

LA MALADIE DE HODGKIN

1- DEFINITION

La maladie de Hodgkin est une hémopathie maligne ganglionnaire caractérisée par la prolifération d'une cellule appelée cellule de Reed- Sternberg (RS) au sein d'un granulome inflammatoire fait de polynucléaires, d'histiocytes et de plasmocytes.

2- ETIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

Elle peut se manifester à partir de 2 ans, cependant un pic est retrouvé vers 20-30 ans et un autre vers 70-80ans. Le taux d'incidence est de 2-3 cas /10⁵ hab. /an. En Algérie, l'incidence est de 1,8/10⁵ habitants. Elle est 2 x plus fréquente chez l'homme que chez la femme.

Un déficit immunitaire congénital ou acquis favorise son apparition. L'infection par le virus d'Epstein Barr pourrait être une étape de la transformation maligne. On observe dans 30 à 50% des cas l'intégration du génome du virus d'Epstein Barr au sein des cellules de Sternberg.

La cellule de RS est une cellule de grande taille de 30-50 µ de diamètre à noyau bilobé donnant un aspect en miroir et une chromatine finement réticulée avec des nucléoles volumineux et basophiles donnant un aspect en œil de hibou, le cytoplasme est basophile ou grisâtre. L'origine monoclonale lymphoïde B est maintenant acceptée.

La maladie se propage de proche en proche par contiguïté selon le courant lymphatique à partir d'un ganglion cervical, médiastinal, axillaire ou abdominal vers le ganglion sus claviculaire puis axillaire. La propagation par voie hématogène est à l'origine des localisations viscérales et splénique.

3- CLINIQUE

Les manifestations cliniques révélatrices:

--En général il s'agit d'une adénopathie superficielle cervicale dans 80% des cas, axillaire ou inguinale dans 10% des cas. Ces adénopathies sont indolores, fermes, mobiles et sans signe de périadénite. L'augmentation du volume ganglionnaire est soit lente évoluant sur plusieurs mois ou années, soit rapide et pouvant s'accompagner de douleur et de phénomènes compressifs.

--La maladie peut se révéler par des adénopathies profondes médiastinales ou abdominales et objectivées par l'imagerie (téléthorax, échographie abdominale ou scanner).

--Une fièvre au long cours peut être une circonstance de découverte, imposant la recherche d'adénopathies profondes.

--Le diagnostic peut être évoqué devant des signes accompagnateurs, tels que la fièvre, les sueurs nocturnes, un amaigrissement ou un prurit.

--Des complications neurologiques à partir d'une lésion ganglionnaire paravertébrale ou d'une atteinte osseuse sont exceptionnellement révélatrices de la maladie.

--La maladie peut se révéler par un purpura thrombopénique ou anémie hémolytique autoimmune ou les deux, témoignant d'un trouble de l'immunité.

4- DIAGNOSTIC ANATOMOPATHOLOGIQUE

Il repose sur l'examen histologique d'un ganglion biopsié qui montre des cellules de Sternberg. Il existe 4 types histologiques.

Le type I (5%): à prédominance lymphocytaire avec quelques cellules de Sternberg.

Le type II (60%) : scléronodulaire : des bandes de sclérose découpent des zones nodulaires au sein desquelles se trouvent les cellules de SR et le granulome inflammatoire.

Le type III (30%) : à cellularité mixte : comporte une prolifération cellulaire polymorphe de cellules de SR, de plasmocytes, de PE et de quelques lymphocytes.

Le type IV (5%) : à déplétion lymphocytaire, caractérisé par de nombreuses cellules de SR au sein d'un important réseau de fibrose .

L'immunophénotypage des cellules est indiqué dans les formes moins typiques, le diagnostic différentiel se pose avec le lymphome anaplasique . Les cellules de SR expriment des anticorps d'activation dont le CD30, CD15, mais EMA (-) (antigène de membrane épithélial) alors qu'il est (+) dans les LNH anaplasiques .

5- BILAN D'EXTENSION

Le bilan d'extension est une étape importante pour définir les éléments du pronostic et établir la stratégie thérapeutique. Il comporte :

--Un interrogatoire à la recherche des signes d'évolutivité clinique tels que la fièvre > à 38° C, un amaigrissement de plus de 10% du poids corporel pendant les six derniers mois et des sueurs profuses.

--Un examen clinique précisera les aires ganglionnaires atteintes, la taille du foie et de la rate , un examen ORL est recommandé à la recherche d'une éventuelle atteinte de l'anneau de Waldeyer .

--Un bilan d'évolutivité biologique dont les paramètres de pronostiques péjoratifs sont : VS > 40mm à la 1^{ème} heure, hyperleucocytose >12000 avec polynucléose neutrophile >70% , hyperalpha2globulinémie >10g/l , une hyperfibrinémie >5g/l et un taux de fer sérique <70γ /100ml.

--D'autres anomalies caractérisent des signes d'évolutivité : hyperéosinophilie, hyperplaquettose, anémie, élévation des LDH .Une cytopénie peut traduire un envahissement ou peut être due à un mécanisme auto-immun. Le taux des phosphatases alcalines peut être élevé en rapport avec une atteinte hépatique, médullaire ou osseuse .

--La radiographie du thorax permet de mettre en évidence des adénopathies médiastinales, la mesure du rapport entre la largeur de la masse ganglionnaire et celle de la cage thoracique au niveau de l'espace D5-D6 >0,35 identifie une masse volumineuse de mauvais pronostic .

--La tomодensitométrie thoracique met en évidence l'infiltration au niveau du médiastin et évalue les localisations par contiguïté à la plèvre, au péricarde et au poumon.

--La tomодensitométrie abdominale décèle la présence d'adénopathies au niveau des aires rétropéritonéales, des hiles hépatique et splénique.

--La tomographie par émission de positrons au fluorodesoxyglucose (TEP-FDG) : les performances diagnostics de la TEP sont supérieures à celles de la TDM. Son utilité est démontrée dans l'évaluation thérapeutique notamment pour la détermination des masses résiduelles actives et non actives.

--La lymphographie pédieuse est rarement utilisée. Elle visualise les chaînes rétropéritonéales, iliaques externes et primitives.

--L'échographie abdominale constitue un complément d'examen.

--La biopsie médullaire permet de mettre en évidence une infiltration de la moelle osseuse par les cellules de SR.

6- PRONOSTIC

- Classification Ann Arbor

Stade I : atteinte d'un territoire ganglionnaire

Stade II: atteinte de plusieurs territoires d'un même côté du diaphragme.

Stade III: atteinte ganglionnaire sus et sous diaphragmatique.

Stade IV: atteinte viscérale associée (moelle osseuse, foie, poumon, os).

--Une atteinte par contiguïté est désignée par la lettre E (IE, IIE, IIIIE).

La rate, les amygdales sont assimilées aux ganglions.

--L'absence ou la présence des signes d'évolutivité cliniques et biologiques sont respectivement désignées par les lettres A et B ; a et b. "B" s'il y a un signe clinique et "b" s'il y a deux signes biologiques.

- Facteurs pronostiques selon L'EORTC pour les stades I et II en sus-diaphragmatique :

Facteurs défavorables : Age ≥ 50 ans, Index médiastino-thoracique $\geq 0,35$, Nombre d'aires ganglionnaires atteintes ≥ 3 , VS ≥ 50 sans signe d'évolutivité B, VS ≥ 30 avec signes d'évolutivité B.

* Stades cliniques favorables : aucun facteur défavorable

* Stades cliniques défavorables : si présence d'un facteur défavorable.

- Facteurs pronostiques selon le Groupe allemand d'étude des maladies de Hodgkin (GHSG) pour les stades IIIB et IV :

Facteurs défavorables : Age ≥ 45 ans, Sexe mâle, Stage IV, GB $\geq 15\ 000/\text{mm}^3$, Lymphocytes $< 600/\text{mm}^3$ ou $< 8\%$, Albumine $< 40\text{g/dl}$, hémoglobine $< 10,5\text{g/dl}$.

* Risque standard : 0-1-2 facteurs de risque.

* Haut risque: ≥ 3 facteurs présents.

9- TRAITEMENT

--L'objectif du traitement est la guérison avec le minimum de complications iatrogènes. Ce traitement comporte la chimiothérapie qui réduit la masse tumorale et la radiothérapie qui stérilise les lésions.

--Les protocoles de chimiothérapie utilisés sont l'ABVD et BEACOPP.

Les molécules: oncovin, natulan, velbé, adriamycine, bléomycine, déticène et prednisone.

Les inconvénients de la chimiothérapie sont : les vomissements, l'alopécie, la perte de la fertilité et l'atteinte des lignées sanguines qui gênent le traitement.

Cette chimiothérapie est faite à raison d'un cycle tous les 28 jours à répéter 3-8fois en fonction du stade clinique de la maladie.

--La radiothérapie (Cobalt ou accélérateurs linéaires) est délivrée à une dose de 20-36 grays à raison de 10 grays/semaine en 4 semaines sur les territoires atteints et ceux qui pourraient l'être par contiguïté. Les champs à irradier sont en mantelet pour la région sus diaphragmatique et en Y inversé pour la région sous diaphragmatique. Cependant les organes sensibles à protéger sont le larynx, les poumons, les reins et les organes génitaux.

Les effets secondaires sont : les vomissements, les brûlures et les atteintes des organes sous-jacents (rein gauche, les ovaires et les zones de croissance chez l'enfant).

--Indications

Stade I. II sus-diaphragmatique, sans facteur de risque:
3 ABVD + RT des sites atteints.

Stade I. II sus-diaphragmatique, avec facteurs de risque:
4-6 ABVD + RT des sites atteints.

Stade IIIA : 6-8 ABVD + RT ou 6 BEACOPP

Stade IV-IIIB : 8 BEACOPP

-- RESULTATS

Les stades localisés sans facteur de risque: à 5 ans : SSR 91- 95% et SG : 95 98%

Les stades localisés avec facteurs de risque : à 5 ans SSR 90- 95% et SG : 85- 90%

Les stades IIB- IIIB- IV : SG 60-70%

- **Autogreffe de cellules souches périphériques** pour les formes réfractaires et en rechutes

- **Thérapie ciblée par le Brentuximab** (Anticorps monoclonal anti CD30) pour les formes réfractaires et en rechute.

- **COMPLICATIONS**

Stérilité (Cryopréservation du sperme), immunodépression, hypothyroïdie, infarctus du myocarde, cancers secondaires (leucémies aiguës, lymphomes ou tumeurs solides).

- **PRONOSTIC**

Depuis les meilleures connaissances du bilan d'extension, de la chimiothérapie, de la radiothérapie et de l'assiduité du malade au traitement, l'espoir de la prise en charge de cette maladie est la guérison.

Les protocoles utilisés :

ABVD :

Adriamycine 25 mg/m² IV J1 et J14

Bléomycine 10 mg/m² IV J1 et J14

Vinblastine 6 mg/m² IV J1 et J14

Dacarbazine 375 mg/m² IV J1 et J14

Cycles: Tous les 28 jours

BEACOPP (renforcé)

Bléomycine 10mg/m² IV J8

Etoposide 200mg/m² IV J1 à J3

Adriamycine 35mg/m² IV J1

Cyclophosphamide 1250mg/m² IV J1

Vincristine 1.4mg/m² IV J8

Procarbazine 100mg/m² p.o. J1 à J7

Prednisone 40mg/m² po J1 à J14

G-CSF 300-480µg S/C J8 ou J14 à J19 (ou PN >1.5)

Cycles: Tous les 21 jours

BEACOPP (standard)

Bléomycine 10mg/m² IV J8

Etoposide 100 mg/m² IV J1 à J3

Adriamycine 25mg/m² IV J1

Cyclophosphamide 650mg/m² IV J1

Vincristine 1.4mg/m² IV J8

Procarbazine 100mg/m² p.o. J1 à J7

Prednisone 40 mg/m² p.o. J1 à J14

Cycles: Tous les 21 jours

REFERENCES

C. Fermé O. Reman Lymphome de Hodgkin de l'adulte. EMC 13-016-A-05 (2011)

Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med 1998;339:1506-14.