MedWiki-DZ (https://medwiki-dz.com/)

Lymphome de Hodgkin de l'adulte

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:35

Lymphome de Hodgkin de l'adulte

 $https://medwiki-dz.com/doku.php?id=cours:residanat:pneumologie:lymphome_de_hodgkin_de_l_adulte$

Dernière mise à jour : 2019/04/16 13:35 - Imprimé le : 2024/10/08 02:15



Table des matières

Lymphome de Hodgkin de l'adulte	i
Lymphome de Hodgkin de l'adulte	. 1
1. Introduction	. 1
2. Intérêt	1
3. Épidémiologie	. 1
4. Anatomie pathologique	
5. Mode d'extension	
6. Diagnostic positif	3
6.1. Circonstances de découverte	
6.2. Examen clinique	
6.3. Bilan para-clinique	3
6.4. Atteintes endo-thoraciques	4
6.4.1. Atteinte ganglionnaire médiastinale	4
6.4.2. Atteinte du parenchyme pulmonaire	4
6.4.3. Atteinte pleurale	. 5
6.4.4. Atteinte bronchique	5
7. Classification	5
8. Facteurs pronostiques	6
9. Diagnostic différentiel	7
10. Traitement	. 7
10.1. Chimiothérapie	7
10.2. Radiothérapie	7
10.3. Indications et résultats	8
10.4. Formes particulières	8
10.5. Évaluation de la réponse	. 9
10.6. Rechutes et formes réfractaires	9
11. Complications	9
11.1. Complications non malignes	9
11.1.1. Cardiovasculaires	9
11.1.2. Pulmonaires	
11.1.3. Infectieuses sévères	
11.1.4. Thyroïdiennes	
11.1.5. Fertilité	
11.2. Complications malignes	
12. Surveillance après traitement	11
13 Conclusion	11

Lymphome de Hodgkin de l'adulte

1. Introduction

- Hémopathie lymphoïde caractérisée par la présence de cellules de Reed-Sternberg ou de Hodgkin à l'histologie
- Survie supérieure à 80%
- Atteinte thoracique initiale fréquente, surtout médiastinale (plus que pulmonaire ou pleurale)

2. Intérêt

- Fréquence de l'atteinte thoracique
- Affection potentiellement curable (reflet des avancées thérapeutiques en cancérologie)
- Le pneumologue peut souvent être amener à en faire le diagnostic, mais aussi à prendre en charge les complications respiratoires (infectieuses et toxiques), et les néoplasies secondaires

3. Épidémiologie

- Incidence en France : 2,4/100.000/an en 2000
- Homme/Femme = 1.5 à 2
- Deux pics : 20-30 ans, et 70-80 ans
- Pays en voie de développement : incidence plus faible, touche plus les jeunes
- Lien avec EBV (Epstein-Barr Virus) semble exister

4. Anatomie pathologique

• Diagnostic repose sur la mise en évidence de cellules de Reed-Steinberg (CRS) ; possible sur ponction ganglionnaire, mais l'histologie reste nécessaire pour préciser le sous-type histologique

1. Cellule de Reed-Steinberg:

- Volumineuse, cytoplasme abondant, clair et basophile
- Un noyau multilobé, nucléoles multiples et volumineux
- Elle sont très minoritaires par rapport aux cellules réactionnelles (granulome, sclérose, richesse ou déplétion en lymphocytes)

• Immunohistochimie:

- Marqueurs des cellules lymphoïdes activées : CD30, CD25, HLADR, CD71 ; mais aussi CD15 (fréquent) et CD20 (30% des cas)
- Cellules réactionnelles encourant les CRS : LT CD3+

2. Classification histologie:

- 1. Classification de Lukes-Rye (1966) :
 - Type 1 (nodulaire ou diffus) : forme à prédominance lymphocytaire
 - Type 2 : forme scléronodulaire
 - Type 3 : forme à cellularité mixte
 - Type 4 : forme à déplétion lymphocytaire

2. Classification OMS:

- Forme nodulaire (70%) : la plus fréquente
 - Avec épaississement capsulaire fibreux, parenchyme nodulaire, fibrose annulaire ou en bandes épaisses
 - Cellules tumorales : cytoplasme abondant ⇒ aspect lacunaire
- Forme à cellularité mixte (20-25%) :
 - Population cellulaire abondante : cellules lymphoïdes, plasmocytes, histiocytes, polynucléaires, amas de cellules épithélioïdes
 - L'ensemble constitue un granulome
- Forme riche en lymphocytes (5%):
 - Prolifération de petits lymphocytes
- Forme à déplétion lymphocytaire (< 5%) : la plus rare
 - Déplétion des lymphocytes non tumoraux
 - Variante riche en CRS, et forme avec fibrose collagène diffuse

5. Mode d'extension

1. Lymphatique:

- Début ganglionnaire uni-focal puis extension de proche en proche aux territoires ganglionnaires adjacents
- Site initial (par ordre de fréquence) : intra-thoracique, cervical haut ou moyen, inguino-crural ou lombaire, axillaire
- Extension:
 - Intra-thoracique ou cervical ⇒ creux sus-claviculaires et aisselles
 - Sous-diaphragmatique ⇒ sus-claviculaire gauche surtout (en passant par le canal thoracique et en respectant le médiastin le plus souvent)
 - Axillaire ⇒ sus-claviculaire homolatéral

2. Hématogène:

- Second mode d'extension
- Explique l'atteinte splénique, osseuse, médullaire, pulmonaire et hépatique
- L'hépatique peut aussi résulter d'une extension lymphoïde à partir des ganglions lombo-aortiques et de la rate

3. Contiguïté:

À partir d'un ganglion envahi

- Explique l'atteinte péricardique, de la paroi thoracique ou d'une vertèbre isolée
- Autres atteintes exceptionnelles : cutanée, thyroïdienne, digestive, cardiaque, cérébro-méningée, gonadique

6. Diagnostic positif

6.1. Circonstances de découverte

- Adénopathie périphérique (80%), cervicale ou sus-claviculaire le plus souvent
- Adénopathie médiastinale (10%), découverte fortuite ou devant des signes de compression (toux, dyspnée, douleur)
- Signes généraux (10-20%), fièvre (> 38°C pendant 7 jours), sueurs nocturnes, amaigrissement (10% en 6 mois); plus rares : prurit, douleur à l'ingestion d'alcool
- Complications neurologiques (rarement révélatrices)
- Biopsie d'une adénopathie chez un sujet VIH+

6.2. Examen clinique

- Territoires ganglionnaires atteints
- Taille du foie et de la rate
- Examen ORL recommandé en cas d'adénopathies cervicales hautes (infiltration de l'anneau de Waldeyer)

6.3. Bilan para-clinique

1. Biologie:

- Signes inflammatoires : VS, hyperleucocytose à PNN, hyper-fibrinémie, hyper-alpha-2-globulinémie, thrombocytose
- o Signes d'évolutivité : anémie, lymphopénie, augmentation des LDH
- Autres anomalies non spécifiques :
 - Hyperéosinophilie
 - Cytopénies (peut traduire exceptionnellement une hémolyse ou une thrombopénie auto-immune)
 - Augmentation des phosphatases alcalines (atteinte hépatique, médullaire ou osseuse)
 - Cholestase (obstruction des voies biliaires par des ADP ou des localisations intra-hépatiques massives)

2. Imagerie:

- Radiographie thoracique : reste indispensable
 - Évaluation de la masse ganglionnaire médiastinale : largeur de la

masse/diamètre thoracique au niveau T5-T6 \Rightarrow 0,35 = volumineuse, 0,45 = très volumineuse

- TDM thoracique:
 - ADP : médiastinales, hilaires, sous-carénaires
 - Atteintes : pulmonaire, pleurale, péricardique, pariétale
- TDM abdomino-pelvienne :
 - ADP: portale, mésentérique, rétro-péritonéale haute, iliaque
 - Taille et état du parenchyme (homogénéité après injection de PDC) hépatique et splénique
- Échographie abdominale : peut contribuer à déceler des nodules spléniques

3. Autres:

- Biopsie médullaire :
 - Systématique si : signes généraux, forme disséminée ou déficit immunitaire
 - Optionnelle chez les patients jeunes, avec forme localisée, sans signes généraux (stades IA et IIA)
- <u>Myélogramme</u>: insuffisant pour déceler une atteinte médullaire ⇒ inutile dans le bilan initial
- Examens optionnels (selon le contexte clinique surtout) :
 - Scintigraphie osseuse : peut orienter la recherche de localisations osseuses
 - IRM : peut aider à la recherche de localisations osseuses, épidurales, musculaires
 - TEP-FDG: encore à l'étude, semble prometteur pour le bilan initial ou lors de récidives
 - Fibroscopie bronchique : utile devant une atteinte médiastinale volumineuse, localisation pulmonaire, recherche d'atteinte bronchique
 - Biopsie transcutanée hépatique : utile devant une cholestase sans atteinte spécifique au scanner (recherche de pathologie associée)

6.4. Atteintes endo-thoraciques

6.4.1. Atteinte ganglionnaire médiastinale

- Atteinte fréquente (60%), concerne :
 - Chaînes médiastinales supérieures (84%)
 - Hilaire (28%)
 - Inter-trachéo-bronchique (22%)
 - Péricardique (5%)
 - Mammaires internes (5%)
- Localisation dite "Bulky" quand élargissement médiastinal > 1/3 du diamètre thoracique le plus large ⇒ critère pronostic péjoratif indépendant

6.4.2. Atteinte du parenchyme pulmonaire

• Concerne 20% des malades

- Par contiguïté, extension lymphatique ou hématogène
- Rarement (100 cas): atteinte primitive pulmonaire sans aucune autre localisation

6.4.3. Atteinte pleurale

• Épanchement associé chez 18% des patients, chyleux ou exsudatif

6.4.4. Atteinte bronchique

- Atélectasie chez 8% des patient, soit par compression ADP ou atteinte endobronchique
- Cette atteinte peut mettre en jeu le pronostic vital

7. Classification

La plus utilisée = classification de Ann-Arbor (stades anatomiques), modifiée (classification de Costwolds)

Classification d'Ann-Arbor:

- 1. Stades:
 - *I* : un seul territoire ganglionnaire atteint
 - II : plusieurs territoires du même coté du diaphragme
 - III : plusieurs territoires de part et d'autre du diaphragme (la rate est assimilée à un territoire ganglionnaire)
 - IV : diffusion viscérale hématogène (quelque soit l'atteinte ganglionnaire)
- 2. Suffixes:
 - S : atteinte splénique
 - E : extension par contiguïté
 - A : absence de signes cliniques (fièvre, sueurs, amaigrissement) - B : présence d'un signe au moins
 - a : absence de signes biologiques d'évolutivité (anémie, lymphopénie, hyper-LDH) - b : présence de 2 signes au moins

Modification de Costwolds (1988):

- 1. Stades:
 - I: un seul groupe ganglionnaire ou structure lymphoïde atteinte (médiastin = 1, cervical gauche = 1, rate = 1, anneau de Waldeyer = 1)
 - II : atteinte ≥ 2 groupes ganglionnaires d'un seul coté du

diaphragme ; nombre de territoire atteints indiqué en indice (IIx) ; (médiastin = 1, chaque hile = 1 indépendamment du médiastin)

- III : atteinte de part et d'autre du diaphragme
 - III1 : atteinte limitée à : rate, ganglions hilaires spléniques, ganglions cœliaques ou du tronc porte
 - III2 : atteinte ganglions latéro-aortique, iliaques, mésentériques (+/- III1)
- IV : atteinte extra-ganglionnaire distincte d'une localisation viscérale contiguë, ou atteinte hépatique ou moelle osseuse

2. Suffixes:

- A : absence de signes généraux B : présence d'au moins 1 des 3 signes généraux (fièvre, sueurs, amaigrissement)
- ∘ X: masse tumorale importante (M/T ≥ 1/3, masse ganglionnaire ≥ 10 cm de grand axe)
- E : extension viscérale unique par contiguïté

8. Facteurs pronostiques

En plus des 4 stades :

1. Formes localisées (stades I-II ⇒ 60% des LH) :

- Volume de l'atteinte médiastinale +++
- ∘ Âge
- Nombre de territoires atteints
- Présence ou non de signes généraux
- Élévation de la VS
- → Ces critères distinguent 2 groupes : favorable (40% des stades I-II) de défavorable (60%)

2. Formes disséminées (stades III-IV) :

- Sexe masculin
- Stade IV viscéral
- Anémie
- Hyperleucocytose
- Lymphopénie
- ⇒ Le nombre de facteurs de risque permet d'estimer le risque de progression ou de rechute

9. Diagnostic différentiel

1. Formes ganglionnaires médiastinales :

- ADP bénignes : tuberculose, sarcoïdose, ADP aiguës virales
- ADP malignes : LMNH, hémopathies (Kahler, leucoses), métastases

2. Tumeurs du médiastin moyen :

- Kyste bronchogénique
- Tumeurs vasculaires

3. Formes parenchymateuses:

- Tuberculose
- SarcoÏdose
- Poumon des hémopathies

4. Forme bronchique:

Néoplasie bronchique (CPC++)

5. Forme pleurale:

- Pleurésie tuberculeuse
- Pleurésie maligne (primitive ou secondaire)

10. Traitement

• Le but du traitement est d'adapter la PEC à la gravité de la maladie tout en évitant au maximum les complications iatrogènes

10.1. Chimiothérapie

- Protocole ABVD (Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Dacarbazine): protocole de référence: efficacité et moindre risque de stérilité et de tumeurs secondaires que MOPP et régimes alternés ou hybrides de 3e génération
- Protocole MOPP (Méchloréthamine, Oncovin, Procarbazine, Prednisone) : première chimiothérapie
- Protocole BEACOPP (Bléomycine, Etoposide, Adriamycine, Cyclophosphamide, Oncovin, Procarbazine, Prednisone): polychimiothérapie intensifiée de 4e génération, utilisée dans les formes "avancées"; toxicité hématologique et risque de myélodysplasie (⇒ bénéfice par rapport à ABVD en cours d'évaluation)

10.2. Radiothérapie

- N'est plus utilisée de façon exclusive pour les stades localisés sus-diaphragmatique (depuis les années 1990)
- Indications réduite au traitement des formes disséminées

- Seul les territoires initialement atteints sont irradiés (aires cervicales, axillaires, médiastinales, latéro-aortiques, iliaques et inguino-crurales)
- 30-36 Gy si régression complète (sous chimiothérapie), 36-40 Gy si régression partielle
- Étalement classique : 9-10 Gy par semaine sur 5 séances

10.3. Indications et résultats

1. Stades localisés sus-diaphragmatiques (I et II) :

- Chimio-radiothérapie = référence
- ABVD 3 à 4 cycles
- Puis irradiation des territoires initialement atteints
- Pronostic : selon les facteurs pronostiques
 - Favorable : survie sans rechute à 5 ans = 90-95%, survie = 95-98%
 - Défavorable : survie sans rechute à 5 ans = 80-85%

2. Stade IIIA:

- Le traitement de ce groupe restreint reste controversé
- Chimioradiothérapie
- III1A : amélioration du taux de survie sans rechute, mais pas d'amélioration de la survie (par rapport à une irradiation exclusive)
- III2B avec facteurs défavorables : bénéfice de l'irradiation après rémission complète non démontré (sauf atteinte médiastinale volumineuse)

3. Stades IIIB et IV:

- Survie à 10 ans de seulement 40-60% (malgré amélioration de 10-15% ces 30 dernières années) ⇒
- Traitement standard pour les formes à pronostic favorable, meilleur identification des formes graves et développement de stratégies adaptées aux facteurs pronostiques, en tenant compte de la toxicité à long terme

10.4. Formes particulières

1. Stades I et II sous-diaphragmatiques :

- Selon les facteurs pronostiques, chimioradiothérapie ou chimiothérapie exclusive
- Stades IA inguino-fémoraux sans facteurs défavorables : irradiation exclusive possible

2. Sujet âgé:

- Toxicité immédiate et risque de complication ⇒ précautions
- Stades localisés sus-diaphragmatiques : chimiothérapie brève puis radiothérapie
- Stades disséminés : chimiothérapie exclusive

3. Grossesse:

o ...

4. Infection VIH:

° ...

10.5. Évaluation de la réponse

- Basée sur : clinique, TLT et TDM
- Si masse médiastinale persistante : la TDM ne suffit pas à différencier une masse résiduelle active d'un tissus cicatriciel ⇒
 - Scintigraphie au gallium 67
 - TEP-FDG supérieure en terme de sensibilité et de spécificité : positive = élément majeur prédictif de rechute
- "Rémission complète incertaine" = persistance d'une masse résiduelle, sans aucun signe d'évolutivité clinique, biologique et imagerie

10.6. Rechutes et formes réfractaires

- **Rechute :** réapparition de la maladie après réponse complète ; soit dans les mêmes sites (récurrences), ou dans de nouveaux territoires (extension) ; se voit dans 30% des cas
- Maladie progressive : évolution de novo après phase de stabilisation ; se voit dans 10-15% des cas
- Forme réfractaire : aucune réponse

11. Complications

Bien que de bon pronostic (taux de guérison de 75% tous stades confondus), l'excès de mortalité s'observe après 15 ans (second cancers et complications cardiaques essentiellement)

11.1. Complications non malignes

11.1.1. Cardiovasculaires

- Les plus fréquentes
- Risque d'IDM plutôt lié à l'irradiation médiastinale qu'aux anthracyclines

11.1.2. Pulmonaires

- Leur incidence et leur gravité ont régressé
- Modifications fonctionnelles transitoires précoces après irradiation
- Fibrose médiastinale et pulmonaire : habituellement asymptomatique, n'est visible à l'imagerie que chez 20% des patients

• Altérations fonctionnelles à long terme modérées et rares

11.1.3. Infectieuses sévères

- Les plus fréquentes sont les pneumonies, bactériémies, infections cutanées et les méningites
- Germes les plus fréquents : pneumocoque, staphylocoque doré, staphylococcus epidermidis, BGN plus rarement
- Intérêt de la vaccination anti-pneumococcique

11.1.4. Thyroïdiennes

- Signes cliniques ou biologiques de dysfonctionnement thyroïdien observés après irradiation cervicale
- Le plus fréquemment : une hypothyroïdie biologique (dépend de la dose d'irradiation, de l'âge, de la surcharge en iode (produits de contraste))
- Hyperthyroïdie, thyroïdite auto-immune, nodules thyroïdiens (justifient une surveillance prolongée)

11.1.5. Fertilité

1. **Homme**:

- Azoospermie quasi constante et souvent définitive après alkylants
- Elle survient dans 50% des cas et souvent réversible après ABVD

2. Femme:

- Aménorrhée dans 80% des cas, et taux élevé de ménopause précoce après MOPP (chez la femme de plus de 25 ans)
- Risque moindre après ABVD

Radiothérapie : conséquences désormais limitées par la réduction des indications d'irradiation sous-diaphragmatique

Les **complications digestives tardives graves**, favorisées par la chirurgie et des doses par fraction > 2 Gy ne devraient plus être observées

11.2. Complications malignes

• Le risque de second cancer doit être pris en compte, et justifie une surveillance régulière au-delà de 10 ans pour les patients guéris

1. Leucémies aiguës et myélodysplasies :

- Risque maximal entre 4 et 8 ans après traitement
- Surtout avec MOPP, négligeable avec ABVD seul ou irradiation seule

2. Lymphomes non Hodgkiniens:

- Observés avec fréquence accrue
- FDR : âge, sexe masculin, dépression immunitaire iatrogène, anomalies immunitaires liées au LH

3. Tumeurs solides secondaires:

- Représente à long terme la menace la plus grave
- Plus fréquents : poumon, sein, estomac, thyroïde, os, mélanome ; mais aussi : glandes salivaires, intestin et côlon chez l'homme, plèvre

12. Surveillance après traitement

1. Objectifs:

- Contrôler le maintien de la rémission
- Déceler les complications liées au traitement
- Évaluer la qualité de vie après traitement

2. Modalités:

- Tous les 3 mois pendant 2 ans
- Tous les 4 mois pendant 1 an
- Tous les 6 mois jusqu'à 5 ans
- Puis, une fois par an
- Les 5 premières années : Radiographie, FNS, VS (risque de rechute) ; TDM en cas de suspicion d'évolutivité
- Au delà : prévention et détection des complications tardives (cardiaques, thyroïdiennes, gonadiques et secondes tumeurs)

13. Conclusion

- Cause exacte inconnue, près de 150 ans après la première description
- La stratégie thérapeutique est fondée sur les facteurs pronostiques
- Les formes résistantes restent difficiles à identifier avant traitement