

INTRODUCTION

Quand ils ne sont pas associés à un syndrome tumoral ou à un envahissement sanguin ou médullaire, les lymphomes peuvent être particulièrement difficiles à diagnostiquer. Ils peuvent par exemple être révélés par une fièvre inexpliquée ou par des manifestations paranéoplasiques dont le diagnostic étiologique est souvent fastidieux. Nous présentons deux cas illustrant comment l’analyse de l’ADN tumoral circulant (ctDNA) a permis une détection précoce de lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL), malgré l’absence initiale de preuve histologique.

MATERIELS ET METHODES

Huit ml de plasma ont été utilisé pour l'extraction du ctDNA à l'aide du kit QIAamp Circulating Nucleic Acid (Qiagen, Hilden, Allemagne). Pour l'échantillon de moelle osseuse, l'ADN génomique (ADNg) a été extrait à l'aide du kit Maxwell® RSC Buffy Coat DNA Kit (Promega, Charbonnières-les-Bains, France). Cinquante ng d'ADNg ou de ctDNA (15 150 équivalents génomes humains) ont été pris pour la préparation des bibliothèques à l'aide du kit SureSelect XT HS2 DNA Reagent (Agilent). Le séquençage a été effectué sur NextSeq 500 (pair-end 2x150 pb, Illumina). Enfin, à partir d'un panel spécifique de gènes lymphoïdes B, l'analyse des mutations a été réalisée à l'aide d'un pipeline bio-informatique interne.

RESULTATS

Le premier cas concerne une femme de 81 ans adressée pour un tableau de myélite paranéoplasique associé à une anémie sévère et des épisodes de sepsis. Malgré des investigations exhaustives (IRM médullaire, analyse du LCR, bilans infectieux et immunologiques), aucune étiologie n’a été identifiée. Le second est un homme de 65 ans hospitalisé pour une altération de l’état général fébrile avec un syndrome inflammatoire biologique inexpliqué. L’ensemble des examens d’imagerie, les biopsies cutanées ainsi que l’analyse cytologique et moléculaire de la moelle osseuse sont revenus négatifs. (Figure 1)

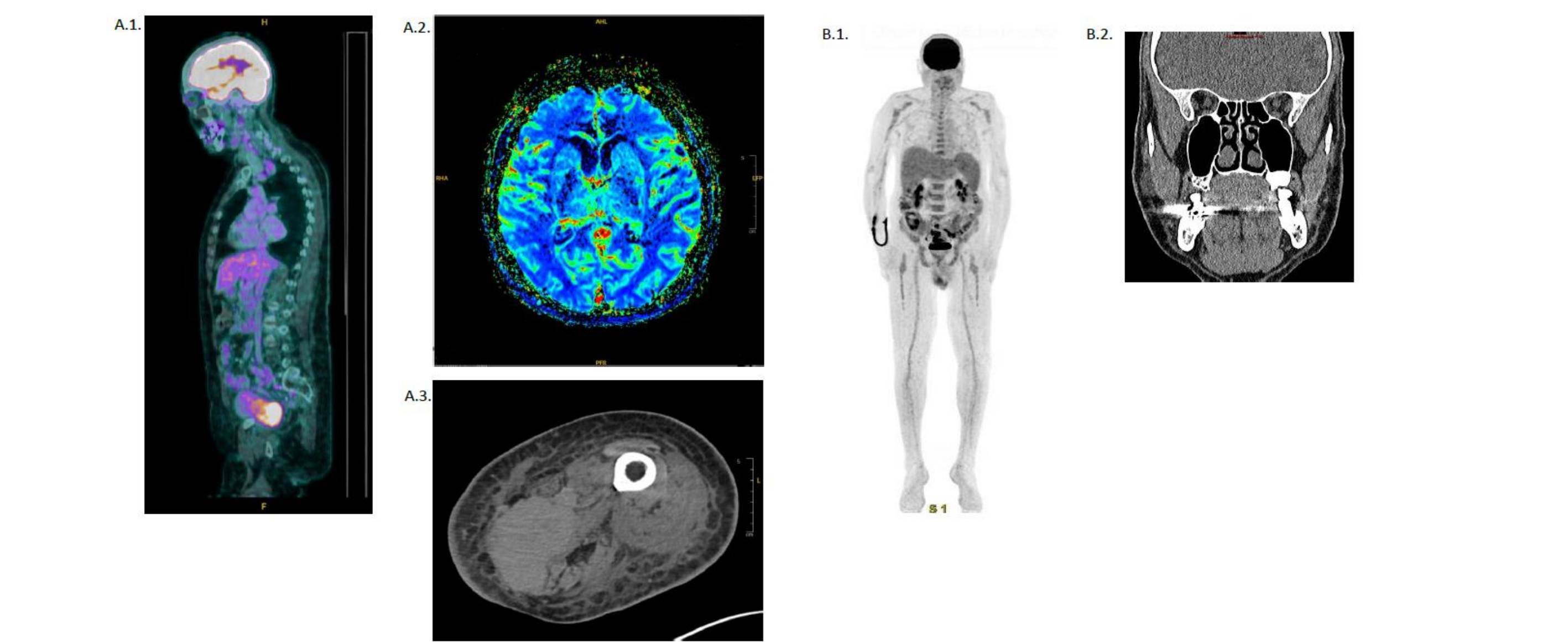


Figure 1. Résultats des examens d’imagerie réalisés sur le patient 1 (A) et le patient 2 (B).
A.1. Patient 1, TEP FDG du crâne à mi-cuisses : normal; **A.2.** Patient 1, IRM cérébrale : normale; **A.3.** Patient 1, CT-scan de la cuisse après apparition de la tumeur;
B.1. Patient 2, TEP FDG corps entier : normal; **B.2.** Patient 2, CT-scan de la face : normal

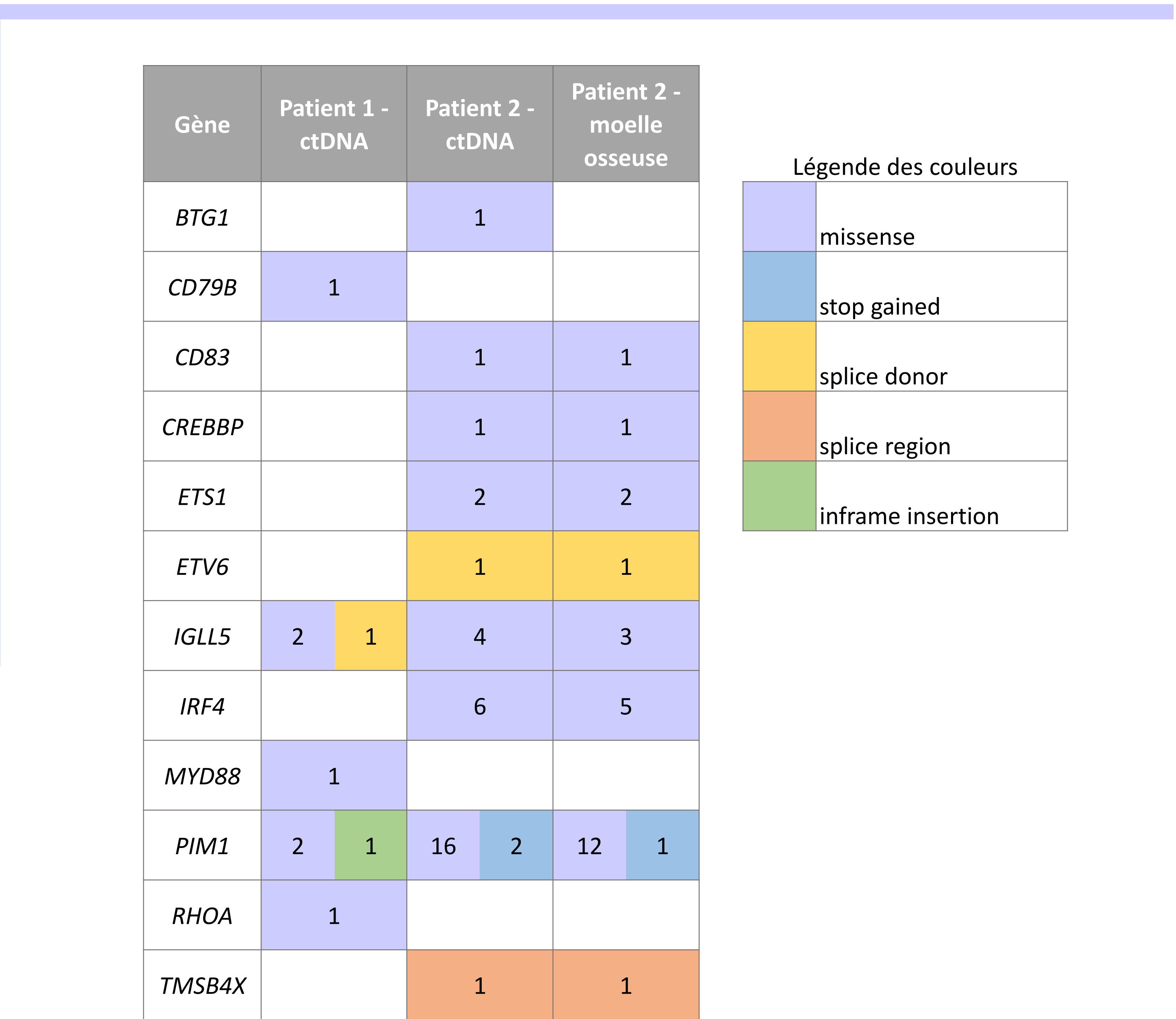


Figure 2. Profils mutationnels du ctDNA des deux patients et de la moelle osseuse du patient 2, obtenus par NGS. Gènes, type et nombre de variations trouvées par gène, dans le ctDNA du patient 1 et dans le ctDNA et la moelle osseuse du patient 2. Abréviations: ctDNA, ADN tumoral circulant; gDNA, ADN génomique.

L’analyse par séquençage haut-débit du ctDNA obtenu au moment du bilan étiologique a révélé un profil mutationnel typique de DLBCL dans les deux cas, et un réarrangement clonal des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines dans 1 cas sur 2. (Figure 2) Cependant en l’absence de preuve histologique, aucun traitement n’a pu être initié avant l’émergence avérée du lymphome quelques mois plus tard. La patiente 1 a subi une détérioration neurologique continue jusqu’à l’apparition quatre mois plus tard d’une masse palpable au niveau de la cuisse, ayant permis une biopsie avec confirmation histologique. Un myélogramme a été réalisé chez le patient 2 devant une suspicion de syndrome d’activation macrophagique un mois et demi plus tard, montrant une infiltration médullaire par une population lymphomateuse, avec un profil mutationnel identique à celui du ctDNA. Les deux patients ont été traités par une immunochimiothérapie ayant permis d’instaurer une rémission complète avant progression rapide du lymphome et décès.

CONCLUSION

La biopsie liquide offre un potentiel clinique majeur pour le diagnostic précoce des lymphomes, en complément des biopsies conventionnelles. Les deux cas décrits ici montrent que le ctDNA peut apporter des informations moléculaires bien avant la confirmation histologique, offrant une opportunité de diagnostic et de traitement précoce des lymphomes atypiques lorsque les biopsies tissulaires sont impraticables ou non contributives (*Lauer et al, Leukemia, 2022* [1]). À notre connaissance, l’instauration d’un traitement précoce basée sur cette seule analyse du ctDNA reste encore rare en hématologie, avec un précédent limité dans le lymphome primaire du système nerveux central (*Gupta et al, Blood, 2024* [2]). Cela soulève la question de l’intégration de l’analyse du ctDNA plasmatique dans l’investigation des errances diagnostiques et souligne la nécessité de recommandations de prise en charge dans les cas où cette analyse est positive sans preuve histologique.