

Le lymphome de Hodgkin est caractérisé par une infiltration ganglionnaire de grandes cellules appelées **cellules de Reed-Sternberg** présentes au sein d'un tissu réactionnel d'architecture caractéristique. La maladie de Hodgkin associe une disparition de l'architecture ganglionnaire normale du ganglion lymphatique et la présence de cellules malignes de Reed-Sternberg peu nombreuses au milieu de cellules inflammatoires.

La cellule responsable : la cellule de Reed-Sternberg



La cellule de Reed-Sternberg caractéristique de la maladie de Hodgkin a été décrite par Carl Sternberg en 1898 et Dorothy Reed en 1902, d'où leur nom de cellules de

Sternberg ou de Reed-Sternberg. Thomas Hodgkin avait initié en 1832 la première description macroscopique de la maladie qui porte désormais son nom (augmentation de volume indolore des ganglions et de la rate).

La cellule de Reed-Sternberg est de très grande taille (50 μm) caractérisée par un noyau volumineux, irrégulier souvent bi-ou polylobé, une chromatine fine irrégulière dispersée avec des plages claires et la présence d'un nucléole souvent unique mais volumineux, d'une basophilie soutenue. Le noyau est bilobé avec une chromatine finement réticulée et des nucléoles volumineux et basophiles donnant un aspect en « masque de carnaval » ou « œil de hibou ». Le cytoplasme est assez étendu, d'une basophilie variable.

Il existe une variante de la cellule de Reed-Sternberg : la cellule de Hodgkin. La cellule de Hodgkin est de grande taille à noyau unique non segmenté.

La cellule de Reed-Sternberg est une cellule maligne spécifique de la maladie de Hodgkin et son origine est lymphoïde. Dans la majorité des cas, elle se développe aux dépens d'un **précurseur lymphoïde de la lignée B** (présence d'un réarrangement des gènes des immunoglobulines mais pas de récepteur B à l'antigène). Une production locale de cytokines par la cellule de Sternberg est mise en relation avec l'infiltrat inflammatoire qui entoure les cellules malignes (IL-8 et PNN ; MCP-1 et monocytes ; éotaxine et PNE et lymphocytes T CD4+ Th2).

Physiopathologie de la maladie de Hodgkin

L'incidence de la maladie varie suivant les pays : elle est faible en Asie, élevée en Italie et aux Etats-Unis. Le taux d'incidence est de 15-30 nouveaux cas/an/ 1×10^6 habitants (en France, 0,5% de l'ensemble des cancers soit environ 1100 cas en 1995). Le sex ratio H:F est de 1,3 en Europe. La maladie de Hodgkin (MDH) s'observe à tout âge après 2 ans mais touche surtout les adultes. Il existe en Europe deux pics de fréquence : il existe un pic d'incidence dans la 3^{ème} décennie, le second après 50 ans. L'incidence de la maladie de Hodgkin chez les enfants est faible dans les pays développés, elle est plus importante dans les pays en voie de développement et comportant dès lors une large prédominance masculine (4 :1). Ainsi, le pic de fréquence est de 15-30 ans dans les pays

développés et de 5-15 ans dans les pays en voie de développement et il existe un pic tardif vers 50-60 ans.

L'incidence de la maladie de Hodgkin est stable dans le temps, information qui est en opposition avec la fréquence croissante de l'incidence des lymphomes non hodgkiniens. L'amélioration du niveau de vie dans les pays peu industrialisés s'est accompagnée de la diminution de proportion des enfants atteints et l'observation d'une plus grande fréquence chez des jeunes adultes. Ceci suggère une association entre la maladie de Hodgkin et une exposition à un agent ubiquitaire devenu moins fréquent avec le développement de l'hygiène (virus EBV).

La cause de la maladie de Hodgkin reste inconnue.

- Il existe quelques **cas familiaux** évoquant l'existence d'un facteur génétique favorisant la maladie de Hodgkin. Il existerait une liaison à certains groupes HLA.
- **L'infection par le virus EBV** pourrait constituer une étape de la transformation maligne : dans 20 à 50% des cas, on retrouve l'intégration du génome de l'EBV dans la cellule de Reed-Sternberg. Ce phénomène d'intégration du génome viral est un événement précoce de l'oncogénèse. Récemment, il a été montré que la transfection d'une lignée lymphoblastoïde par la protéine latente de membrane de l'EBV, la protéine LMP-1, induit les caractéristiques phénotypiques de la cellule de Sternberg.

De la cellule de Reed-Sternberg à l'adénopathie

L'identification de la maladie repose sur l'association des cellules tumorales, cellule de Sternberg et cellule de Hodgkin et d'un environnement particulier : **le granulome hodgkinien**.

Le granulome hodgkinien témoigne de la réactivité induite par la population tumorale et associant à des degrés variables des lymphocytes T, une éosinophilie, des plasmocytes et des histiocytes en particulier des cellules épithélioïdes et une fibrose fréquente. La maladie de Hodgkin est, dans sa forme classique, une maladie ganglionnaire **sclérosante** découpant des nodules où se trouve les cellules de Reed-Sternberg et le granulome hodgkinien.

De l'adénopathie aux signes révélateurs

Le début est insidieux. Il s'agit souvent d'un adulte jeune. Il existe en Europe deux pics de fréquence : il existe un pic d'incidence dans la 3^{ème} décennie (15-30 ans), le second après 50 ans. (50-60 ans).

- Il peut s'agir:
- A d'une (des) adénopathie(s)
 - B d'une fièvre prolongée (sueurs amaigrissement)
 - C d'une polyadénopathie fébrile
 - D d'un prurit *sine materia*.

Maladie de Hodgkin : du symptôme révélateur au diagnostic positif et de gravité

Symptômes révélateurs	Démarche diagnostique
<p>Adénopathie(s)</p> <p>Adénopathie superficielle</p> <p>Adénopathie médiastinale</p> <p>Fièvre prolongée et/ou sueurs et/ou amaigrissement</p> <p>Syndrome B</p> <p>Prurit</p> <p>Examen clinique</p>	<p>Révélatrice</p> <p>dans 80% des cas</p> <p>dans 20% des cas</p> <p>Révélatrice</p> <p>dans 10% des cas</p> <p>Syndrome inflammatoire</p> <p>Radiographie pulmonaire</p>
<p><u>Diagnostic positif</u></p> <p>Cytoponction ganglionnaire</p>	<p>Cellule de Reed-Sternberg CD15⁺ CD30⁺</p> <p>Biopsie ganglionnaire</p>
<p><u>Diagnostic de gravité</u></p>	<p>Bilan d'extension Ganglionnaire Extraganglionnaire</p>

Figure 1. Territoires ganglionnaires superficiels

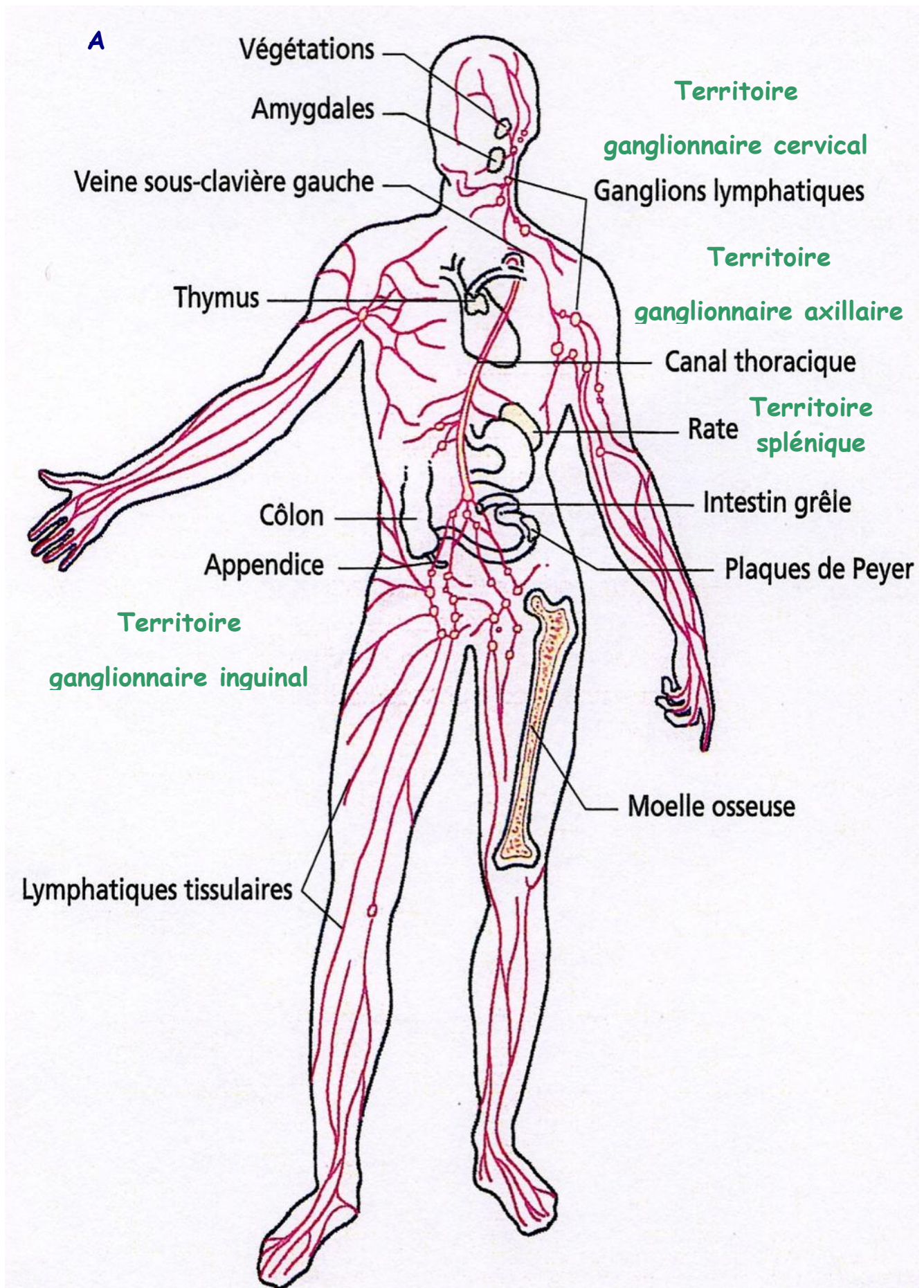
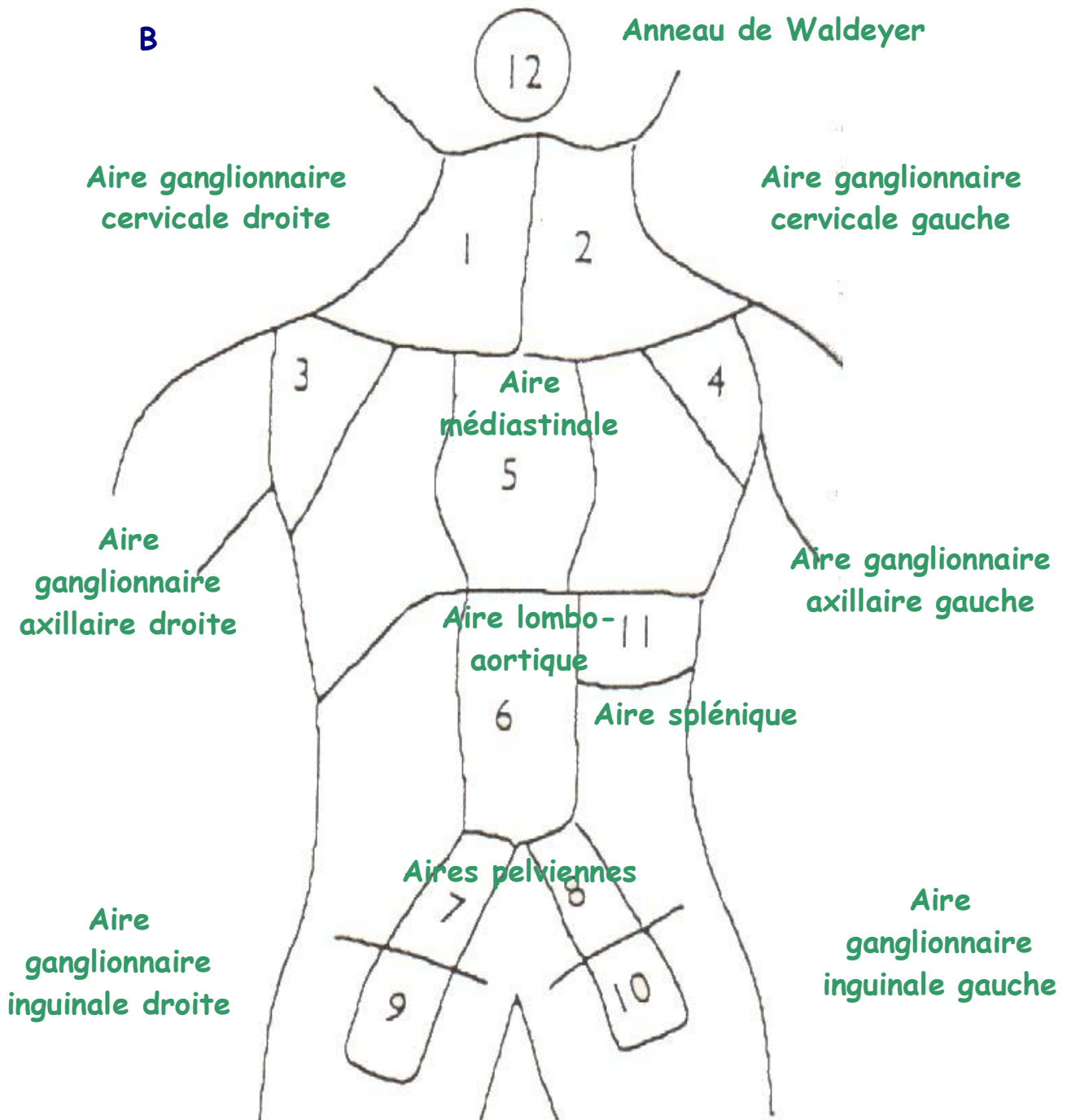


Figure 2. Aires ganglionnaires superficielles et profondes



**AIRES ET TERRITOIRES GANGLIONNAIRES
SUS-DIAPHRAGMATIQUES**

1. Cervical droit (haut et/ou bas).
2. Cervical gauche (haut et/ou bas).
3. Axillaire droit.
4. Axillaire gauche.
5. Médiastinal (paratrachéal et / ou hilare)

12. AUTRES

(cavum, Waldeyer, épithrochlée, poplitée..)

**AIRES ET TERRITOIRES GANGLIONNAIRES
SOUS-DIAPHRAGMATIQUES**

6. Lombo-aortique (haut et/ou bas).
7. Pelvien droit (iliaque et/ou rétrocrural).
8. Pelvien gauche (iliaque et/ou rétrocrural).
9. Inguinal droit.
10. Inguinal gauche
11. Localisations spléniques
(splénomégalie et/ou nodules au scanner)

A Une adénopathie

Il peut s'agir d'adénopathie superficielle, d'adénopathie profonde soit d'une atteinte des territoires ganglionnaires superficiels et profonds (**Figure 1A et 1B**).

a Une adénopathie superficielle

La découverte d'une adénopathie superficielle, remarquée par le patient ou l'entourage, est le mode de révélation le plus fréquent (80% des cas) (découverte d'autoexamen).

L'adénopathie peut être isolée surtout cervicales ou il peut s'agir d'une **polyadénopathie** indolore, asymétrique, ferme, non inflammatoire.

L'adénopathie est cervicale (60-70% des cas) et **axillaire** (5%). L'adénopathie cervicale est mobile, ferme et non inflammatoire et indolore. Elle est parfois douloureuse à l'ingestion d'alcool, surtout dans les formes cervicales. Elle présente parfois au début de la maladie des épisodes de régression spontanée mais incomplète. Une localisation **sus-claviculaire** est associée dans 90% des cas à une atteinte profonde médiastinale sous forme d'un complexe cervico-médiastinal. **Chez l'enfant**, il peut s'agir d'une atteinte cervicale haute. **L'atteinte inguinale** est observée dans moins de 10% des cas chez l'adulte de plus de 40 ans. Il peut exister une polyadénopathie fébrile.

b Une adénopathie profonde

Adénopathies médiastinales. Les adénopathies médiastinales peuvent entraîner des troubles compressifs à *minima*, des signes thoraciques et trachéo-bronchiques en apparence banaux (toux, dyspnée), des douleurs thoraciques, une gêne rétrosternale voire un syndrome cave supérieur rare dans la maladie de Hodgkin. **Dans environ 10% des cas, la maladie est découverte sur une radiographie pulmonaire** réalisée de façon systématique en médecine du travail, du sport ou médecine scolaire, mettant en évidence des **adénopathies médiastinales**, para-trachéales responsables d'un élargissement du médiastin « en cheminée » ou de l'existence d'une opacité polycyclique asymétrique du médiastin antéro-supérieur ou plus rarement les adénopathies sont hilaires (**Figures 3 et 4**).

Figure 3. Diagnostic topographique des tumeurs médiastinales

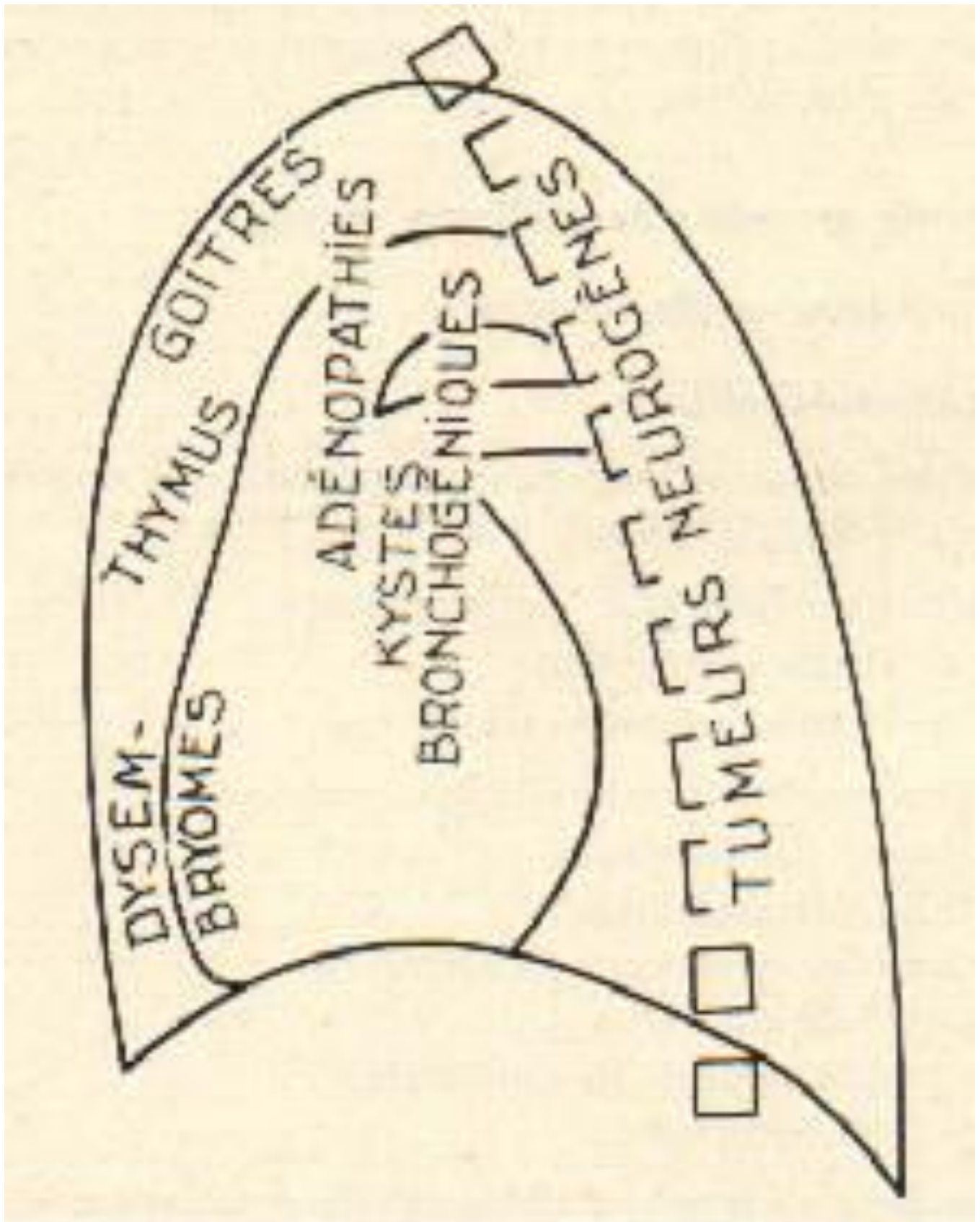
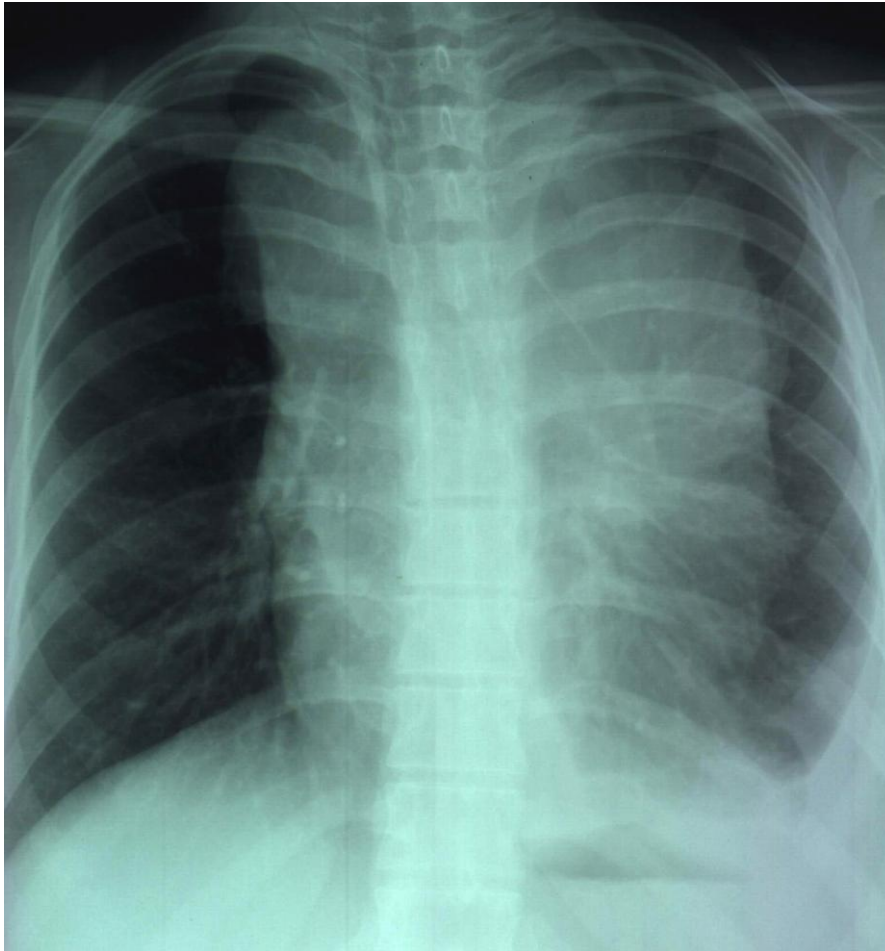
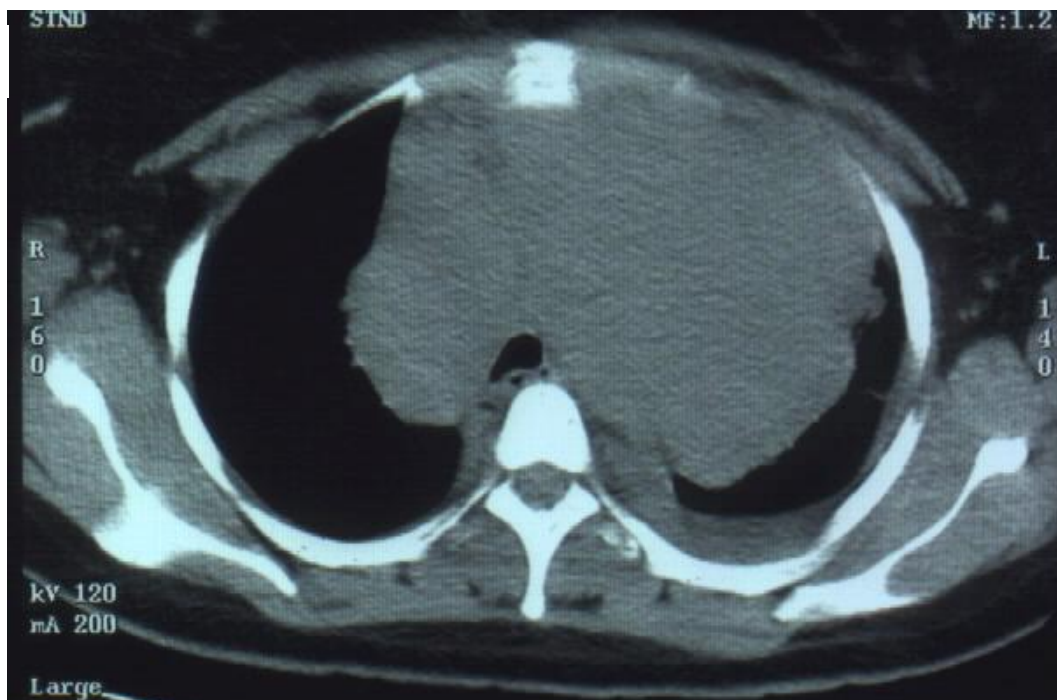


Figure 4. Femme de 22 ans présentant depuis 3 mois une toux sèche de décubitus. La radiographie pulmonaire (A) montre une tumeur médiastinale étendue associée à une réaction pleurale gauche.

**A**

L'examen tomодensitométrique thoracique (B) montre un volumineux processus tissulaire aux contours bien limités intramédiastinal atteignant les régions antérieure, moyenne et postérieure. La lésion tissulaire réduit le champ pulmonaire gauche et est associée un épanchement pleural gauche. Les structures vasculaires intramédiastinales ne sont pas laminées par le processus tissulaire.

Maladie de Hodgkin classique scléronodulaire sous-type 3 à cellularité mixte.

B

- **Une adénopathie médiastinale est une lésion nodulaire de taille > 10 mm du médiastin moyen**, pouvant envahir en haut le médiastin antéro-supérieur et en avant le médiastin antérieur. La confluence des lésions ganglionnaires nodulaires peut donner l'aspect radiologique d'une **image polycyclique**.

- **La radiographie pulmonaire met en évidence un élargissement médiastinal.**

- **Sur la radiographie pulmonaire de face** (debout en inspiration), l'effacement du bord gauche de l'aorte témoigne de la **topographie médiastinale moyenne** de la lésion observée (signe de la silhouette) (elle se trouve dans le plan des gros vaisseaux donc dans le médiastin moyen) (Figure 4 du chapitre « Conduite à tenir devant une adénopathie profonde »). **Sur la radiographie pulmonaire de profil**, l'extension de la lésion vers l'espace médiastinal antéro-supérieur fait disparaître l'espace clair rétrosternal (Figure 3 de ce chapitre). L'espace clair rétrosternal est situé entre la trachée et le sternum, juste au-dessus de la **loge thymique**. Un comblement du médiastin antéro-supérieur et de l'espace clair rétrosternal fait poser le problème du diagnostic différentiel avec **une atteinte thymique hodgkinienne**.

- **Il faut analyser les caractéristiques de la lésion observée** : topographie des adénopathies (latérorachéale droite et/ou gauche) ; leur taille, le caractère symétrique ou non des lésions ganglionnaires.

- **L'étude tomодensitométrique thoracique** autorise une meilleure analyse topographique des adénopathies. **Les ganglions pathologiques** siègent dans le médiastin moyen (**Figure 5**):

- **en paratrachéal droit** au sein de la **loge de Baréty** : loge anatomique située le long de la face antérolatérale droite de la trachée, limitée par la VCS en avant, la crosse de la grande veine azygos en bas, l'artère sous-clavière droite en haut, la plèvre médiastinale en dehors ;

- **en paratrachéal gauche dans la fenêtre aortico-pulmonaire** : espace anatomique limité en haut par la voûte de la crosse aortique, en bas par le tronc de l'artère pulmonaire gauche et la bronche souche gauche, en dedans par la trachée.

Figure 5. Diagnostic topographique des adénopathies médiastinales

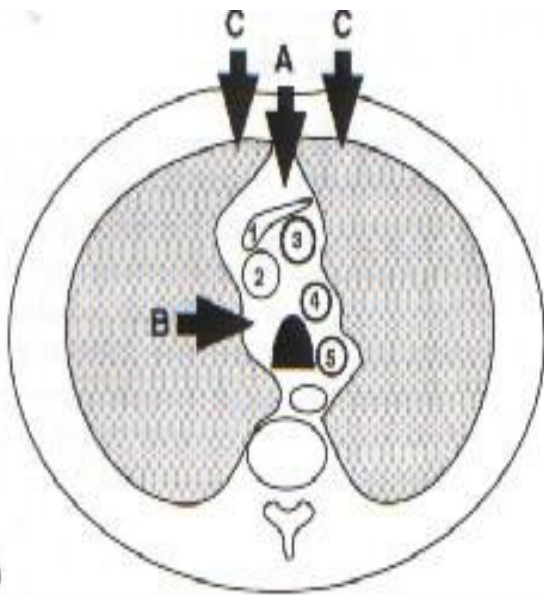


Fig. 1a

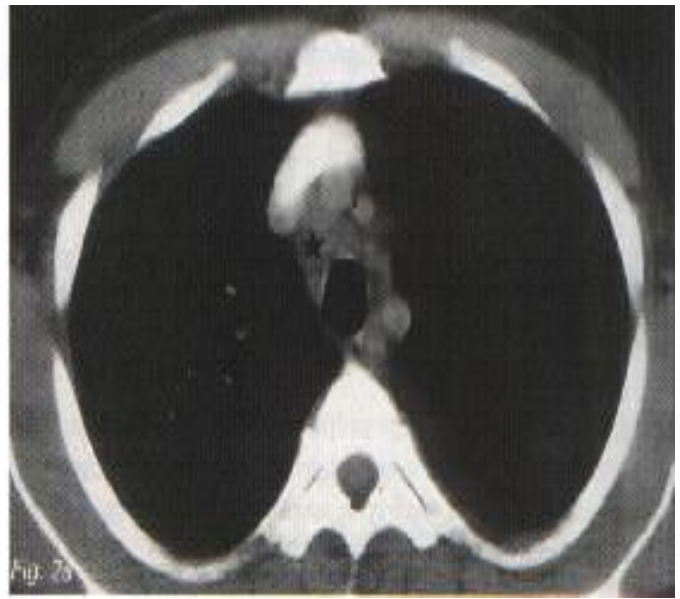


Fig. 2a

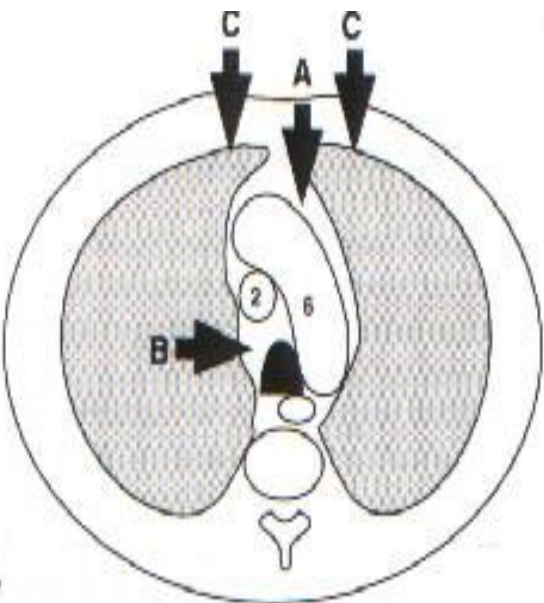


Fig. 1b

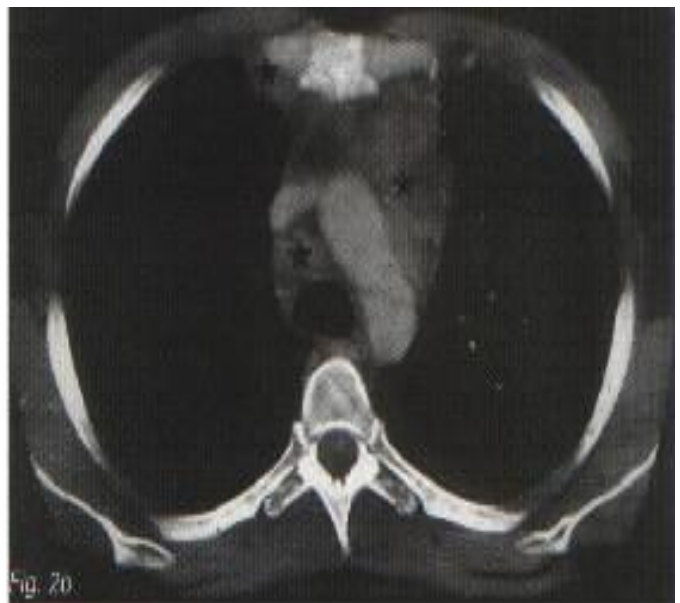


Fig. 2b

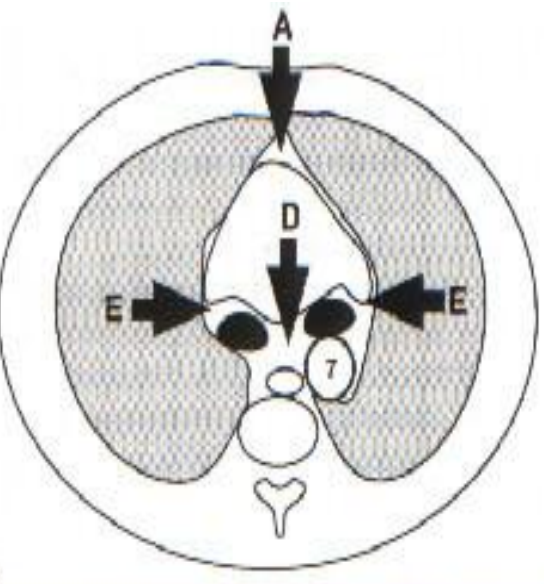


Fig. 1c

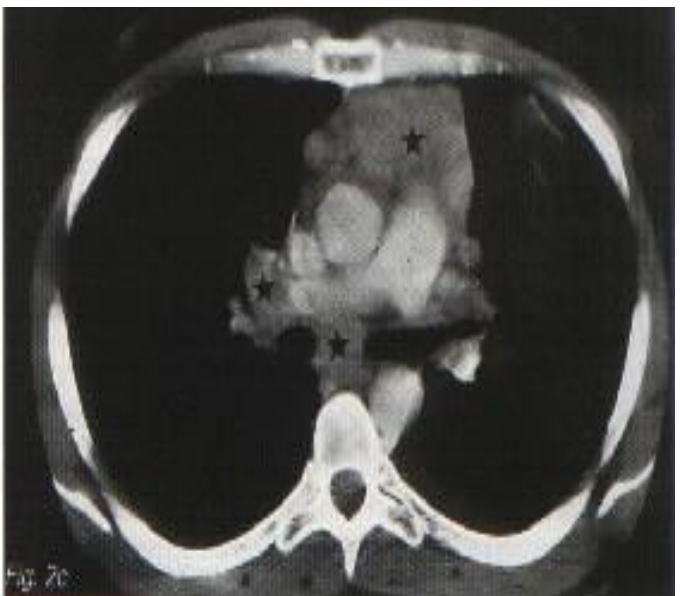
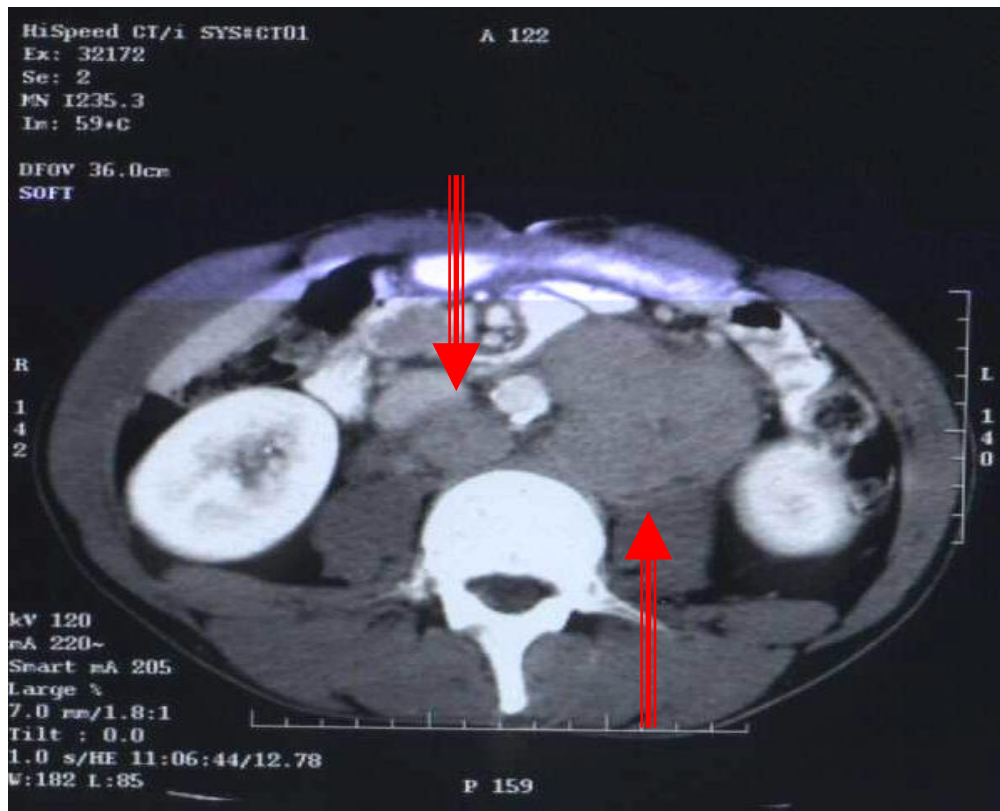


Fig. 2c

Adénopathies sous-diaphragmatiques. *Les adénopathies sous-diaphragmatiques* peuvent être révélées par des douleurs abdominales ou des douleurs lombaires persistantes sans pathologie rachidienne (une atteinte vertébrale est possible par vertèbre ivoire et une compression médullaire révélatrice est exceptionnelle). Les adénopathies rétropéritonéales sont confirmées par l'imagerie médicale (Figure 6).

- Il s'agit de lésions nodulaires et/ou polycycliques du rétropéritoine médian, latéro-artiques, latéro-caves ou interaortico-caves.

Figure 6. Examen tomodensitométrique abdominal révèlent des adénopathies rétropéritonéales contiguës au rachis lombaire et responsables de douleurs rachidiennes



B La fièvre

La maladie peut poser la question du diagnostic étiologique d'une fièvre au long cours 38°C, pendant plus de 3 semaines. Il s'agit d'une fièvre non infectieuse

prolongée, parfois irrégulière, souvent ondulante, parfois pseudo-palustre. Une fièvre prolongée est souvent le signe d'une atteinte médullaire. Il peut exister une forme fébrile pure, avec fièvre au premier plan durant des semaines, avec amaigrissement sueurs et parfois prurit, mais sans adénopathie superficielle ni lésion viscérale à l'examen clinique.

Sont associées des sueurs nocturnes significatives (obligeant à un changement de literie nocturne), un amaigrissement, une altération de EG avec asthénie et anorexie.

Le tableau est celui d'une altération de l'état général (1) sous forme d'un syndrome dit B (association de fièvre et/ou sueurs significatives et/ou amaigrissement > 10% du poids du corps en < 6 mois).

Une telle symptomatologie conduira à la recherche d'un foyer infectieux, la réalisation d'hémocultures (voir conduite à tenir devant une fièvre prolongée), la réalisation d'une radiographie pulmonaire et une échographie abdominale.

(1) Les symptômes généraux (fièvre, sueurs, amaigrissement) sont liés à la **production systémique anormale de diverses cytokines** telles d'IL-6, et possiblement l'interféron-gamma, l'IL-1 et le facteur nécrosant des tumeurs (TNF- α). Les symptômes hématologiques éosinophilie et thrombocytose sanguine apparaissent liées à d'autres cytokines (IL-3, IL-5, IL-6 et IL-11). Il existe une dépression de l'immunité cellulaire T liée à l'expression de cytokines inhibitrices telle l'IL-10.

C Le prurit

Il faut savoir penser à la maladie de Hodgkin devant l'existence d'un prurit généralisé, persistant et tenace *sine materia* et/ou des sueurs abondantes, mouillant le linge et obligeant à des changements de literie nocturne⁺⁺⁺.

Un prurit persistant peut être le seul symptôme révélateur.

Le diagnostic positif de maladie de Hodgkin

Il repose sur :

- A la cytoponction ganglionnaire a une valeur importante d'orientation quand elle identifie la cellule de Reed-Sternberg ;
- B la biopsie ganglionnaire.

A La cytoponction ganglionnaire

La cytoponction ganglionnaire montre la présence :

de cellules de Reed-Sternberg, la cytoponction montre une ou plusieurs cellules de Sternberg ;

de cellules de Hodgkin qui sont les précurseurs de la cellule de Reed-Sternberg et ressemblent à de grands immunoblastes au noyau monlobé avec un volumineux nucléole.

Il existe de plus un environnement cellulaire évocateur sous forme **d'un granulome hodgkinien** comportant des PNE, des plasmocytes et histiocytes.

La cytoponction ganglionnaire **oriente rapidement le diagnostic**, parfois au décours d'une consultation externe et renseigne sur le ganglion à prélever.

Il s'agit **d'un geste majeur** dans la démarche étiologique, facile à réaliser, peu douloureux et anodin, de réponse rapide. Cet examen a pour but de prélever du suc ganglionnaire dans un but cytologique.

La technique est simple et l'examen peut être réalisé en consultation (**Figures 7 et 8**). Le ganglion est immobilisé entre le pouce et l'index de la main gauche. A l'aide d'une aiguille de 18 gauges, on ponctionne le ganglion sans aspiration. L'aiguille est mobilisée en 2 ou 3 trajets courts dans le ganglion, en prêtant une grande attention à ne pas recueillir du sang^{**}. Le contenu de l'aiguille est alors chassée par une seringue de 20cc pleine d'air, contenu projeté sur une lame de verre puis étalé comme pour un frottis sanguin.

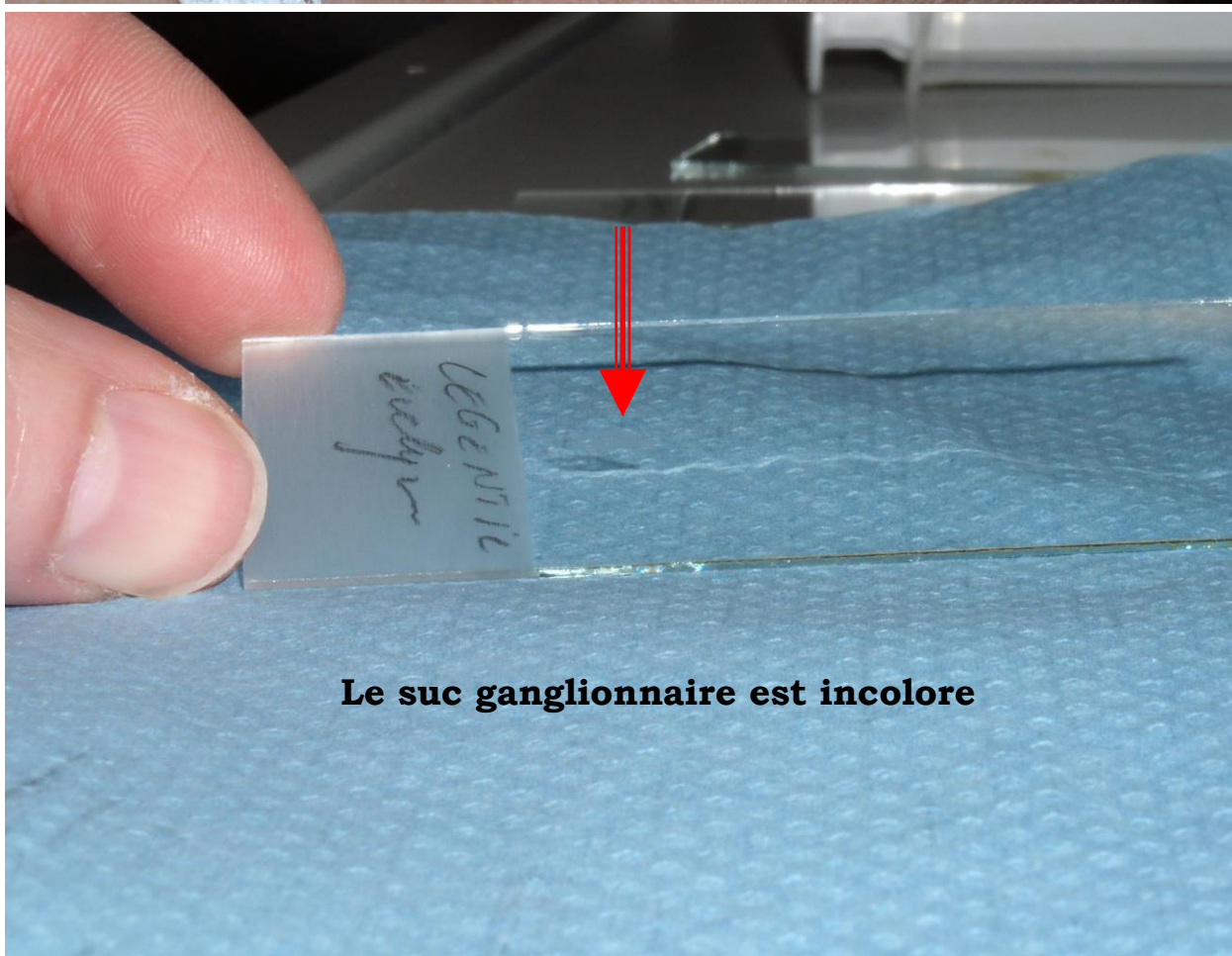
La seule contre-indication de la ponction cytologique est l'existence d'une tuméfaction battante d'allure vasculaire.

L'analyse du frottis permet d'analyser les cellules présentes ainsi que leur aspect.

Figure 7. Cytoponction ganglionnaire sus-claviculaire gauche.



Figure 8. Frottis de cytoponction ganglionnaire.



Le suc ganglionnaire est incolore

B La biopsie ganglionnaire

La biopsie ganglionnaire est impérative. Elle doit être faite sur une adénopathie aussi typique que possible et que la cytoponction ganglionnaire a démontré son caractère malin. Il s'agit du prélèvement d'une adénopathie superficielle, d'une adénopathie médiastinale prélevée par médiastinoscopie ou thoracotomie ou d'une adénopathie rétropéritonéale prélevée par biopsie dirigée trans-pariétale sous contrôle tomodensitométrique, coelioscopie ou laparotomie. Les curages larges sont inutiles et à proscrire, à l'origine de séquelles mécaniques (grosse jambe des curages inguinaux/rétrocruraux).

Technique de biopsie ganglionnaire

a Biopsie d'une adénopathie superficielle

☛ Une biopsie ganglionnaire *ne doit jamais être réalisée sans posséder une orientation diagnostique obtenue par la cytologie ganglionnaire*. La cytoponction ganglionnaire oriente sur le ganglion à prélever, car elle montre la présence de cellules de Reed-Sternberg. L'adénopathie prélevée doit présenter des cellules pathologiques visibles en cytologie, il doit être ni trop petit, ni trop gros car il existe un risque de nécrose déjà visible sur le frottis cytologique). L'adénopathie doit être prélevée en totalité.

☛ **C'est un acte chirurgical** pratiqué soit sous anesthésie locale, soit sous anesthésie générale selon la taille et la topographie de l'adénopathie (axillaire haute par exemple). Il est préférable si possible d'éviter le prélèvements d'adénopathie inguinale car il existe un risque de lymphorrhée prolongée et de plus il peut être remanié par des processus inflammatoires antérieurs (et donc d'interprétation anatomo-pathologique difficile).

☛ La pièce de biopsie ganglionnaire doit être **acheminée non fixée** (dans une compresse imbibée de sérum physiologique) au laboratoire d'Anatomo-Pathologie qui doit être averti du prélèvement et réalisera une congélation. Il autorise une étude immuno-histochimique sur coupe en paraffine ou coupe congelée, analyse nécessaire pour la classification du processus pathogène.

b Biopsie d'une adénopathie profonde

- en cas d'adénopathie médiastinale isolée:

- 1- il faut s'assurer par **un examen clinique rigoureux** (examen des creux sus-claviculaires) de l'absence d'adénopathies superficielles et en particulier des creux sus-claviculaires ;
- 2- il faut s'assurer de la **normalité de l'hémogramme** ;
- 3- il faut analyser **un liquide d'épanchement pleural** s'il existe et s'il est ponctionnable (après avoir éliminer une allergie à la xylocaïne et si l'hémostase le permet) ;
- 4- une biopsie ganglionnaire latérotachéale droite sera réalisée par **médiastinoscopie**, sous anesthésie générale ;
- 5- en dernier recours, la biopsie ganglionnaire sera réalisée sous **thoracotomie ou sternotomie**, sous anesthésie générale.

- en cas d'adénopathie rétropéritonale isolée:

- 1 il faut s'assurer par **un examen clinique rigoureux** de l'absence d'adénopathies superficielles et en particulier des aires ganglionnaires inguinales ;
- 2 il faut s'assurer de la **normalité de l'hémogramme** ;
- 3 il faut analyser **un liquide d'épanchement péritonéal** s'il existe et s'il est ponctionnable (après avoir éliminer une allergie à la xylocaïne et si l'hémostase le permet) ;
- 4 une biopsie ganglionnaire rétropéritonéale sera réalisée par **biopsie dirigée sous contrôle tomодensitométrique**, sous anesthésie locale. Cette geste diagnostique sera réalisé si les rapports de la lésion avec les gros vaisseaux médians et les vaisseaux rénaux l'y autorisent (décision à prendre avec le médecin scannographe) ;
- 5 en cas de cholestase intrahépatique et/ou de foie échographiquement hétérogène, une **ponction biopsie hépatique** pourra être réalisée , sous anesthésie locale ;

6 en dernier recours, la biopsie ganglionnaire sera réalisée sous **coelioscopie** s'il existe un ganglion accessible **ou laparotomie**, sous anesthésie générale.

☛ Dans tous les cas, la pièce biopsique ganglionnaire doit être **acheminée non fixée** (dans une compresse imbibée de sérum physiologique) au laboratoire d'Anatomo-Pathologie qui a été averti du prélèvement.

L'examen anatomo-pathologique permet d'affirmer le diagnostic.

Il existe :

- une destruction de l'architecture ganglionnaire ;
- la présence de 1 à 3% de cellules de Reed-Sternberg,
- au sein d'un granulome inflammatoire (granulome hodgkinien) plus ou moins important.

Il permet d'en préciser le type histologique de la maladie de Hodgkin.

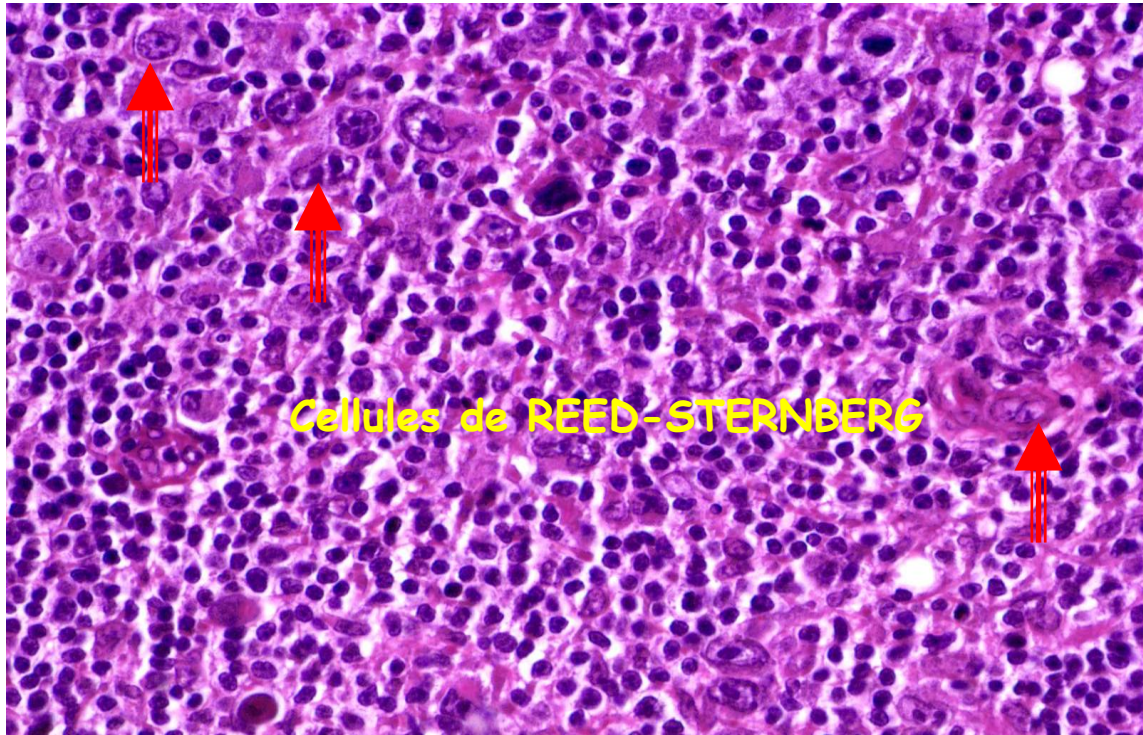
Le classement initial histologique de la maladie de Hodgkin avait été établi par Rye en 1965. Il était fondé sur : - la présence ou non d'une sclérose annulaire identifiant des nodules ; - ainsi que sur la richesse ou la pauvreté en lymphocytes.

Classification anatomo-pathologique. Actuellement, le classement anatomo-pathologique de la maladie de Hodgkin se base sur la classification OMS qui identifie une maladie de Hodgkin classique avec 4 sous-types :

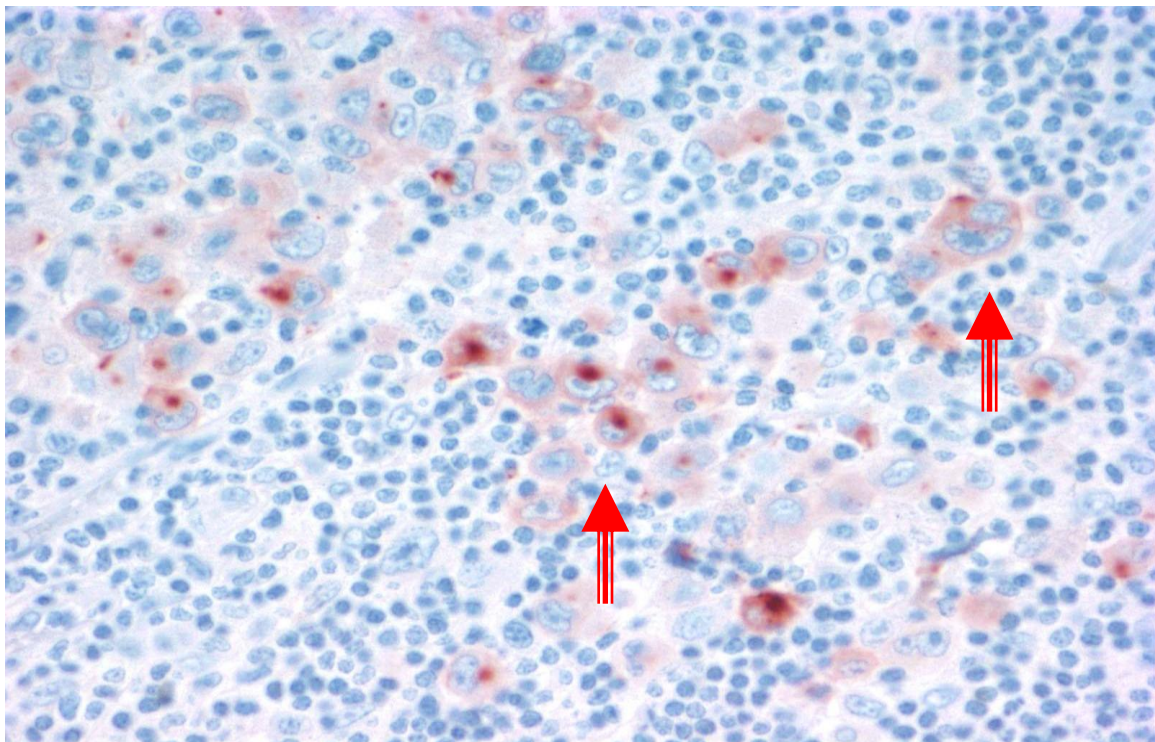
1. le sous-type 1 riche en lymphocytes ou à prédominance lymphocytaire (PL) ;
2. le sous-type 2 scléro-nodulaire (SN) associé à la présence de sclérose (**Figure 9**);
3. le sous-type 3 à cellularité mixte (CM) ;
4. le sous-type 4 à déplétion lymphocytaire (DL).

Figure 9. Maladie de Hodgkin sclérosante avec nombreuses cellules de Reed-Sterberg

A



B Marquage des cellules de Reed-Sternberg par l'anticorps LMP1 témoignant de la présence du virus EBV



Ces différents types histologiques sont statistiquement associés à des formes différentes de début de la maladie.

Maladie de Hodgkin : types histologiques et présentation initiale

Type histologique	%	Présentation clinique les plus fréquentes
1. prédominance lymphocytaire	10%	Enfant, adolescent, début cervical haut
2. sclérose nodulaire	65%	Adolescent, adulte jeune, atteinte médiastinale
3. cellularité mixte	20%	Adulte, début cervical, axillaire ou inguinal
4. déplétion lymphocytaire	5%	Adulte, début inguinal

Immunohistochimie. Des colorations immunohistochimiques sont nécessaires au diagnostic positif et différentiel de la maladie de Hodgkin. Les cellules de Reed-Sternberg expriment les antigènes **CD15** et **CD30** (récepteur d'activation de la famille des récepteurs du TNF).

L'identification des marqueurs **CD15**, un antigène myélomonocytaire, et **CD30** permettent de reconnaître les cellules de Reed-Sternberg avec certitude.

L'infection des cellules tumorales par le virus **EBV** est mise en évidence en immunohistochimie par l'expression de la protéine de latence **LMP1** (son expression est retrouvée dans 40% des cas de maladie de Hodgkin) (**Figure 9B**).

Ces cellules n'expriment pas l'antigène de surface épithélial **EMA** (les lymphomes anaplasiques à grandes cellules sont **CD30+** mais aussi **EMA+**) (**2**). La cellule de Reed-Sternberg n'est habituellement pas reconnue par les anticorps pan-B ou pan-T.

(2) En cas de doute sur la nature des grandes cellules, on éliminera un carcinome indifférencié à grandes cellules grâce aux marqueurs de la cytokératine et un mélanome grâce à l'antigène **HMB45**.

La forme anatomo-pathologique classique de la maladie de Hodgkin est la forme sclérosante nodulaire (MHSN) (3) (80% des cas), forme du sujet jeune de localisation sus-diaphragmatique. Il existe une forme diffuse de MDH (MHD) (20% des cas) du sujet plus âgé.

(3) Aspects anatomo-pathologiques de la maladie de Hodgkin

La forme anatomo-pathologique classique de la maladie de Hodgkin est la forme sclérosante nodulaire (MHSN). Quatre critères la définissent :

- 1- le découpage du parenchyme ganglionnaire en nodules ;
- 2- une fibrose annulaire d'abord grêle puis en bandes épaisses ;
- 3- l'épaississement fibreux de la capsule
- 4- la présence de cellules lacunaires à cytoplasme abondant, à noyau monlobé, bilobé ou polylobé contenant des nucléoles souvent petits et moins nombreux par rapport à la cellule de Reed-Sternberg.

Il existe différents sous-types selon la réaction cellulaire située dans les nodules autour des cellules tumorales : a- *sous-type lymphocytaire ou lymphohistiocytaire* : les cellules tumorales lacunaires ou de Reed-Sternberg sont peu nombreuses et entourées de lymphocytes, d'histiocytes et parfois de cellules épithélioïdes. b- *sous-type à cellularité mixte ou granulomateux* : les cellules tumorales sont plus nombreuses, le nombre de lymphocytes diminue, le nombre de plasmocytes augmente et sont présents des PNN et PNE. c- *sous-type avec déplétion lymphoïde* : il se développe soit *une forme fibreuse* avec une fibrose collagène mutilante détruisant le centre des nodules avec persistance de quelques cellules tumorales ; soit *une forme fibrohistocytaire* comprend une accumulation d'histiocytes activés entourant les cellules tumorales et des fibroblastes au noyau hypertrophique ; soit un troisième aspect de *MHSN riche en cellules tumorales*.

Il existe une forme diffuse de MDH (MHD) : elle ne comprend aucune organisation nodulaire, aucune fibrose annulaire, aucune cellule lacunaire ; on distingue *une MHD à cellularité mixte* (cellules de Reed-Sternberg entourées de lymphocytes T, plasmocytes, de PNN et PNE, d'histiocytes voire de cellules épithélioïdes). Cette forme correspond au type III de la classification de Lukes-Rye ; *une MHD riche en lymphocytes* où les cellules de Reed-Sternberg parfois nombreuses et les cellules de Hodgkin sont accompagnées de lymphocytes surtout T et par des histiocytes : cette forme représente la forme initiale de MDH ; *la MHD riche en cellules épithélioïdes* se caractérise par la présence de nombreux et larges amas de cellules épithélioïdes masquant les cellules de Reed-Sternberg : cette forme pose un problème de diagnostic différentiel avec certains lymphomes T ou B ; *la MHD interfolliculaire* avec cellules de Reed-Sternberg sans cellules lacunaires (début interfolliculaire d'une MDH) ; *la MHD avec déplétion lymphoïde* dans sa forme fibreuse ou fibrohistocytaire ou dans sa forme sarcomateuse riche en cellules tumorales posant le problème du diagnostic différentiel avec le lymphome non hodgkinien anaplasique à grandes cellules.

Le diagnostic différentiel de la maladie de Hodgkin

A l'examen anatomo-pathologique ganglionnaire, il faut différencier la maladie de Hodgkin (Tableau I) :

- du paraganulome nodulaire de Poppema et Lennert (Figure 10);
- d'un lymphome non hodgkinien anaplasique à grandes cellules.

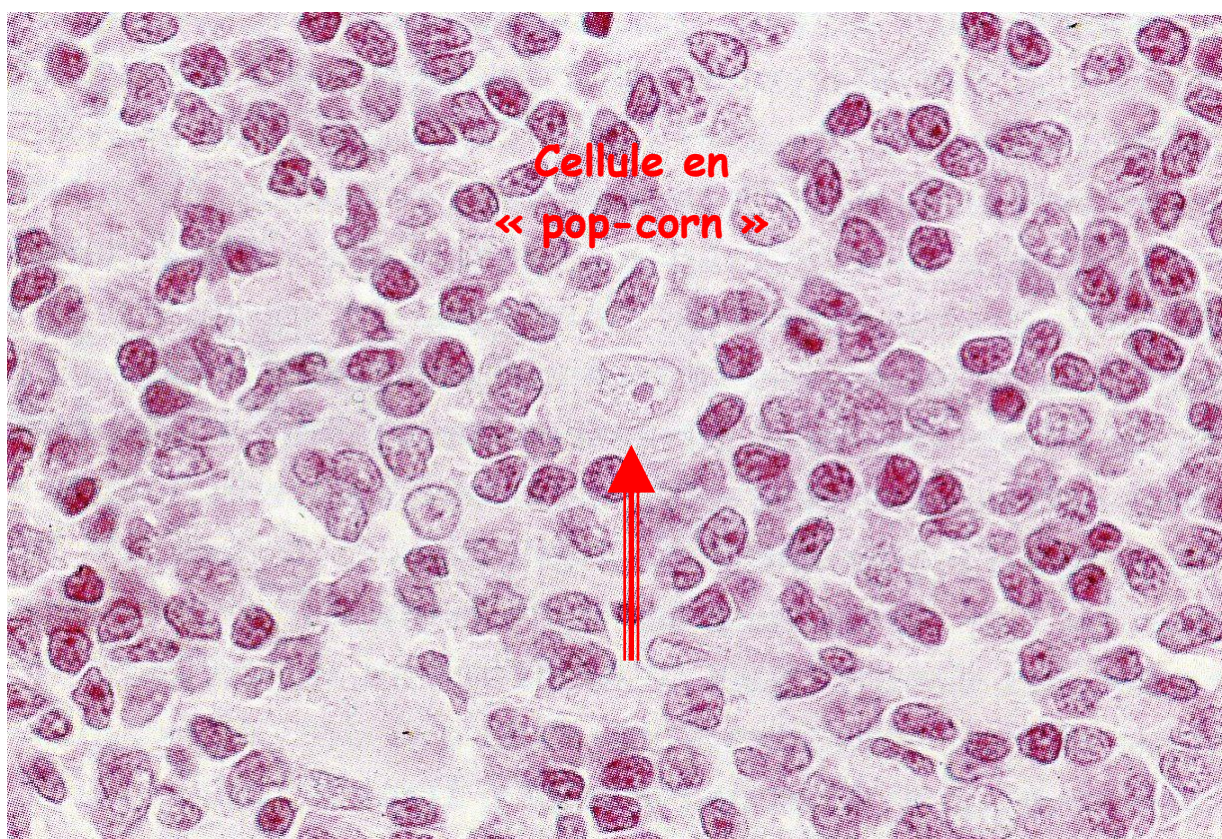
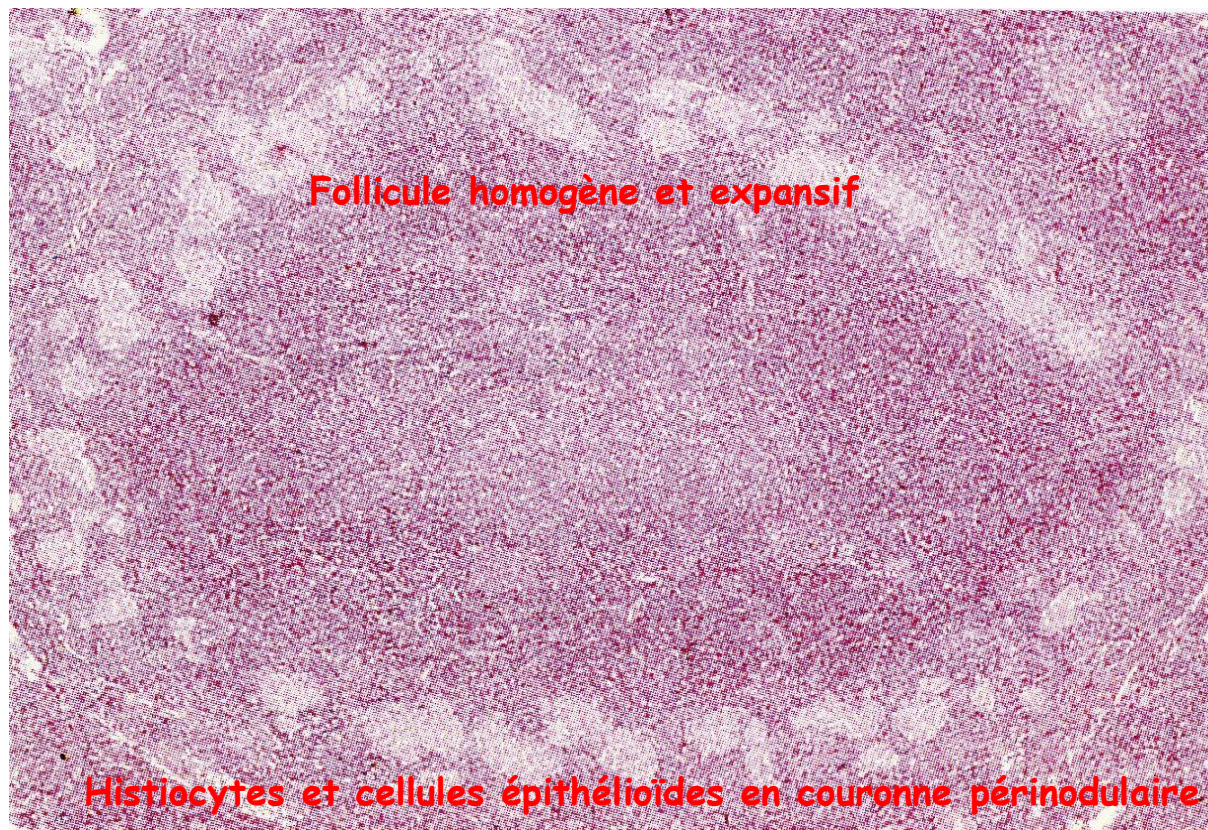
Tableau I. Diagnostic différentiel d'une maladie de Hodgkin

	Maladie de Hodgkin	Paraganulome de Poppema et Lennert	Lymphome anaplasique à grandes cellules
Cellule de Reed-Sternberg	+	- (cellule en "pop-corn")	- Grandes cellules
Marqueurs B	-	+	-
Marqueurs T	-	-	+/-
CD45	-	+	+
CD15	+	-	-
CD30	+	-	+
EMA	-	+	-
ALK	-	-	+

Le paraganulome de Poppema et Lennert. Le paraganulome nodulaire de Poppema et Lennert, d'abord classé en sous-type 1 à prédominance lympho-histiocytaire de la classification de Lukes-Rye, serait en fait un lymphome B d'origine folliculaire et à potentiel malin est très limité (4).

Il est actuellement considéré comme un lymphome de bas grade non évolutif, mais une transformation en lymphome B agressif a été observée.

Figure 10. Paragranulome de Poppema et Lennert



(4) Le granulome nodulaire de Poppema et Lennert contient des cellules tumorales grandes à cytoplasme peu abondant et à noyau volumineux clair polylobé dit en « pop-corn », parfois de rares cellules de Reed-Sterberg sont présentes. Ces cellules tumorales siègent dans des follicules lymphoïdes B modifiés : il existe une hyperplasie folliculaire, le follicule devenant volumineux, expansif et homogène par transformation lymphoïde progressive ; les cellules au noyau en pop-corn se situent au milieu de lymphocytes et d'histiocytes ; les amas d'histiocytes et de cellules épithélioïdes sont disposés en couronne périnodulaire. Les cellules tumorales expriment les antigènes associés aux cellules B, CD20 mais également l'EMA et rarement CD30 ; elles n'expriment pas CD15. La population lymphoïde réactionnelle comprend des lymphocytes de type B ayant un phénotype de cellules du manteau, des lymphocytes CD4⁺, et les cellules tumorales sont cernées par des lymphocytes NK et des cellules dendritiques folliculaires. Cette entité évolue parfois en lymphome B de grande malignité.

Le lymphome anaplasique à grandes cellules. Le lymphome anaplasique à grandes cellules peut contenir des grandes cellules ressemblant aux cellules de Reed-Sternberg. Elles expriment l'antigène CD30. Ce lymphome est fait de cellules T et est caractérisé par une translocation chromosomique t(2;5) conduisant à l'hyperexpression d'une protéine nommée ALK (pour « anaplastic lymphoma kinase »).

Le diagnostic de gravité de la maladie de Hodgkin

Le diagnostic de gravité de la maladie de Hodgkin repose sur **le bilan d'extension de la maladie.**

Extension anatomo-clinique de la maladie de Hodgkin

L'extension anatomo-clinique de la maladie de Hodgkin est avant tout :

par contiguïté lymphatique

Initialement localisée, la maladie s'étend de proche en proche **par voie lymphatique** selon le sens physiologique d'un ganglion à l'autre, puis d'une aire ganglionnaire à une autre.

- A partir d'un point de départ cervical, axillaire ou médiastinal, l'extension se fait vers le creux sus-claviculaire puis les autres aires ganglionnaires.

- A partir d'un point de départ rétropéritonéal, l'extension se fait *via* le canal thoracique vers le creux sus-claviculaire gauche. La mise en évidence d'une adénopathie sus-claviculaire gauche est donc fréquente au diagnostic d'une maladie de Hodgkin.
- L'atteinte viscérale s'exerce essentiellement par contiguïté ganglionnaire ou par voie hématogène.
- La maladie naît au niveau du médiastin dans 65% des cas, alors que dans 25% des cas, le point de départ est cervical haut. Les débuts inguinal, pelvien ou axillaire sont plus rares (5%).

l'extension est parfois hématogène

L'**extension hématogène** de la maladie de Hodgkin explique les atteintes médullaires et spléniques (la rate n'a pas d'afférence lymphatique).

L'**atteinte splénique** génère une atteinte hépatique. L'atteinte splénique histologique est retrouvée dans 15 à 30% des cas au diagnostic sans atteinte des territoires intermédiaires. Les localisations spléniques déterminent à leur tour le point de départ d'une extension ganglionnaire lombo-aortique.

Bilan d'extension anatomo-clinique de la maladie de Hodgkin

☛ Le doit être mené avec rigueur car il est d'importance capitale pour le traitement. Il vise à explorer l'ensemble des aires ganglionnaires et extra-ganglionnaires susceptibles d'être touchées par la maladie. Il en découlera une stratification rigoureuse.

Les différents éléments nécessaires pour évaluer l'extension de la maladie ont fait l'objet des recommandations de la conférence d'Ann Arbor en 1971 et ont été mises à jour lors de la conférence de Costwolds en 1989.

Recommandations de Costwolds pour le bilan initial de la maladie de Hodgkin

Sont recommandés :

Anamnèse et examen clinique
Symptômes B
Examen clinique :siège et volume des adénopathies ;
nombre d'aires ganglionnaires atteintes

Imagerie
Radiographie pulmonaire de face, calcul de l'IM T
Scanner thoracique
Scanner abdomino-pelvien

Bilan de la fonction hépatique
Tests fonctionnels hépatiques
LDH

Hématologie
Hémogramme*
Décompte des lymphocytes*
Vitesse de sédimentation des hématies*
Biopsie ostéo-médullaire

Biochimie
Albuminémie, calcémie*,
Créatininémie

Dans certaines circonstances :

Echographie
IRM

Autres imageries : Tomographie avec émissions de positons (TEP) (systématique)

*non pas pour le classement mais à visée thérapeutique

Le bilan d'extension comporte :

A un interrogatoire

L'interrogatoire recherche des signes cliniques d'évolutivité ou symptômes généraux suivants (**syndrome B**) (**B si existe 1 signe clinique**):

- 1 fièvre sans foyer infectieux 38°C pendant plus de 7 jours** dans le mois précédent (sans relation avec une cause infectieuse détectable) ;
- 2 sueurs nocturnes abondantes** mouillant le linge et sueurs parfois diurnes ;

3 amaigrissement 10% du poids du corps en moins de 6 mois (en dehors d'une cure d'amaigrissement ou avant toute hospitalisation ou opération)

← Le prurit n'est pas un signe clinique d'évolutivité.

Il faudra rechercher un retentissement de la maladie sur l'état général du malade par la quantification des **indices d'activité** de l'OMS (0 à 4) ou de Karnowsky (de 100% à 0%).

B un examen clinique

L'exploration clinique des aires ganglionnaires superficielles, de la rate et du foie et des aires lymphoïdes ORL de l'anneau de Waldeyer (amygdales et cavum) *a fortiori* s'il existe une atteinte ganglionnaire cervicale haute. Le siège et la date d'apparition de la première adénopathie sont à relever.

- **Le siège précis des adénopathies cervicales** conditionne les caractéristiques des champs d'irradiation. Les adénopathies cervicales basses sont sous, rétro et sus-claviculaires et ne dépassent pas un plan horizontal perpendiculaire à l'axe du cou passant par le cartilage cricoïde, le tête étant en extension ; les adénopathies cervicales hautes siègent au-dessus de ce plan.

- On recherchera **une localisation ORL** par l'examen clinique et la biopsie, notamment en cas d'adénopathie cervicale haute (très rare). Au besoin et en fonction de l'examen clinique et tomodensitométrique ORL, il faudra réaliser une biopsie ORL localisée amygdalienne ou du cavum.

- Il faut réaliser **un schéma daté de l'extension clinique ganglionnaire et hépato-splénique**. Le siège de chaque adénopathie sera noté et le nombre total de sites ganglionnaires sera déterminé. Les territoires où la masse ganglionnaire est d'un diamètre 5 cm seront notés.

C l'exploration des chaînes ganglionnaires du médiastin

L'exploration des chaînes cliniques ganglionnaires du médiastin est réalisée par *la radiographie pulmonaire et l'examen tomodensitométrique thoracique*.

- **La radiographie pulmonaire met en évidence un élargissement médiastinal.**

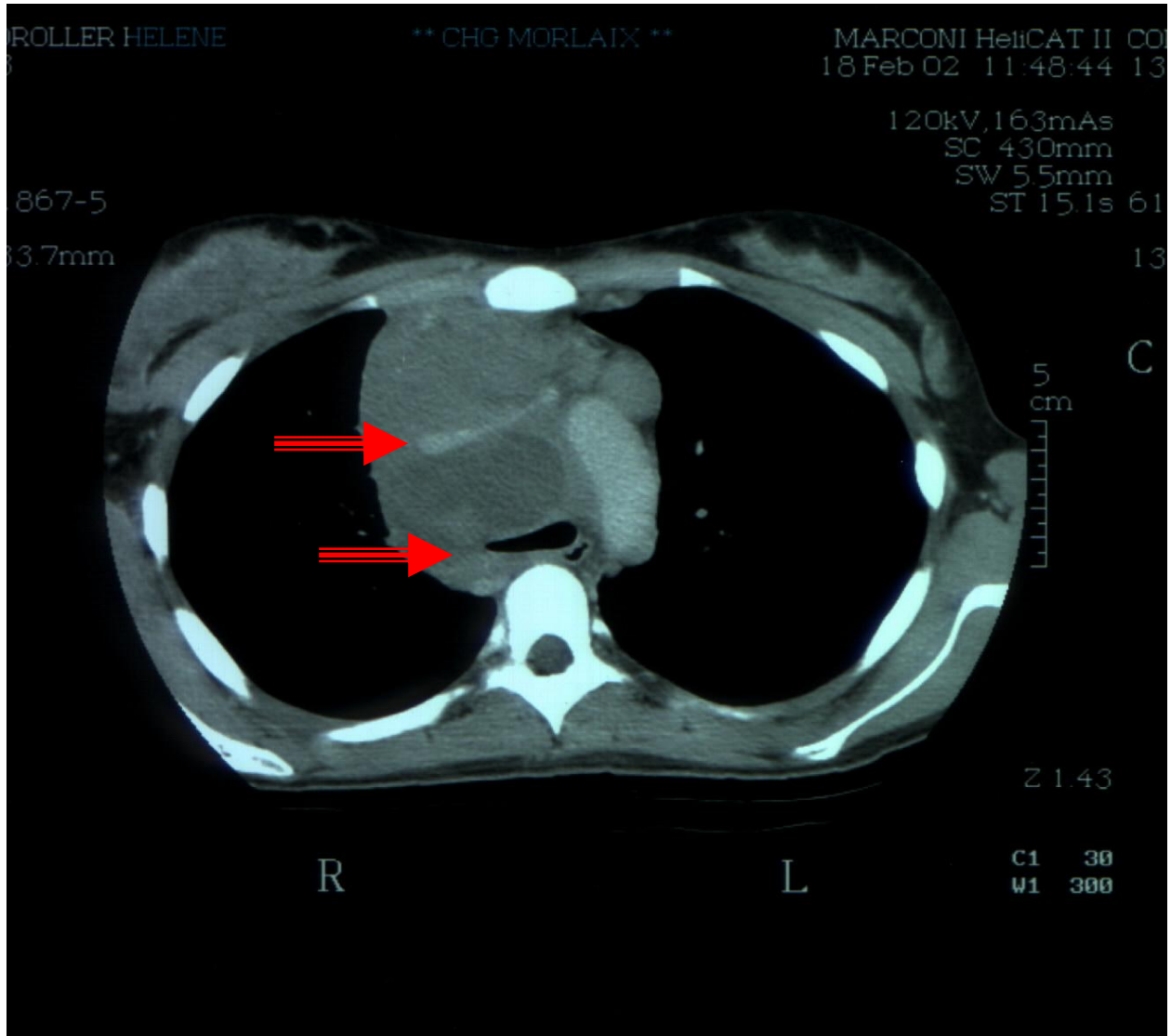
- **Il existe une augmentation de l'index médiastino-thoracique** : c'est le rapport de la plus grande largeur de la tumeur médiastinale à la largeur du thorax au niveau de l'espace intervertébral D5/D6. L'IMT est normalement inférieur à 0,33 L'IMT constitue un des facteurs pronostiques, les grosses masses médiastinales ayant un taux de curabilité inférieur.
- Il faut rechercher **des lésions associées** : parenchymateuses pulmonaire, épanchement pleural et/ou péricardique.

L'étude tomодensitométrique thoracique met en évidence des adénopathies médiastinales. L'examen est réalisé avec injection (**Figures 5 et 11**) (après élimination des contre-indications à l'injection iodée : allergie aux produits de contraste iodés ou allergie connue nécessitant une préparation anti-allergique ; existence d'une insuffisance rénale).

- **Les ganglions pathologiques siègent dans le médiastin moyen.** Une extension antéro-supérieure d'une adénopathie entraîne un enserrement et une compression des vaisseaux médiastinaux de la veine cave supérieure et du tronc innominé.
- **L'étude tomодensitométrique thoracique** recherche des lésions de contiguïté pleurales, sternales ou costales, péricardiques, parenchymateuses pulmonaires et des lésions pulmonaires à distance par des fenêtres spécifiques d'analyse pulmonaire. On recherchera des localisations non contiguës : pulmonaires uni-ou bilatérales (chaque poumon est considéré comme un viscère), pleurales. Un épanchement pleural sans cellules tumorales à la ponction ne constitue pas ni une atteinte extranodale de contiguïté ni une atteinte viscérale. En présence de cellules tumorales pleurales, ce qui est exceptionnel, on considère qu'un viscère non contigu est atteint.
- **Après traitement**, la difficulté **d'évaluer une lésion médiastinale résiduelle** après traitement favorise la réalisation, dans les grosses masses médiastinales initiales, d'exams complémentaires destinés à préciser le caractère évolutif ou séquellaire fibreux de lésions qui persisteront après traitement comme **la tomographie avec émission de positons.**

Figure 11. Examen tomodensitométrique médiastin révélant une masse ganglionnaire médiastinale.

Noter la compression du tronc innominé et de la trachée.

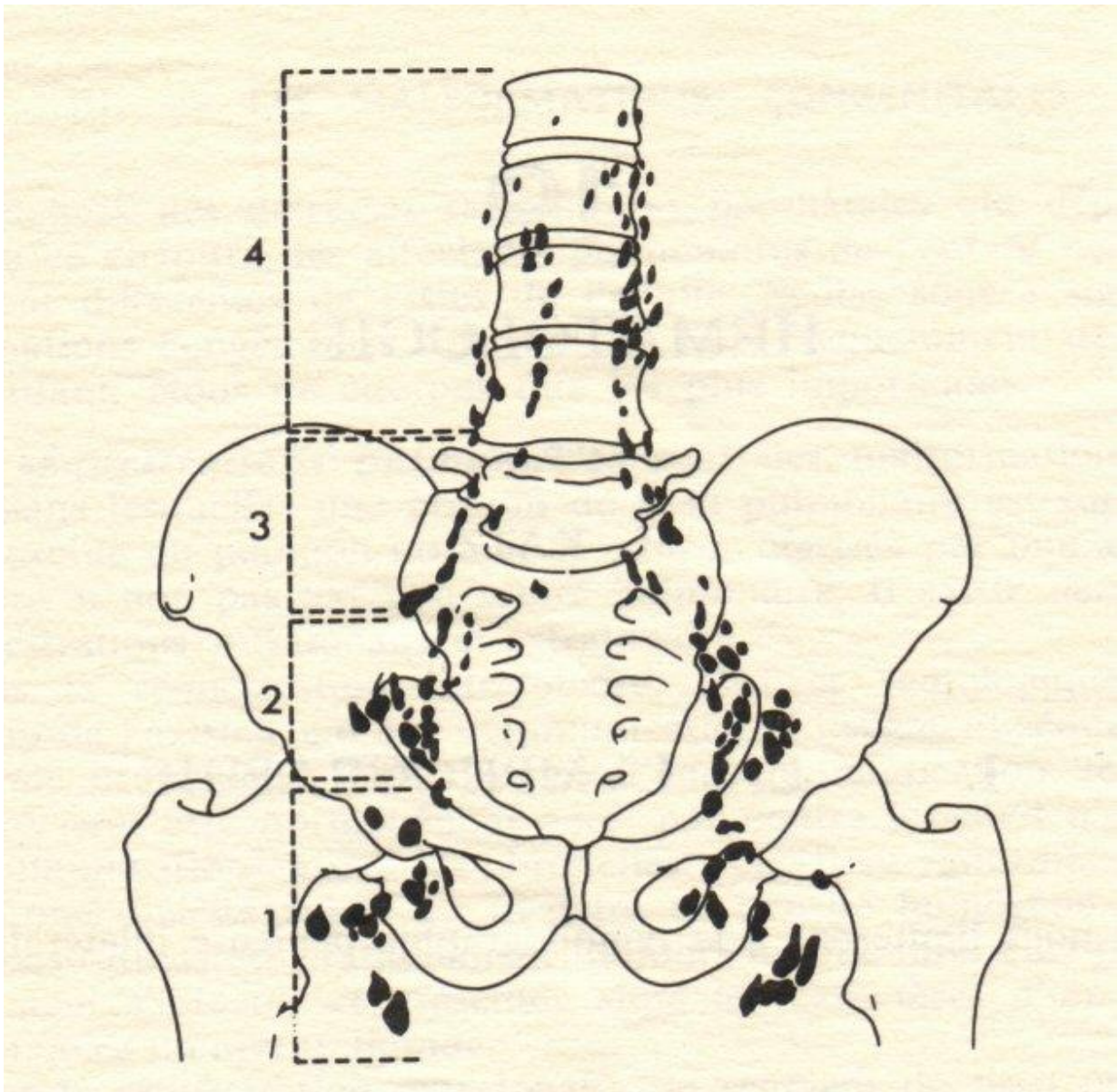


D l'exploration des chaînes ganglionnaires sous-diaphragmatiques (Figures 12 et 13)

L'analyse est réalisée par **3 techniques d'examens qui sont complémentaires** :

- la tomodensitométrie abdominale ;
- la tomodensitométrie par émission de positons au 18-FDG.
- L'échographie hépato-splénique peut aider à l'analyse de l'homogénéité parenchymateuse de ces tissus.

Figure 12. Les aires ganglionnaires sous-diaphragmatiques

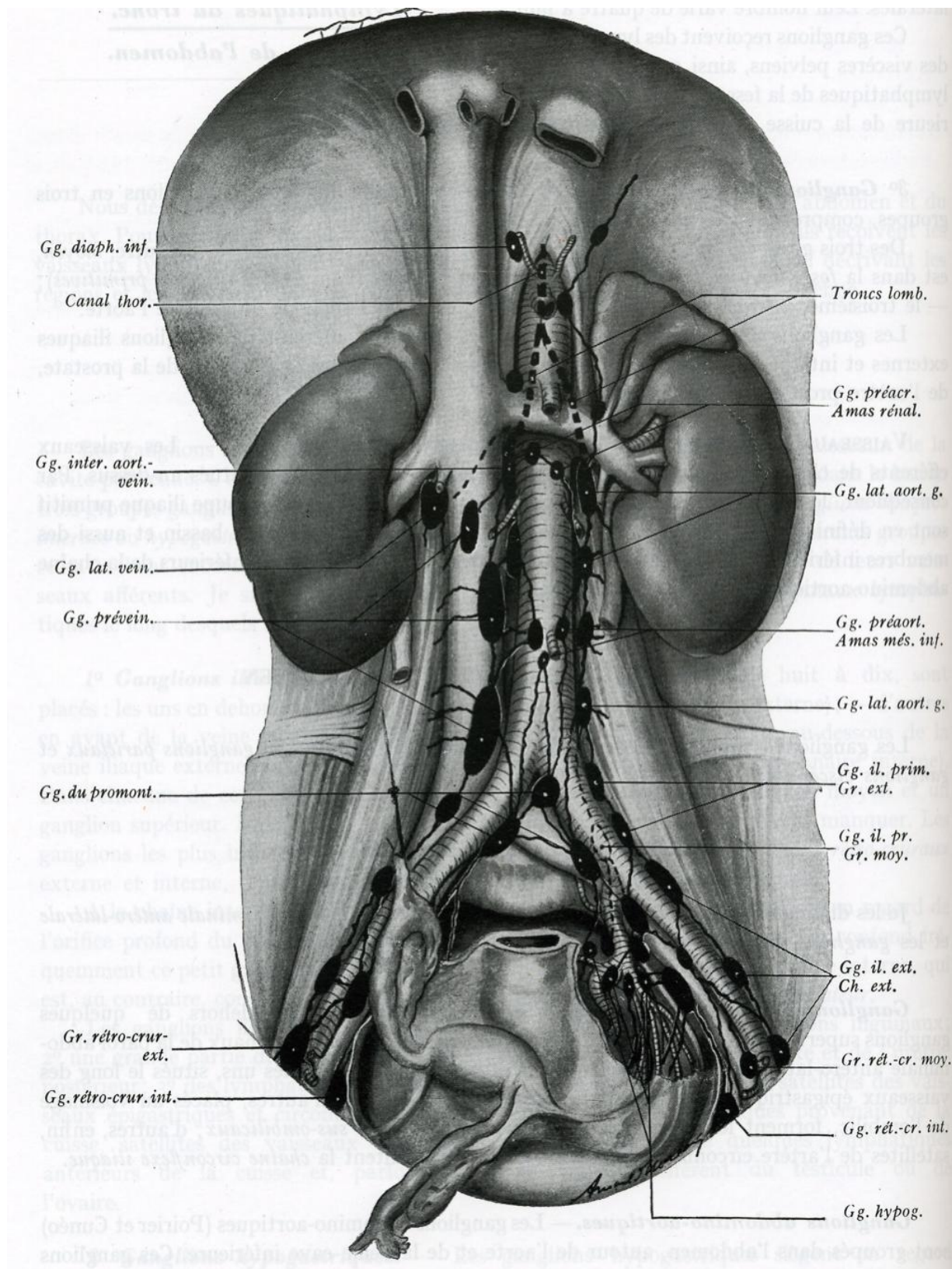


Les territoires ganglionnaires sous-diaphragmatiques comprennent :

1 les aires inguinales ; 2 les aires iliaques externes ; 3 les aires iliaques primitives ;
4 l'aire lombo-aortique (l'aire splénique est homologuée à une aire ganglionnaire).

☛ Noter la proximité de l'aire ganglionnaire lombo-aortique avec la face antérieure du corps vertébral. Ceci explique la possibilité de **douleurs rachidiennes lombaires** dans la pathologie ganglionnaire lombo-aortique (**Figure 13**).

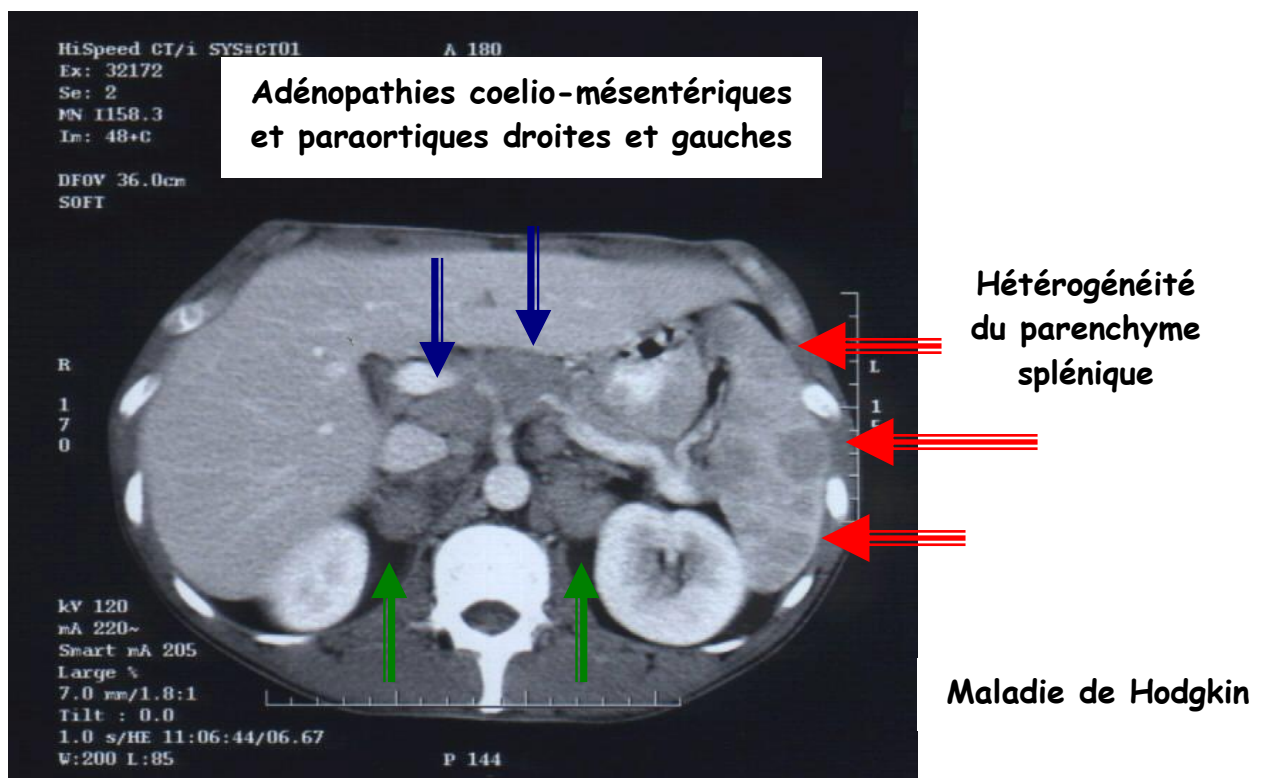
Figure 12. Anatomie des aires ganglionnaires sous-diaphragmatiques



a la tomodensitométrie abdominale

L'examen tomodensitométrique est capable de déceler la présence des ganglions de taille 5 mm. Les adénopathies hodgkiniennes se trouvent dans l'espace cellulograissex du rétropéritoine et l'injection des axes vasculaires médians facilitent la mesure du volume ganglionnaire. L'examen autorise l'exploration des chaînes lymphatiques spléniques et hépatiques qui peuvent être atteintes par le processus hodgkinien ainsi que l'analyse de l'homogénéité des parenchymes hépato-splénique (recherche de lésions nodulaires) (Figure 14).

Figure 14. Examen tomodensitométrique abdominal révéle des adénopathies rétropéritonéales et une rate hétérogène

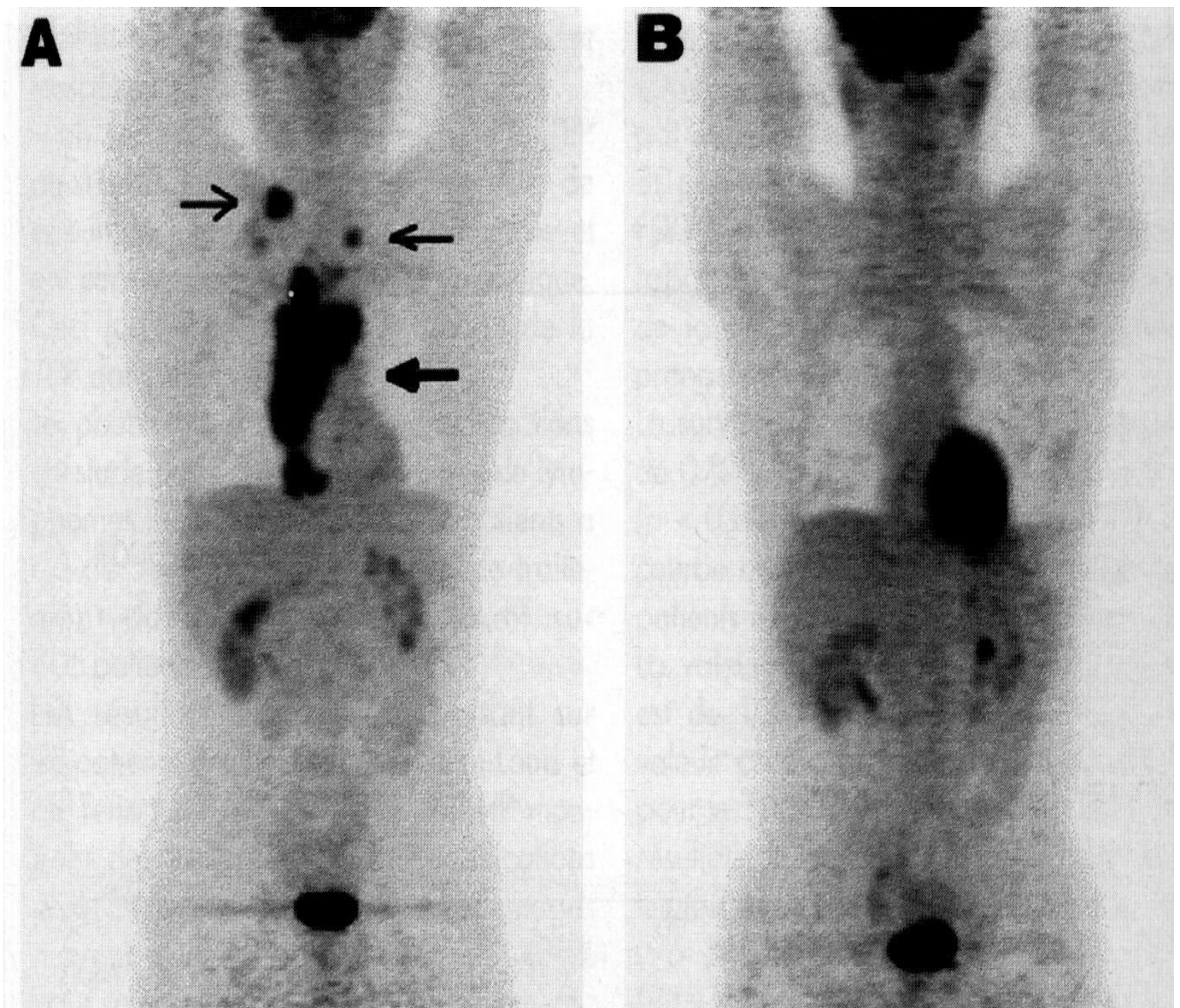


b La tomographie par émissions de positons (TEP-Scan)

Le TEP-Scan utilise l'injection après repos musculaire prolongé de 18-FDG (18-fluorodésoxyglucose) (Figure 15). Ce marqueur est hypermétabolisé par les cellules

tumorales et repère les adénopathies cliniques et infracliniques, une fixation potentielle hépatosplénique et les atteintes parenchymateuses notamment pulmonaires.

Figure 15. Tomographie par émission de positons au 18-FDG dans une maladie de Hodgkin médiastinale avant (A) et après traitement (B).



c- l'échographie hépato-splénique augmente la sensibilité de détection des lésions nodulaires parenchymateuses et permet l'exploration de leurs pédicules vasculaires.

d- la lymphographie pédieuse bilatérale n'est plus réalisée en pratique hématologique courante et a été supplantée par l'examen en TEP-Scan.

Elle donnait des informations importantes sur la taille et l'hétérogénéité ganglionnaire .

Adénopathies hodkiniennes



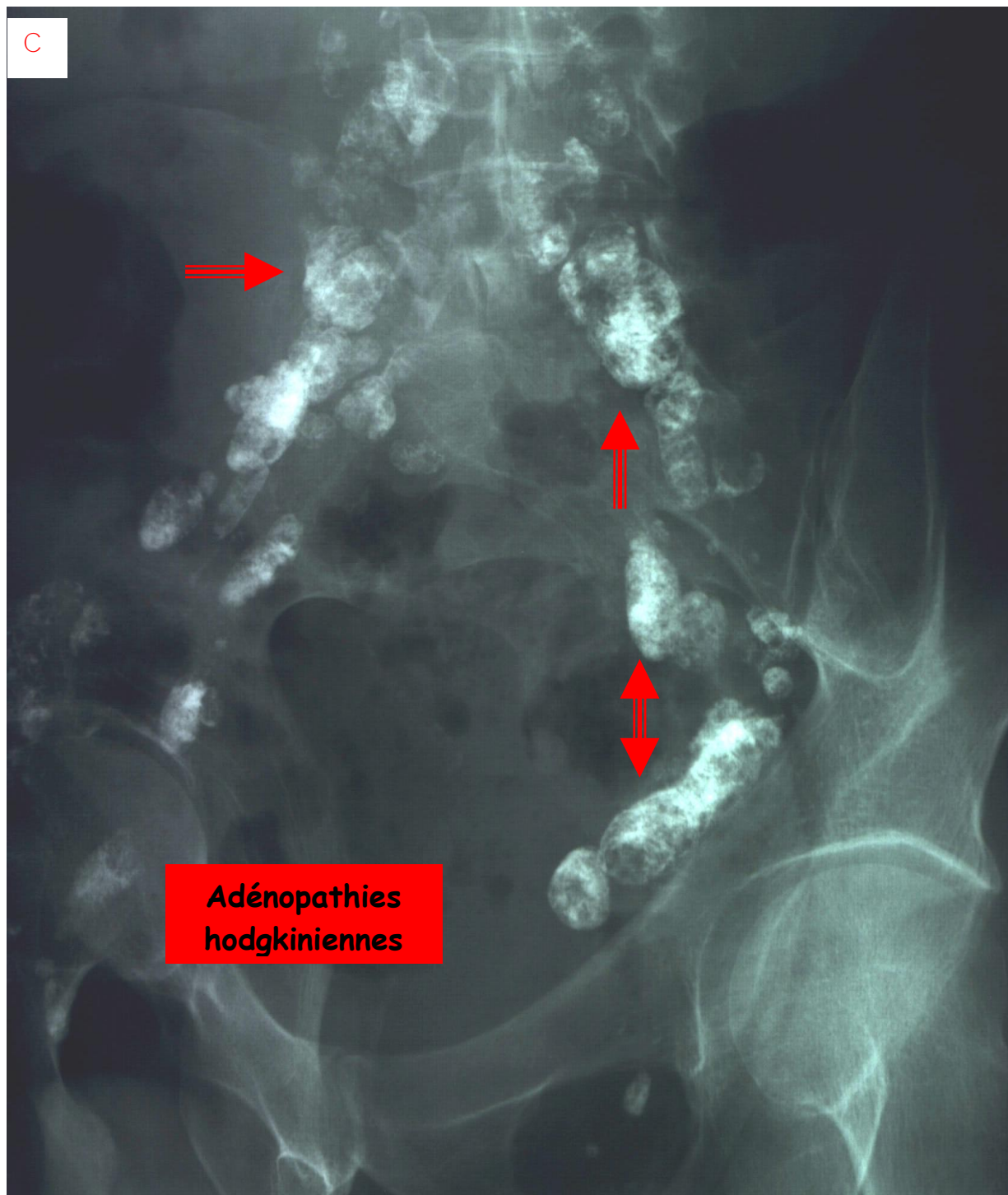
A. Lymphographie le deuxième jour.

A l'état normal, les canalicules ne sont plus opacifiés, les ganglions gardent le produit de contraste et sont visibles.

- a. Aspect finement piqueté d'un ganglion ovalaire.
- b. Ganglion bi-concave.
- c. Ganglion en croissant.

B. Maladie de Hodgkin. Atteinte ganglionnaire.

- a. Microlacune et macro-lacune.
- b. Lacune plus importante et confluyente.
- c. Aspect fantomatique.



C Adénopathies hodgkiniennes
Incidence oblique antérieure gauche

E Etude de l'extension extra-lymphatique

L'étude de l'extension extra-lymphatique concerne 3 sites principaux : le foie, le parenchyme pulmonaire et la moelle osseuse.

La détection d'une atteinte histologique médullaire rend indispensable la réalisation d'une biopsie osté-médullaire, d'autant plus qu'il existe des signes cliniques d'activité évolutive (symptômes B) et/ou une atteinte ganglionnaire sous-diaphragmatique et/ou une modification de l'hémogramme : elle recherche une fibrose médullaire, un granulome hodgkinien, plus rarement sont observées des cellules de Reed-Sternberg.

Selon l'orientation clinique et /ou biologique, d'autres explorations seront indiquées : une ponction biopsie-hépatique s'il existe une hépatomégalie et/ou une cholestase hépatique (taux de phosphatases alcalines $> 2N$) et/ou des lésions nodulaires hépato-spléniques ; une scintigraphie osseuse, une IRM vertébrale voire une biopsie vertébrale en cas de suspicion d'atteinte osseuse. Les autres atteintes viscérales ou osseuses sont beaucoup plus rares.

F Recherche d'un syndrome inflammatoire

On recherchera des signes biologiques témoignant de l'existence d'un syndrome inflammatoire : 6 signes biologiques : hyperleucocytose avec polynucléose, VS > 40 à la 1^{ère} heure, fibrinogénémie > 5 g/l, anémie inflammatoire, hyper-alpha2globuline > 8 g/l, hypergammaglobulinémie > 18 g/l (b si 2 signes biologiques ou pour certains auteurs b si VS > 50). Sont également observés : une hyperplaquettose de syndrome inflammatoire, une hyperéosinophilie $> 0,4$ Giga/l, une lymphopénie < 1 Giga/l.

Une sérologie VIH sera systématiquement réalisée, le déficit immunitaire favorisant l'apparition de la maladie de Hodgkin (la maladie survenant sur ce terrain est habituellement de stade avancé et caractérisée par une fréquence de l'atteinte extra-ganglionnaire et médullaire et une sensibilité des malades aux agents cytotoxiques; si VIH⁺, 100% d'association avec l'EBV⁺ dans les cellules de Reed-Sternberg).

Il faut également réaliser les sérologies VHB et VHC.

Classification clinique de la maladie de Hodgkin

Le bilan d'extension de la maladie de Hodgkin permet une évaluation de la masse tumorale.

Elle permet d'avancer une stratégie thérapeutique donnée et sa probabilité de succès.

La classification clinique de la maladie de Hodgkin repose sur :

- la localisation sus- et/ou sous diaphragmatique des territoires ganglionnaires atteints ;
- sur l'existence ou non de symptômes généraux ;
- sur l'existence de localisations viscérales de la maladie.

• **La classification en stades cliniques d'Ann Arbor** est la plus utilisée et a été définie en 1971 (**Tableau II**).

Cette classification a conduit à opposer deux formes de MDH :

- **les formes localisées de stades anatomo-cliniques I et II** pour lesquels le taux de rémission complète après traitement avoisine 95%. Le taux de guérison à 10 ans est proche de 85%. Les facteurs pronostiques défavorables sont : la présence de signes cliniques et/ou biologiques d'activité évolutive, une atteinte de trois aires ganglionnaires ou plus (stades II 3+), un âge > 40 ans, la présence d'un volumineux médiastin IMT > 0,35, le sexe masculin, la mauvaise réponse au traitement.
- **Les formes avancées de MDH, de stades anatomo-cliniques IIIB et IV** pour lesquelles le taux de rémission complète est de 70% et le taux de guérisons à 10 ans sont de 50-60%. Les facteurs pronostiques défavorables sont : un âge > 45 ans, le sexe masculin, la présence de signes cliniques et/ou biologiques d'activité évolutive, le stade IV, une anémie < 10,5 g/dL, une hypalbuminémie et une lymphopénie < 0,6 Giga/l, la mauvaise réponse au traitement.
- **Les stades III** sont de gravité intermédiaire.

Tableau II. Classification anatomo-clinique de la maladie de Hodgkin (classification d'Ann-Arbor)

Stades	Définition	%
Stade I	Une seule aire ganglionnaire atteinte	16%
Stade II	2 aires ganglionnaires atteintes d'un même côté du diaphragme préciser le nombre d'aires ganglionnaires atteintes par II ₂ , II ₃ ...	60%
Stade III*	Atteinte ganglionnaire sus-et sous-diaphragmatique	20%
Stade IV\$	Existence d'une atteinte viscérale : foie, poumon, moelle osseuse, os	14%

Selon la classification de Cotswolds, le stade III est divisé en 2 sous-classes : III₁ est un stade II sus-diaphragmatique étendu vers le hile splénique et portal tandis que le stade III₂ est une atteinte diffuse sus-et sous-diaphragmatique. Cette classification considère les atteintes ganglionnaires hilaires, mammaire interne et paravertébrale comme distinguées des atteintes médiastinales. L'existence d'une forte masse ganglionnaire périphérique ou abdominale de taille supérieure à 10 cm ou d'un IMT > 0,35 sont considérés comme des facteurs de gravité additionnels.

\$ Une atteinte viscérale par contiguïté à partir d'une adénopathie pathologique ne constitue pas un caractère de stade IV. On signale cette atteinte par contiguïté par la lettre E suivi de l'organe concerné (exemple E poumon, E péricarde, E sternum..) en complément du stade (exemple : IE ou IIE, IIIIE...). L'atteinte viscérale par voie hémotogène est de plus mauvais pronostic. De plus, la rate est considérée dans la classification anatomo-clinique comme une atteinte lymphatique ganglionnaire et peut être spécifiée par le sigle S en cas d'atteinte splénique.

« A/B » : absence /présence de fièvre > 38°C, d'amaigrissement et/ou de sueurs

Cependant cette classification n'est pas parfaite pour l'évaluation pronostique (un stade IIIB comprenant une atteinte sus- et sous diaphragmatique avec signes cliniques d'activité évolutive est plus grave qu'un stade IVA qui présente 2-3 localisations ganglionnaires sus-diaphragmatiques et une localisation pulmonaire).

• Une autre classification pronostique a récemment été déterminé chez des patients adultes traités de façon homogène (groupe Paris-Ouest France).

■ Cette classification tient compte de :

1. l'âge < 40 ans (0) ou > 40 ans (1 point) ;
2. l'existence (1) ou non (0) de **signes cliniques d'activité évolutive** (signes B) ;
3. du **nombre d'aires ganglionnaires atteintes** incluant la rate (< 2 aires ganglionnaires : 0 point ; 3-4 aires : 1 point ; 5 aires : 2 points) ;
4. de l'existence (1) ou non (0) d'une **atteinte viscérale**.

■ L'association de ces caractéristiques au diagnostic permet d'identifier **trois groupes de malades** :

les formes favorables (0-1 point) ;

les formes à risque intermédiaire (2 et 3 points) ;

les formes de haut risque (4 et 5 points).

Traitement de la maladie de Hodgkin

Préalables thérapeutiques

- Il faut réaliser chez un homme jeune avant tout traitement **une cryoconservation de sperme** en raison du risque ultérieur de stérilité.
- **Chez tous les malades** un bilan de faisabilité thérapeutique par une évaluation viscérale rénale, cardiaque... et une recherche de foyers infectieux.

Les moyens thérapeutiques

La maladie de Hodgkin est une maladie chimiosensible et radiosensible. Ainsi, le traitement repose sur une polychimiothérapie séquentielle suivie d'une radiothérapie curative sur les aires ganglionnaires atteintes et une radiothérapie prophylactique sur les aires adjacentes (7).

(7) L'efficacité de la radiothérapie prophylactique des aires ganglionnaires adjacentes aux aires atteintes a été validée et repose sur le mode d'extension lymphatique de proche en proche de la maladie de Hodgkin. Le traitement de type MOPP a ouvert l'ère du traitement mixte chimioradiothérapeutique. Cependant devant l'effet leucémogène de l'association MOPP et de l'effet stérilisant, la mise en place d'un traitement de polychimiothérapie peu ou pas leucémogène de type ABVD est devenu la référence. Les thérapeutes tentent actuellement une décélération thérapeutique dans les formes localisées afin de réduire les effets à long-terme de la radiothérapie.

☛ **A condition d'un classement initial adéquat et d'une stratégie thérapeutique adaptée, la maladie de Hodgkin peut guérir dans la majorité des cas.**

La polychimiothérapie

La polychimiothérapies conventionnelles de référence est l'ABVD.

Dans les formes de MDH à haut risque de rechutes sont actuellement en phase de recherche clinique l'intérêt de chimiothérapies agressives séquentielles et de traitement intensif avec support de greffe de cellules souches hématopoïétiques autologues. **Les intensifications hautes doses avec support de cellules souches hématopoïétiques** font actuellement l'objet d'études randomisées afin de connaître leur place dans le traitement des maladies de Hodgkin étendues et de très haut risque de rechute. Le conditionnement est le plus souvent de type BEAM.

ABVD

Nom	Posologie	Voie d'administration	Jour d'administration	Toxicité Surveillance
Adriamycine	25 mg/m ²	IV stricte	J1 et J15	Neutropénie et thrombopénie doses- dépendantes ; nausées ; mucite ; toxicité cardiaque à 550 mg/m ² ; alopécie
Bléomycine	10 unités/m ²	IV	J1 et J15	Réaction immuno- allergique ; fibrose pulmonaire > 150 mg/m ²
Vinblastine (Velbé*)	6 mg/m ²	IV	J1 et J15	Faible toxicité
Déticène	375 mg/m ²	IV	J1 et J15	

La radiothérapie joue un rôle fondamental dans la guérison de la MDH. Elle traite la maladie résiduelle microscopique après l'étape de traitement chimiothérapique. Elle se base sur le mode d'extension lymphatique de proche en proche de la MDH. La mise au point de la technique radiothérapique dans la MDH a été réalisée par Kaplan (radiothérapeute à Standford) (8).

(8) La radiothérapie dans le traitement de consolidation d'une MDH délivre sur les territoires ganglionnaires atteints une dose de 40 Gy en 4 semaines en fractionnement classique de 2 à 2,5 Gy et sur les territoires ganglionnaires adjacents à risque d'atteinte initiale microscopique une dose de 30 Gy (radiothérapie adjuvante). La radiothérapie est actuellement réalisée grâce à des photons de haute énergie (6 à 25 MeV) produits par des accélérateurs linéaires. Les doses curatives sont chez l'adulte de 36 à 44 Gy délivrées en 4 semaines soit 10 Gy par semaine à raison de 4 ou mieux 5 séances par semaine. Il searit inutile de dépasser 30-35 Gy pour des lésions ganglionnaires < 6 cm. Chez l'enfant, on limite

les doses à 25 ou 30 Gy si une rémission complète a été obtenue par une polychimiothérapie et si le volume tumoral est petit, ceci afin d'éviter les séquelles morphologiques.

■ **Des champs classiques sont définis : le mantelet** pour l'irradiation des atteintes ganglionnaires sus-diaphragmatiques (il comprend comme volumes cibles le médiastin, le cou, les aisselles par des champs antérieurs et postérieurs), **la barre lombo-aortique** (qui comporte la rate après repérage des reins, le pédicule splénique, l'aire ganglionnaire lombo-aortique jusqu'à L3-L4 voire L5-S1 selon le caractère prophylactique ou curatif de ce champ d'irradiation) ou **l'Y inversé** pour l'irradiation des atteintes ganglionnaires sous-diaphragmatiques (qui comporte une irradiation splénique, du pédicule splénique, des aires ganglionnaires lombo-aortique, iliaques, rétrocrurales et inguinales, par des champs antérieurs et postérieurs). La réalisation de ces champs est associée à la protection par des caches plombés des organes sensibles (moelle cervicale, larynx, poumons, reins, organes génitaux). La radiothérapie est délivrée par des appareils de haute énergie (cobalt⁶⁰ et surtout accélérateurs linéaires).

Dans les stades cliniques (SC) I et II sus-diaphragmatiques, le médiastin peut être épargné s'il est indemne. Les régions sous-mentales et occipitales sont épargnées en l'absence d'atteinte cervicale haute. Dans les SC I et II sous-diaphragmatiques, la radiothérapie en Y inversé incluant la rate est nécessaire. En cas d'atteinte pelvienne unilatérale, l'autre champ pelvien peut être épargné.

On tiendra compte de la taille de la masse tumorale initiale et de l'intensité de la polychimiothérapie pour définir doses et champs d'irradiation.

Indications thérapeutiques

Le traitement de la maladie de Hodgkin dépend de l'extension initiale de la maladie et des facteurs pronostiques associés. Une association de polychimiothérapie et de radiothérapie est maintenant considérée comme la meilleure façon de traiter la maladie de Hodgkin, que ce soit les formes limitées et étendues.

Il est recommandé dans les formes limitées à faible risque de rechute 3 à 4 mois de chimiothérapie et pour les formes limitées à risque élevé 5-6 mois de chimiothérapie, suivis dans les deux cas d'une irradiation à 36-40 Gy des territoires initialement atteints et 30 Gy sur les territoires adjacents et le région lombo-splénique. Le traitement des formes étendues comprend une polychimiothérapie intensive étalée sur 5-6 mois et une radiothérapie limitée en dose (20-30 Gy) et en volume cible (localisations initiales volumineuses 5 cm).

- **Dans les formes localisées (stades cliniques I et II ou Petite Masse-PM- et Masse Moyenne-MM-)** le traitement repose sur l'association de polychimiothérapie première (souvent de type ABVD) de moindre toxicité (absence d'agents alkylants) et d'une radiothérapie de consolidation des aires atteintes et aires adjacentes. Un champ splénique et une barre lombo-aortique sont associés afin de traitement des territoires initialement atteints par une maladie microscopique et afin de réduire ainsi le risque de rechute secondaire en territoire initialement atteint et non irradié. Certaines formes très localisées (stades IA) cervicales du sujet jeune peuvent être traitées par un seul cycle de chimiothérapie (au lieu de 3) associées à une radiothérapie localisée.

- **Dans les formes avancées de MDH (stades cliniques IIIIB et IV, Grosse Masse-GM)** le traitement repose sur l'alourdissement de la polychimiothérapie (polychimiothérapies intensives) voire de la mise en place de protocoles de chimiothérapies hautes doses avec ou sans support de greffe de CSH après un traitement conventionnel initial de type ABVD. Elle est généralement associée à une radiothérapie complémentaire des grosses masses tumorales initiales ≥ 5 cm (20-36 Gy).

- Quoi qu'il en soit, les indications thérapeutiques sont décidées selon des **protocoles thérapeutiques coopératifs** mis en place par des équipes pluridisciplinaires. Le groupe français Paris-Ouest France (POF/GOELAMS) a mis en évidence le mauvais pronostic de la progression (échec après traitement initial ou rechute) et le rôle pronostique de la réponse à la polychimiothérapie initiale : rémission complète (RC) ou partielle (RP).

☛ Ainsi, à l'issue de la polychimiothérapie initiale, il est capital de séparer les RC, les RP (diminution d'au moins 50% de la masse tumorale) et les échecs (non-modification, extension ou repousse des localisations initiales). Ainsi dans les formes MM, il faut amener le plus grand nombre possible de malades à la RC post-chimiothérapie, sans trop accroître la toxicité du traitement : il paraît ainsi nécessaire de mettre en place une polychimiothérapie intensive chez les patients en RP après trois ou 4 cycles d'ABVD.

Dans les formes *GM*, une polychimiothérapie intensive ou haute dose est clairement indiquée. Dans tous les cas, une radiothérapie est réalisée après le traitement.

Evolution (à 10 ans) selon la masse tumorale (PM, MM et GM) de 407 patients traités de façon homogène (d'après le groupe POF/GOELAMS)

Masse tumorale	Nombre	RP post-CT(%)	Echecs	Rechutes
Petite (PM)	143	11 (7,7)	0 (0)	4 (2,8)
Moyenne (MM)	140	29 (20,7)	2 (1,4)	13 (9,3)
Grosse (GM)	124	45 (41,1)	20 (16,1)	26 (21,0)

☛ **Le terrain de survenue** peut modifier les indications thérapeutiques :

- **chez la femme enceinte** soit interruption médicale de grossesse avant le 4ème mois d'aménorrhée, soit la mise en place d'un traitement d'attente non mutagène (vinblastine) qui permet d'attendre la fin de grossesse et d'entreprendre le bilan d'extension et le traitement adapté ;
- **chez le sujet très âgé**, adaptation des posologies de chimiothérapies et des doses de radiothérapie.
- **chez l'enfant**, les objectifs sont l'éviction des anthracyclines (du fait de leur toxicité cardiaque) dans certaines formes localisées, la déescalade des doses et des volumes d'irradiation. Le traitement fait l'objet de protocoles spécifiques pédiatriques du traitement des MDH de l'enfant.

Surveillance du traitement

La surveillance doit être assurée à intervalles réguliers (tous les 4 à 6 mois) (surveillance clinique avant tout⁺⁺⁺, de la VS, de la biologie hépatique, parfois de l'imagerie), ainsi qu'à la demande des patients si une symptomatologie fonctionnelle apparaît. Il faut dépister les complications cardiaques et endocriniennes (fonction thyroïdienne).

Surveillance du traitement

Adriamycine	Bléomycine	Vinblastine	Radiothérapie
Adriblastine	Bléomycine	Velbé	
Agent intercalant	Agent scindant	Poison du fuseau	
Anthracycline		Alcaloïde de la pervenche	
Toxicité cardiaque aiguë chronique dépendante de la dose	Fièvre Fibrose pulmonaire Pneumopathie interstitielle Stomatite	Cytolyse Neuropathie périphérique Bronchospasme Toxicité ophtalmologique	Stérilité Hypothyroïdie Hyposialie, syndrome sec Grêle radique Fibrose pulmonaire Insuffisance cardiaque Trouble de croissance chez l'enfant (irradiation rachidienne)

Complications thérapeutiques

Les complications thérapeutiques sont :

a- Complications infectieuses liées à l'immunosuppression spontanée et induite par le traitement: infections à Gram ou à VZV (1/3 des cas) (nécessitant un traitement par acyclovir IV^{***}). Ces complications surviennent dans les deux années qui suivent la fin du traitement. Les patients doivent être informés que toute fièvre > 38°C justifie une consultation médicale rapide.

b- Complications viscérales de la chimiothérapie: **cardio-vasculaires** (anthracyclines irradiation), **pulmonaires** (bléomycine avec le risque de fibrose pulmonaire au-delà de doses de 150 mg/m²), **digestives** (nausées-vomissements mieux maîtrisés par les antisérotoninergiques), **endocriniennes et gonadiques** (cryopréservation de sperme). L'ABVD (3 cycles) préserve la spermatogénèse dans tous les cas. Chez la femme de moins de 30 ans, après 3 cycles de traitement par l'ABVD, la

stérilité féminine par ménopause est exceptionnelle. La grossesse est possible après le traitement et la progéniture est normale.

■ **Le risque de seconds cancers** ou de **syndromes myélodysplasiques** dans 2-3% des cas révélés par une ou des cytopénies survenant entre le 5^{ème} et la 6^{ème} année post-traitement et le risque d'apparition d'une LAM secondaire. C'est la raison pour laquelle l'ABVD est préféré au MOPP qui constitue un haut pourvoyeur de leucémies secondaires et de stérilité définitive.

■ **Des tumeurs solides** peuvent apparaître très tardivement 10-20 ans après le traitement : ces tumeurs surviennent en bordure des champs d'irradiation (cancers du sein des quadrants internes après irradiation en mantelet ou des creux axillaires au cours de l'adolescence ; cancers broncho-pulmonaires chez des fumeurs soumis à une irradiation médiastinale).

c- Complications viscérales de la radiothérapie : elles sont moins fréquentes grâce à l'utilisation d'accélérateurs linéaires de haute énergie. La radiothérapie peut cependant générer des **fibroses** dont la gravité est fonction de la dose reçue et la localisation. Il peut s'agir de **radiodermite** ou **oesophagite transitoire** ; de **fibrose aiguë** ou **subaiguë** concernant le parenchyme pulmonaire, le péricarde, les coronaires (5-15 ans après le traitement, responsable de blocs de branche, angine de poitrine ou infarctus du myocarde) ou autres vaisseaux artériels tels carotidiens ou vaisseaux mésentériques (la radiothérapie sous-diaphragmatique peut entraîner des radionécroses intestinales à l'origine d'occlusions surtout si une chirurgie abdominale a été réalisée avant le traitement), le grêle radique, la moelle épinière; la fibrose médiastinale est rare (1%); **l'hyposialie** liée à l'irradiation des glandes salivaires, elle favorise les caries dentaires (gouttières fluorées au long cours) ; **l'hypothyroïdie biologique** justifiant une opothérapie substitutive.

■ **Chez la femme jeune, une ovariopexie** devra être réalisée avant une irradiation en Y inversé afin de transposer les ovaires hors du champ d'irradiation (les résultats obstétricaux d'une telle stratégie restent néanmoins décevants).

- **Des tumeurs secondaires** peuvent être observées (tumeurs mammaires, bronchiques, cutanées en champ d'irradiation) 8-10 ans après le traitement (mammographie systématique tous les 2 ans chez la femme après traitement et en cas d'irradiation médiastinale).

- **Des troubles de croissance** peuvent être observés chez l'enfant ainsi que des déformations en résultant. La tentative actuelle de diminution des doses et champs de radiothérapie a pour but la prévention des séquelles liées au traitement qui constitue un objectif thérapeutique majeur. Cette stratégie doit néanmoins éviter de majorer le risque de rechutes hématologiques.

d- les rechutes après radiochimiothérapies et comportant des facteurs de haut risque (durée de rémission < 12 mois, rechute en territoire irradié, rechute disséminée) nécessite une reprise thérapeutique par une chimiothérapie conventionnelle (de type IVA comprenant une association d'iphosphamide, de vincristine et d'adriamycine) suivie d'un prélèvement de cellules souches hématopoïétiques et un programme de traitement intensif avec de greffes de CSH (1 ou 2 intensifications selon le groupe de traitement défavorable ou très défavorable).

- L'échec après chimiothérapie et radiothérapie touche 5% des patients. Il résulte dans la non-modification, l'extension et surtout la repousse des localisations ganglionnaires de la maladie à l'issue des cycles de chimiothérapie. Il s'observe chez les malades de MM (1,5%) et surtout GM (16%). Les rechutes surviennent dans 75% des cas dans les 3 ans qui suivent l'arrêt du traitement. Le pronostic de la rechute dépend de l'extension de la maladie, de l'âge des patients à la rechute et de l'intensité de la polychimiothérapie applicable au traitement de la rechute.

Au total

la MDH est caractérisée par la présence de cellules de Reed-Sternberg, son pic de fréquence se situe entre 20 et 30 ans.

Sa présentation peut être soit l'existence d'adénopathie(s) superficielle(s), soit la découverte d'adénopathies médiastinales latéro-trachéales de caractère asymétrique, soit une fièvre prolongée ou l'existence de signes généraux dont des sueurs abondantes, soit un prurit tenace. La ponction ganglionnaire autorise une orientation étiologique simple et rapide et oriente la topographie de la biopsie ganglionnaire à réaliser.

Le diagnostic de gravité s'établit sur la réalisation d'un bilan d'extension très rigoureux et permet de séparer des formes localisées des formes avancées de MDH. L'extension tumorale est avant tout lymphatique de proche en proche et parfois d'emblée hématogène.

L'objectif du traitement est : 1- la guérison du malade et repose toujours sur une association de chimiothérapie et de radiothérapie ; 2- la diminution des séquelles thérapeutiques dans les formes de l'adulte et encore plus dans les formes de MDH de l'enfant. **La stratégie de traitement** combinant trois séquences d'ABVD et une irradiation spécifique à chaque stade clinique a autorisé l'obtention d'un pourcentage global de guérison > 80%, tous stades confondus. Ce pourcentage est > 95% dans les formes PM. Sa survenue et sa gravité pourraient être liée soit aux formes de grosse masse tumorale (GM) (60%) soit à une intégration du génome de l'EBV dans les cellules de Reed-Sternberg qui est toujours retrouvée dans le cadre de MDH survenant chez des malades VIH*.

Le type de polychimiothérapie requis doit être impérativement réalisé dans un centre d'oncohématologie très expérimenté dans le traitement des lymphomes. En raison du dépistage des complications potentielles à long terme, une surveillance à long-terme doit être réalisée.