux cas extraits de [29]. Dans un cas la rupture spontanée de la rate est survenue après deux cures comprenant Cyclophosphamide, Mitoxantrone, Vincristine et Prednisone. Dans l'autre cas la rupture spontanée de la rate est survenue pendant le premier cycle de chimiothérapie comprenant Ifosfamide, Méthotrexate à hautes doses et Dexaméthasone.

Il ne semble pas que la rupture soit une complication directe de la chimiothérapie mais la lyse des cellules leucémiques induite par la chimiothérapie semble un facteur important. En effet Borgeat et coll. . [40] rapportent le cas d'un patient traité pour une leucémie aiguë monoblastique compliquée d'une rupture splénique 13 heures après l'initiation de la chimiothérapie agressive; la destruction des cellules induite par la chimiothérapie a libéré leur contenu enzymatique créant des lésions capsulaires irréversibles entraînant la rupture.

Dans les deux cas décrits ci-dessus la chimiothérapie a probablement entraîné une lyse cellulaire libérant son contenu enzymatique. Même si tous les patients en phase leucémique [26] traités par une chimiothérapie ne font pas de rupture splénique l'administration de médicaments cytotoxiques semble être un facteur important dans la pathogénie de la rupture spontanée de la rate.

VII. 2. 2. 3. Immunothérapie

Un patient[25] décède plusieurs heures à l'issue de la première infusion de Rituximab. L'hypotension artérielle, les frissons et l'hyperthermie sont des effets secondaires habituels lors de la première infusion de Rituximab. Ceux ci sont communs à la rupture splénique : l'hypotension artérielle qui est présente dans tous les cas et la fièvre qui est retrouvée dans 24% des cas[34]. Le retard diagnostique et la rareté de la rupture splénique sont probablement responsables du décès du patient.

VII. 2. 2. 4. Forme leucémique

Pratiquement tous les cas sont en phase leucémique quand la rupture splénique survient. Même si la fréquence de la forme leucémique dans les études clinicopathologiques sur le lymphome à cellules du manteau se situe entre 20 et 58% [11,12,14], la forme leucémique semble un facteur important dans la pathogénie de la rupture spontanée de la rate. Dobashi et Coll.[58] rapportent le cas d'un homme de 58 ans atteint d'un lymphome malin découvert dans le cadre d'une rupture splénique et d'une hyperleucocytose à $22\ 100/\text{mm}^3$; Pour Dobashi et Coll. le passage à une forme leucémique est un facteur important dans le mécanisme de la rupture splénique.

VII. 2. 2. 5. Splénomégalie

Même si une splénomégalie est présente dans 33 à 59% des cas des lymphomes à cellules du manteau [11] le poids de toutes les rates dans les ruptures spléniques est supérieur à la normale. Par conséquent l'augmentation du poids de la rate semble un facteur important dans la pathogénie de la rupture splénique [32, 33, 34].

VII. 2. 2. 6. Traumatismes physiologiques

La rate est soumise quotidiennement à des traumatismes physiologiques tels que tousser, déféquer, vomir etc... .Nous rapportons le cas[59] d'un homme âgé de 30 ans sans antécédent particulier et sans notion de traumatisme hospitalisé pour un collapsus dans un tableau douloureux abdominal. L'histoire a commencé par une intolérance de l'ibuprofène (anti inflammatoire non stéroïdien) responsable de vomissements itératifs. Le mécanisme proposé est une traction violente du diaphragme sur le péritoine adhérent à la rate.

Les nausées et les vomissements sont fréquents au cours des chimiothérapie comprenant du cyclophosphamide qui est un cytotoxique particulièrement

émétisant. Par conséquent si une rupture splénique peut survenir sur une rate normale le risque qu'elle se produise sur une rate fragilisée par un infiltrat lymphomateux est encore plus élevé.

VII. 2. 3. Mécanisme de la rupture splénique

Classiquement trois mécanismes sont responsables de la rupture splénique: l'infiltration splénique, l'infarctus splénique et les troubles de la coagulation.

Parmi les cas étudiés l'infiltration par le lymphome à cellules du manteau est retrouvée dans tous les cas, l'infarctus splénique est inconstamment retrouvé; pour les troubles de la coagulation une thrombopénie était présente dans la plupart des cas et a pu contribuer au saignement intrasplénique. Par conséquent les trois mécanismes sont nécessaires mais pas suffisants pour conduire à une rupture spontanée de la rate.

VII. 3. Survie

La survie médiane des lymphomes avec rupture splénique est de 10 mois et est plus petite que celle des lymphomes à cellules du manteau sans rupture splénique (32 à 52 mois) [11]. Par conséquent la survenue d'une rupture spontanée de la rate semble un facteur de mauvais pronostic.

Quand le lymphome est découvert à l'occasion d'une rupture splénique la survie est la plus courte entre 1,5 et 4 mois. Il semble que cette forme soit plus agressive et grève plus lourdement le pronostic péjoratif du lymphome à cellules du manteau.

La splénectomie est un facteur prédictif de survie de la rupture de la rate et représente le seul traitement [32, 33 et 34]. Le nombre minime de cas ne permet pas de retrouver des facteurs prédictifs de rupture splénique.

VIII. CONCLUSION

La rupture spontanée de la rate dans les lymphomes à cellules du manteau est un événement rarissime. Mais il représente l'étiologie la plus fréquente parmi les lymphomes malins non hodgkiniens.

Les mécanismes de la rupture splénique ne sont pas parfaitement connus. Mais la progression du lymphome à cellules du manteau, l'infiltrat lymphomateux, l'infarctus splénique, la thrombopénie, la forme leucémique, le variant blastoïde, la splénomégalie, la chimiothérapie, l'héparinothérapie et les traumatismes physiologiques sont des facteurs importants de la rupture splénique.

La survenue d'une rupture splénique constitue un tournant évolutif important en grevant lourdement le pronostic du lymphome à cellules du manteau.

La splénectomie est le seul traitement de la rupture splénique. Mais le lymphome à cellules du manteau est une maladie incurable avec les traitements conventionnels et l'espoir réside dans les nouvelles avancées thérapeutiques.





IX. BIBLIOGRAPHIE

- 1) Larry H. Argatoff, Joseph M. Connors, Richard J. Klasa, Douglas E. Horsman, and Randy D. Gascoyne.
Mantle Cell Lymphoma: A clinicopathologic study of 80 cases .
Blood 1997; 89(6) : 2067- 2078.
- 2) P. M. Banks, J. Chan, M. L. Cleary, G. Delsol , C. De Wolf-Peeters, K. Gatter, T. M. Grogan, N.L. Harris, P.G. Isaacson, E. S. Jaffe, D. Mason, S. Pileri, E. Ralfkiaer, H. Stein and R. A. Warnke.
Mantle Cell Lymphoma. A Proposal for Unification of Morphologic, Immunologic, and Molecular Data.
Am. J. Surg. Pathol. 1992; 16(7) : 637- 640.
- 3) Gita Vadlamudi, Kathryn Ann Lionetti, Susan Greenberg, Kumudini Mehta.
Leukemic Phase of Mantle Cell Lymphoma. Two Case Reports and Review of the Literature.
Arch Pathol Lab Med. 1996; 120: 35-40.
- 4) Dennis D. Weisenburger, Julie M. Vose, Timothy C. Greiner, James C. Lynch, Wing C. Chan, Philip J. Bierman, Bhavana J. Dave, Warren G. Sanger, and James O. Armitage.
Mantle Cell Lymphoma. A Clinicopathologic Study of 68 Cases From the Nebraska Lymphoma Study Group.
Am. J. Hematol. 2000; 64: 190- 196.
- 5) N. Boullanger, Ph. Renou, J. Dugay, J. Boyer, L. R. de Yberlucea, M. Combe, M. A. Coulon.
Localisation Mammaire et Palpébrale d 'un Lymphome du Manteau.
Presse Med 2001; 30: 163- 165.
- 6) Wolfgang Hiddemann, Dan L. Longo, Bertrand Coiffier, Richard I. Fisher, Fernando Cabanillas, Franco Cavalli, Lee M. Nadler, Vincent T. De Vita, T. Andrew Lister, and James O. Armitage.
Lymphoma Classification. The Gap Between Biology and Clinical Management is Closing .
Blood. 1996; 88(11) : 4085- 4089.
- 7) Rebecca C . Hankin , Susan V . Hunter.
Mantle Cell Lymphoma.
Molecular and Immunophenotypic Diagnostic Aids.
Arch Pathol Lab Med. 1999; 123: 1182-1188.
- 8) E. Zucca, H. Stein et B. Coiffier.
European Lymphoma Task Force (ELTF) : Report of the Workshop on Mantle Cell Lymphoma (MCL).
Ann Oncol. 1994; 5: 507- 511.

- 9) Nancy Lee Harris, Elaine S. Jaffe, Harald Stein, Peter M. Banks, John K. C. Chan, Michael L. Cleary, Georges Delsol, Christine De Wolf-Peeters, Brunangelo Falini, Kevin C. Gatter, Thomas M. Grogan, Peter G. Isaacson, Daniel M. Knowles, David Y. Masson, Hans- Konrad Muller- Hermelink, Stefano A. Pileri, Miguel A. Piris, Elisabeth Ralfkiaer, and Roger A. Warnke.
A Revised European- American Classification of Lymphoid Neoplasms: A Proposal From the International Lymphoma Study Group.
Blood. 1994; 84 (5): 1361- 1392.
- 10) Dennis D. Weisenburger and Wing C. Chan.
Lymphomas of Follicles.
Mantle Cell and Follicle Center Cell Lymphomas.
Am. J. Clin Pathol. 1993; 99: 409- 420.
- 11) Francesc Bosch, Armando Lopez- Guillermo, Elias Campo, Josep M. Ribera, Eulogio Conde, Miguel Angel Piris, Teresa Vallespi, Soledad Woessner, and Emilio Montserrat.
Mantle Cell Lymphoma. Presenting Features, Response to Therapy, and Prognostic Factors.
Cancer. 1998; 82 (3): 567-575.
- 12) Michael J. Duggan, Dennis D. Weisenburger, Yuling L. Ye, Martin A. Bast, Jene L. Pierson , James Linder, and James O. Armitage.
Mantle Zone Lymphoma . A Clinicopathologic Study of 22 Cases .
Cancer. 1990; 66: 522 - 529.
- 13) Pilar Lardelli, Michael A. Bookman, James Sundeen, Dan L. Longo, and Elaine S. Jaffe.
Lymphocytic Lymphoma of Intermediate Differentiation.
Morphologic and Immunophenotypic Spectrum and Clinical Correlations .
Am. J. Surg. Pathol. 1990; 14(8): 752- 763.
- 14) H. Samaha, C. Dumontet, N. Ketterer, I. Moullet, C. Thieblemont, F. Bouafia, E. Callet-Bauchu, P. Felman, F. Berger, G. Salles, and B. Coiffier.
Mantle Cell Lymphoma: A Rétrospective Study of 121 Cases.
- 15) S. Pittaluga, I. Wlodarska, M. S. Stul, J. Thomas, G. Verhoef, J. J. Cassiman, H. Van Den Berghe, and C. De Wolf-Peeters.
Mantle Cell Lymphoma: A Clinicopathological Study of 55 Cases.
Histopathology. 1995; 26: 17-24.
- 16) David S. Viswanatha, Kathryn Foucar, Brian R. Berry, Randy D. Gascoyne, H. Lance Evans, and Catherine P. Leith.
Blastic Mantle Cell Leukemia: An Unusual Presentation of Blastic Mantle Cell Lymphoma.
Mod. Pathol. 2000; 13(7) : 825-833.

- 17) P. Meusers, and J. Hense.
Management of Mantle Cell Lymphoma.
Ann. Hematol. 1999; 78: 485- 494.
- 18) Chassagne- Clement Catherine, et Philip Thierry.
Epidémiologie des lymphomes malins non hodgkiniens.
Montrouge: John Libbey Eurotext, 2000, 110p (collection FMC).
- 19) R. Oinonen, K. Franssila, E. Elonen.
Central Nervous System Involvement in Patients with Mantle Cell Lymphoma.
Ann. Hematol. 1999; 78 (3): 145- 149.
- 20) Jaffe ES , Bookman MA , Longo DL .
Lymphocytic lymphoma of intermediate differentiation - mantle zone lymphoma :
A distinct subtype of B cell lymphoma .
Hum. Pathol .1987 , 18: 877 .
- 21) Makoto Hirokawa, Muneyasu Lee, Akihiko Chubachi, Atsushi Kitabayashi, Toshihiro Itoh, Ikuo Miura, Akira B. Miura.
Autoreactive T- Cell- Dependent Polyclonal B - Cell Differentiation in Mantle Zone Lymphoma.
Blood. 1993; 81 (10): 2816.
- 22) P. Pasqualetti, R. Casale.
Risk of Malignant Transformation in Patients with Monoclonal Gammopathy Of Undetermined Significance.
Biomed Pharmacother. 1997; 51(2): 74- 8.
- 23) Kyle RA.
Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance.
Blood Rev 1994 ; 8 (3): 135- 41.
- 24) Van De Donk N, De Weerd O, Eurelings M, Bloem A, Lokhorst H.
Malignant Transformation of Monoclonal Gammopathy of Undetermined Significance: Cumulative Incidence and Prognostic Factors.
Leuk. Lymphoma. 2001; 42 (4): 609- 18.
- 25) James M. Foran, Ama Z. S. Rohatiner, David Cunningham, Razvan A. Popescu, Philippe Solal- Celigny, Michele Ghielmini, Bertrand Coiffier, Peter W. M. Johnson, Christian Gisselbrecht, Felix Reyes, John A. Radford, Eric M. Bessell, Bertrand Souleau, Aziz Benzohra, and T. Andrew Lister.
European Phase II Study of Rituximab (Chimeric Anti - CD 20 Monoclonal Anti Body) for Patients with Newly Diagnosed Mantle -Cell Lymphoma and Previously Treated Mantle- Cell Lymphoma, Immunocytoma, and Small B- Cell Lymphocytic Lymphoma .
J. Clin. Oncol. 2000; 18 (2): 317- 324.

- 26) Kit- Fai Wong , John K. C. Chan, Jason C. C. So, Pui- Hung Yu.
Mantle Cell Lymphoma in Leukemic Phase .
Characterization of Its Broad Cytologic Spectrum with Emphasis on the Importance of
Distinction from Other Chronic Lymphoproliferative Disorders.
Cancer 1999; 86: 850- 7.
- 27) A. J. Norton, J. Matthews, V. Pappa, J. Shamash, S. Love, A. Z. S. Rohatiner, and T. A.
Lister. Mantle Cell Lymphoma: Natural History Defined in A Serially Biopsied Population
over a 20 -YearPeriod.
Ann. Oncol. 1995; 6: 249-256.
- 28)Cherie H. Dunphy, John C. Hancock , Jack J. Rodriguez, and Jack G. Hilton.
Blastic Mantle Cell Leukemia: A Previously Undescribed Form.
J. Clin. Lab. Anal. 1999; 13: 112-115.
- 29)R. Oinonen, K. Franssila, E. Elonen.
Spontaneous Splenic Rupture in Two Patients With a Blastoid Variant of Mantle Cell
Lymphoma.
Ann. Hematol. 1997; 74: 33- 35.
- 30)A. H. Strickland, K. A. Marsden, J. Mc Ardle and Lowenthal.
Pathologic Splenic Rupture as the Presentation of Mantle Cell Lymphoma.
Leukemia and lymphoma. 2001; 41(1-2): 197- 201.
- 31) V. Soria Aledo, M. Aguilar Domingo, J. Garcia Cuadrado, M. Carrasco Prats y P. Gonzalez
Martinez.
Rotura Espontanea de Bazo. Rara Forma de Debutar un Linfoma No Hodgkin.
Rev. Clin. Esp. 1999; 199 (8): 552- 553.
- 32) Thomas W. Bauer, Gregory E. Haskins, and James O. Armitage.
Splenic Rupture in Patients With Hematologic Malignancies.
Cancer 1981; 48: 2729- 2733.
- 33) D. Franck Andrews, Robert Hernandez, Warren Grafton, Darryl M. Williams.
Pathologic Rupture of the Spleen in Non Hodgkin ' s Lymphoma.
Arch. Intern. Med. 1980; 140: 119- 120.
- 34) A. A. N. Giagounidis, M. Burk, G. Meckenstock, A. J. Koch, and W. Schneider.
Pathologic Rupture of the Spleen in Hemathologic Malignancies: Two Additional Cases.
Ann. Hematol. 1996, 73: 297- 302.
- 35) Torricelli P, Coriani C, Marchetti M, Rossi A, Manenti A.
Spontaneous Rupture of the Spleen: Report of Two Cases.
Abdom. Imaging. 2001; 26 (3): 290- 3.

- 36) Orlandi E, Paulli M, Viglio A, Pagnucco G, Riboni R, Baldanti F, and Lazzarino M.
Epstein - Barr virus - Positive Aggressive Lymphoma as a Consequence of
Immunosuppression after Multiple Salvage Treatments for Follicular Lymphoma.
Br. J. Haematol . 2001; 112 (2): 373- 6.
- 37) Schiodt I, Duun E, Fischer TK, Christiansen AP, and Ralfkiaer E.
Fatal Rupture of the Spleen Caused by Infiltration of T - Cell Lymphoma.
Ann. Hematol. 2000; 79 (3): 158- 60.
- 38) Van der Meer P, Cossi A, Tsao JL.
Splenic Arteriovenous Fistula in a Patient with Lymphoma;
AJR. Am. J. Roentgenol. 1998; 171 (5): 1377- 9.
- 39) Johnson CS, Rosen PJ, Sheehan WW.
Acute Lymphocytic Leukemia Manifesting as Splenic Rupture.
Am. J. Clin. Pathol. 1979; 72 (1): 118-21.
- 40) Borgeat A, Tran- Thang C, Bachman F.
Acute Monoblastic Leukemia Complicated by Fatal Splenic Rupture Following Initiation of
Chemotherapy.
Schweiz. Med. Wochenschr. 1989; 119 (7): 227- 9.
- 41) Weiss SJ, Smith T, Laurin E, Wisner DH.
Spontaneous Splenic Rupture Due to Subcutaneous Heparin Therapy.
J. Emerg. Med. 2000; 18 (4): 421- 6.
- 42) Jabbour M , Tohme C , Ingea H , Farah P .
Spontaneous Splenic Rupture Due to Heparin. Report of a Case and Review of the Literature.
J. Med. Liban. 1995; 43 (2): 107-9.
- 43) Burg MD, Dallara JJ.
Rupture of a Previously Normal Spleen in Awith Enoxaparin : An Unusual Cause of Shock.
J. Emerg. Med. 2001;20 (4): 349- 52.
- 44) Chim CS, Kwong YL, Shek TW, Ma SK, Ooi GC.
Splenic Rupture as the Presenting Symptom of Blastic Crisis in a Patient With Philadelphia-
Negativ, bcr- abl- positive.
Am. J. Hematol. 2001; 66 (1): 70- 1.
- 45) Kasper C, Jones L, Fujita Y, Morgenstern GR, Scarffe JH, Chang J.
Splenic Rupture in a Patient With Acute Myeloid Leukemia Uperipheral Blood Stem Cell
Transplantation.
Ann. Hematol. 1999; 78 (2): 91-2.

- 46) Bernat S, Garcia Boyero R, Guinot M, Lopez F, Gozalbo T, and Canigral G.
Pathologic Rupture of the Spleen as the Initial Manifestation in Acute Lymphoblastic Leukemia.
Haematologica. 1998; 83 (8): 760- 1.
- 47) Ferrara F, D'Ambrosio V, Di Noto R, Mele G, Giovine S, and Romano L.
Spontaneous Splenic Rupture in a Patient With Acute Lymphoblastic Leukemia of Burkitt Type.
Leuk Lymphoma. 1998; 29 (5-6): 613- 6
- 48) Rodriguez- Luaces M, Jimenez Herrainz C, Lafuente Guijosa A, Mateos Rubio P, Hernandez- Bayo JM, Hernandez- Navarro F.
Pathologic Rupture of the Spleen as the Initial Manifestation of Acute Lymphoblastic Leukemia: An Additional Case.
Haematologica. 1998; 83 (4): 383-4.
- 49) Gorosquieta A, Perez Equiza E, Gastearena J.
Asymptomatic Pathological Rupture of the Spleen as The Presenting Form Acute Lymphoblastic Leukemia.
Sangre (Barc). 1996; 41 (3): 261- 2.
- 50) Ustun C, Sungur C, Akbas O, Sungur A, Gorgen Y, Ruacan S, Gurman G, and Arslan O.
Spontaneous Splenic Rupture as the Initial Presentation of Plasma Cell Leukemia: A Case Report.
Am. J. Hematol. 1998; 57 (3): 266-7.
- 51) Bong Hak Hyun , C. Francis Varga, and Robert J. Rubin.
Spontaneous and Pathologic Rupture of the Spleen.
Arch. Surg. 1972;104: 652- 657.
- 52) Barry S. Zingman and Brant L. Viner.
Splenic Complications in Malaria: Case Report and Review.
Clin. Infect. Dis. 1993; 16 (2): 223 -32.
- 53) Rokitansky cité par Hammerfahr.
Spontanruptur einer Leukamischer Milz.
Zentralbl. Chir. 1923; 50: 1634- 1635.
- 54) B. Leuridan, M. Sigam, J. Callens, et P. Langeron.
Rupture Spontanée de la Rate Révélatrice d'une Leucémie Myéloïde Chronique.
J. SC. Médicales de Lille 1970; 88 (10): 537- 540.

- 55) Orloff MJ, Peskin GW.
Spontaneous Rupture of the Normal Spleen , A Surgical Enigma.
Int. Abstr. Surg. 1958; 106: 90.
- 56) Federle MP, Jeffrey RB Jr.
Hemoperitoneum Studied by Computed Tomography .
Radiology 1983;148 (1): 187- 92.
- 57)Crute MID ,Payne CMJ.
Is the Diagnosis of Spontaneous Rupture of a Normal Spleen Valid?
J.R. Army. Med. Corps. 1991; 137: 50-1.
- 58) Dobashi N, Kuraishi Y, Kobayashi T, Hirano A, Isogai Y, and Takagi K.
Spontaneous Splenic Rupture in a Case of Non-Hodgkin' s Lymphoma.
Rinsho Ketsueki 1993; 34 (2): 190- 3.
- 59)M. Lemon , M. Dorsch, K. Street, R. Cohen, and P. Hale.
Splenic Rupture after Vomiting.
J. R. Soc. Med. 200; 94: 527- 528.
- 60) Elaine S. Jaffe, Nancy Lee Harris, Harald Stein, and James W. Vardiman.
Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.
World Health Organization Classification of Tumours.
IARC Press: 351.
- 61) Y. Flamant.
Analyse des Douleurs Abdominales.
Revue du Praticien 2001; 51 (15): 1642- 1647.
- 62)Barton F. Haynes. Adénopathies et Splénomégalie.
HARRISSON Médecine Interne.- 13éd
Paris : Arnette Blackwell S.A, 1995.-2 tomes. , -2489.
- 63) F. Trimoreau, N. Gachard, A. Jaccard, P. Michel, V. Praloran.
Schéma d'un Follicule Secondaire.
Aide Mémoire de Cytologie: Lignées lymphoïdes Normales et Pathologiques.
- 64) C. Brousse
Anomalies de l'électrophorèse des protéines du sang
Encycl. Méd. Chir .
Paris : Elsevier, 1998.-4p .-(Encyclopédie Pratique de Médecine, 1).





ANNEXE 1

Classification Ann Arbor des lymphomes non hodgkiniens.

- Stade I : Atteinte d'une seule aire ganglionnaire
IE : Atteinte d'un seul territoire extraganglionnaire
- Stade II : Atteinte de deux aires ganglionnaires du même côté du diaphragme
IIE : Associé à une atteinte extraganglionnaire de contiguïté
- Stade III : Atteintes ganglionnaires situées de part et d'autre du diaphragme
IIIS : Associé à une atteinte splénique
IIIES : Associé à une atteinte extraganglionnaire et splénique
- Stade IV : Atteintes disséminées d'une ou plusieurs localisations extraganglionnaires
avec
ou sans atteinte ganglionnaire

ANNEXE 2

Echelle d'activité de l'«Eastern Cooperative Oncology Group» (ECOG).

- | | |
|---|---|
| 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 |

ANNEXE 3

Index pronostique international (IPI)

Cinq facteurs de risque sont regroupés dans cet index:

- l'âge (< ou égal à 60 ans *versus* > 60 ans)
- le taux de LDH (<ou égal à la valeur normale *versus* > normale),
- l'indice d'activité ECOG (0 ou 1 *versus* 2-4),
- le stade (I-II *versus* III-IV),
- le nombre de sites extraganglionnaires (0 ou 1 *versus* 2).

L'estimation du pronostic tient compte du nombre de facteurs de risques présents au diagnostic (tableau suivant).

Groupes de risque de l'index pronostique international des lymphomes agressifs

Groupe de risque	Nombre de facteurs	Rémission complète	Survie à 5 ans
Faible	0 ou 1	87%	73%
Faible intermédiaire	2	67%	51%
Fort intermédiaire	3	55%	43%
Fort	4 ou 5	44%	26%

ANNEXE 4

J1 est le premier jour de la cure.

CURE CHOP

Cure toutes les 3 semaines=

Adriamycine 50 mg/m ²	J1
Endoxan 750 mg/m ²	J1
Oncovin 1,4 mg/m ²	J1
Prednisone 40 mg/m ²	J1 à J5

CURE DE TYPE MOPP

Cure toutes les 4 semaines=

Caryolysine 6 mg/m ²	J1
Oncovin 1,4 mg/m ²	J1
Procarbazine 90 mg/m ²	J1 à J15
Prednisolone 60 mg/m ²	J1 à J15
Caryolysine 6 mg/m ²	J8
Oncovin 1,4 mg/m ²	J8

CURE IVAM

Une cure par mois=

Holoxan 1500 mg/m ²	J1 à J5
Vépéside 150 mg/m ²	J1 à J3
Aracytine 100 mg/m ²	J1 à J3
Méthotrexate 3 g/m ²	J5
Mesna 1000 mg/m ²	J1 à J5
Acide folinique 25 mg/m ²	J6 à J8

CURE CVP

Cyclophosphamide 750 mg/m ²	J1
Vehem 75 mg/m ²	J1
Prednisolone 40 mg/m ²	J1 à J3

CURE CNOP

Une cure toutes les 3 semaines

Cyclophosphamide 750mg/m ²	J1
Mitoxantrone 10mg/m ²	J1
Vincristine 1,4 mg/m ²	J1
Prednisone 40 mg/m ²	

CURE Chlorambucil et Prednisone

Une cure toutes les 3 semaines

Chlorambucil 8mg/m ²	J1 à J5
Prednisone 40mg/m ²	J1 à J5

ANNEXE 5

Formulation Internationale à Usage Clinique(WF)[18]

Faible malignité	A . Petits lymphocytes B. Folliculaires à petites cellules C. Folliculaires mixte à petites et grandes cellules
Malignité intermédiaire	D. Folliculaire à grandes cellules E. Diffus à petites cellules clivées F. Diffus mixte, à petites et grandes cellules G. Diffus à grandes cellules clivées et non clivées
Malignité élevée	H. Grandes cellules immunoblastiques I.Lymphoblastique J. A petites cellules non clivées : - Burkitt - Type Burkitt
Divers	Composite Mycosis fungoïde Histiocytaire Plasmocytome extramédullaire Inclassable Autres

ANNEXE 5 : Suite

Classification de Kiel des lymphomes malins non hodgkiniens[18]

	Phénotype B	Phénotype T
Faible malignité	Lymphocytaire. Leucémie lymphoïde chronique. Leucémie prolymphocytaire. Leucémie à tricholeucocytes. Lymphoplasmocytaire (cytoïde)(immunocytome). Plasmocytaire Centroblasto-centrocytique -folliculaire ± diffus - diffus Centrocytique.	Lymphocytaire. Leucémie lymphoïde chronique. Leucémie prolymphocytaire. Mycosis fungoïde, forme à petites cellules cérébriiformes. Syndrome de Sézary. Lympho-épithélioïde (lymphome de Lennert). Angio-immunoblastique. Lymphome des zones T ; Pléomorphe à petites cellules (HTLV1+).
Malignité élevée	Centroblastique. Immunoblastique Anaplasique à grandes cellules(Ki-1+). Lymphome de Burkitt. Lymphoblastique.	Pléomorphe à cellules moyennes et grandes(HTLV1+). Immunoblastique(HTLV1±). Anaplasique à grandes cellules(Ki-1+). Lymphoblastique.

ANNEXE 6

Entités de lymphomes non hodgkiniens et apparentés de la classification OMS[18].

Lymphomes B	Lymphomes T et NK
Proliférations de cellules B Précurseurs Lymphomes/leucémies lymphoblastiques B	Proliférations de cellules T Précurseurs Lymphomes/ leucémies lymphoblastiques T
Proliférations B matures (périphériques) Leucémie lymphoïde chronique(LLC) B Lymphomes lymphocytiques Leucémie prolymphocytaire B Lymphome lymphoplasmocytaire Lymphome splénique de la zone marginale (± cellules villeuses) Leucémie à tricholeucocytes Myélome/plasmocytome Lymphome zone marginale type MALT Lymphome zone marginale ganglionnaire Lymphome folliculaire Lymphome du manteau Lymphome diffus à grandes cellules B Lymphome à grandes cellules B médiastinal Lymphome des séreuses Lymphome de Burkitt/ leucémie de Burkitt	Proliférations T matures (périphériques) Leucémie prolymphocytaire T Leucémie lymphocytaire T à grains Leucémie agressive NK Leucémie/lymphome T de l'adulte(HTLV1+) Syndrome de Sézary/ mycosis fungoïde Lymphome T angio-immunoblastique Lymphome T périphérique, sans autre précision Lymphome anaplasique à grandes cellules (T/nul), de type systémique. Lymphome NK/T extraganglionnaire, de type nasal. Lymphome T de type entéropathie Lymphome T $\gamma\delta$ hépatosplénique Lymphome T sous -cutané type panniculite Lymphome anaplasique à grandes cellules (T/nul), cutané primitif.

VU

NANCY, le 26 février 2002
Le Président de Thèse

NANCY, le 05 avril 2002
Le Président de Thèse

Professeur P. LEDERLIN

Professeur J. ROLAND

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 10 avril 2002

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur C. BURLET

RESUME DE LA THESE

La rupture spontanée de la rate dans les lymphomes à cellules du manteau est un phénomène rarissime.

Nous présentons deux observations personnelles et une revue de la littérature à propos de huit cas.

Dans la moitié des cas la rupture splénique représente la manifestation initiale du lymphome à cellules du manteau. Parmi les deux cas personnels la rupture spontanée de la rate survient au cours de l'évolution de la maladie. La variante blastoïde est une forme particulièrement agressive et fréquemment associée à la rupture splénique. Une rupture splénique en deux temps est une entité clinique rapportée dans trois cas dont un cas personnel.

Le mécanisme exact de la rupture spontanée de la rate est imparfaitement connu. Mais la progression de la maladie, la forme leucémique, l'envahissement de la rate par le lymphome, la splénomégalie, la thrombopénie, la chimiothérapie, l'héparinothérapie et l'immunothérapie semblent des facteurs importants dans la pathogénie de la rupture splénique.

Par ailleurs la survenue d'une rupture spontanée de la rate retentit de manière péjorative sur la survie et représente par conséquent un facteur de mauvais pronostic du lymphome à cellules du manteau.

TITRE EN ANGLAIS: Spontaneous Rupture of the Spleen in Patients with a Mantle Cell Lymphoma.

THESE: MEDECINE GENERALE - ANNEE 2002.

MOTS CLEFS: Lymphome à cellules du manteau-Rupture spontanée de rate.

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Haye
54505 - VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
