

PATHOLOGIE LYMPHOIDE TUMORALE

LES LYMPHOMES

Responsable: Pr HANNACHI Leila CHUMA

Coordinatrice: Pr Nouar Nouria CHU Béni Messous

Enseignants: Dr YSMAIL DAHLOUK Salim HCA
Dr Benremouga Mohamed HCA

Introduction

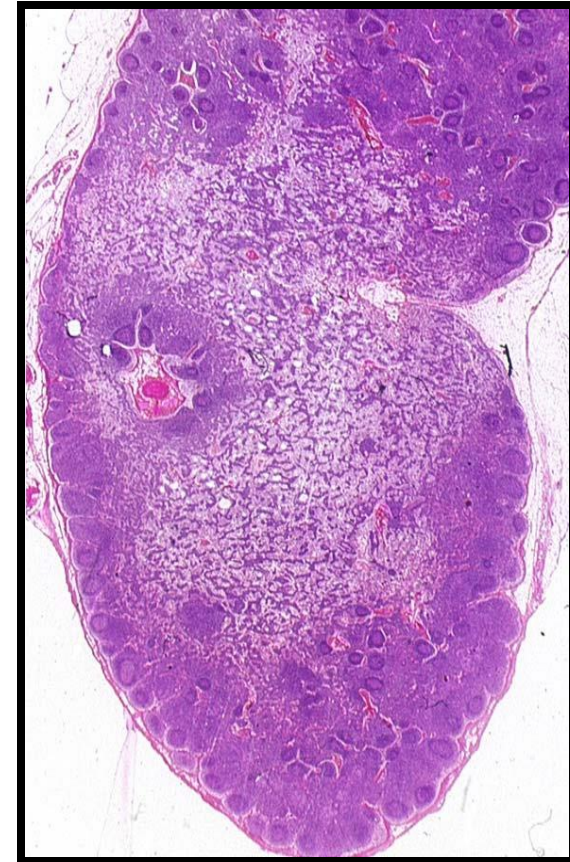
- **Néoplasies lymphoïdes : maladies tumorales lymphoïdes d'agressivité variable**
- **Intérêt particulier:**
 - Diversité de la présentation clinique**
 - Particularité de la réponse aux traitements**
- **Diagnostic et traitement : collaboration pluridisciplinaire**
- **Diagnostic :**
 - Morphologie** : histologique et cytologique
 - Immunohistochimie**
 - Cytogénétique et biologie moléculaire

Matériel

-Ganglion à l'état frais ou fixé

- BOM

- Autres



Méthodes 1

Conditions préalables à la démarche Dc:

- **Fiche de renseignements** avec les informations utiles
- **Qualité** du prélèvement ganglionnaire
 - ganglion entier , non fragmenté
 - ganglion fixé (délai de fixation suffisant , quantité suffisante d'agent fixateur Formol tamponné)
 - ganglion frais (appositions pour étude cytologique)
- **Aspect macroscopique** du prélèvement : élément d'orientation diagnostique
- **Techniques de coloration** usuelle (HE) ou électives (Réticuline, PAS, Giemsa)

Méthodes 2

Techniques complémentaires:

- Immunohistochimie :

examen complémentaire dans le Dc des néoplasies
lymphoïdes

Choix du panel Anticorps : morphologie +++

- Cytogénétique et biologie moléculaire

Anomalies chromosomiques :

translocations t(14,18) , t(2,8)...

-Techniques ciblées pour certains types de lymphomes

Étude anatomie pathologique et classification des néoplasies lymphoïdes (OMS 2008 modifiée récemment 2016)

Étapes principales du Dc :

- Nature lymphoïde de la tumeur
- Classification pour déterminer précisément l'entité dont dépendra le choix thérapeutique

Les Lymphomes

```
graph TD; A[Les Lymphomes] --> B[Non Hodgkiniens (LNH)]; A --> C[Hodgkiniens (LH)]; B --> D["B , T / NK"]; B --> E[Précurseur]; B --> F[Matures]; D --> E; D --> F; E --> G[LB(90%)]; E --> H[LT(10%)]; F --> G; F --> H; G --> I[Petites cellules]; H --> J[grandes cellules]; C --> K[LH « classique »(95%)]; C --> L[LH nodulaire à prédominance lymphocytaire]; L --> M["( paragranulome de Poppema 05%)"];
```

Non Hodgkiniens (LNH)

B , T / NK

Précurseur

Matures

LB(90%)

LT(10%)

Petites cellules

grandes cellules

Hodgkiniens (LH)

LH « classique »(95%)

LH nodulaire à

prédominance lymphocytaire

(paragranulome de Poppema 05%)

On distingue 3 catégories
parmi les **néoplasies du tissu lymphoïde** :

| | |
|--|---|
| Néoplasies B | à cellules B précurseurs (lymphoblastes B) à cellules B matures |
| Néoplasies T et NK (NK = <u>n</u> atural <u>k</u> iller) | à cellules T précurseurs (lymphoblastes T) à cellules T et NK matures |
| Lymphome de Hodgkin | L de Hodgkin à prédominance lymphocytaire <i>(les cellules néoplasiques expriment les marqueurs B)</i> L de Hodgkin classiques <i>(les cellules néoplasiques expriment CD30)</i> |

1-LYMPHOME DE HODGKIN

LYMPHOME DE HODGKIN

- **Définition :**

Hémopathie maligne caractérisée par:

- une prolifération de **cellules de Hodgkin et de Reed Sternberg** (cellules HRS)
- une mixture hétérogène de cellules non néoplasiques : lymphocytes, plasmocytes, **polynucléaires éosinophiles** et histiocytes

- **Fréquence:**

- 30 % de tous lymphomes

- 2 pics fréquence :

Adolescent et adulte jeune

4^{ème} et 5^{ème} décennie

- **Siège** : ganglions

Region cervicale +++

médiastinale

axillaire et paraaortiques

- Clinique
 - Une ou plusieurs ADP
 - Fièvre , sueurs nocturnes,
 - Perte de poids
 - Prurit
- Etiologie : VIRUS **EBV**
- **Deux entités distinctes cliniquement et biologiquement: (OMS 2008)**
 - Le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire
 - Le lymphome de Hodgkin **classique +++**

Anatomie pathologique

- **Macroscopie**

- Augmentation du volume
- Aspect blanchâtre « chair de poisson »
- Parfois nodulaire

- **Microscopie**

Anomalies architecturales :

Homogénéisation du ganglion par disparition \pm complète des structures folliculaires

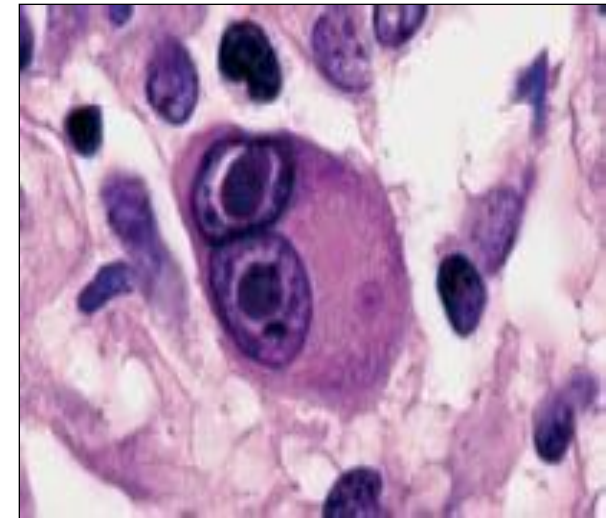
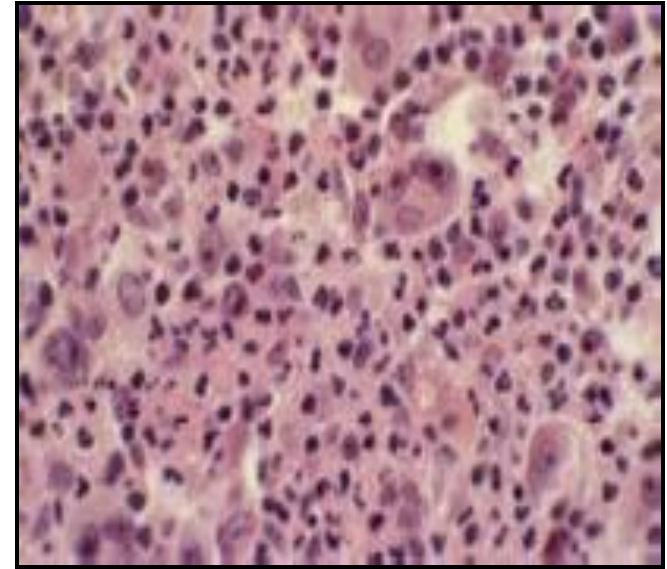
Fibrose d'importance variable

Anomalies cytologiques :

Cellule de Reed-Sternberg typique : cellule de grande taille 30 –60. noyau clair avec condensation chromatinienne périphérique, monlobé ou parfois bilobé avec aspect de "noyau en miroir" ou polylobé .

Les nucléoles multiples, très gros, acidophiles, à contours irréguliers

Le cytoplasme abondant faiblement basophile



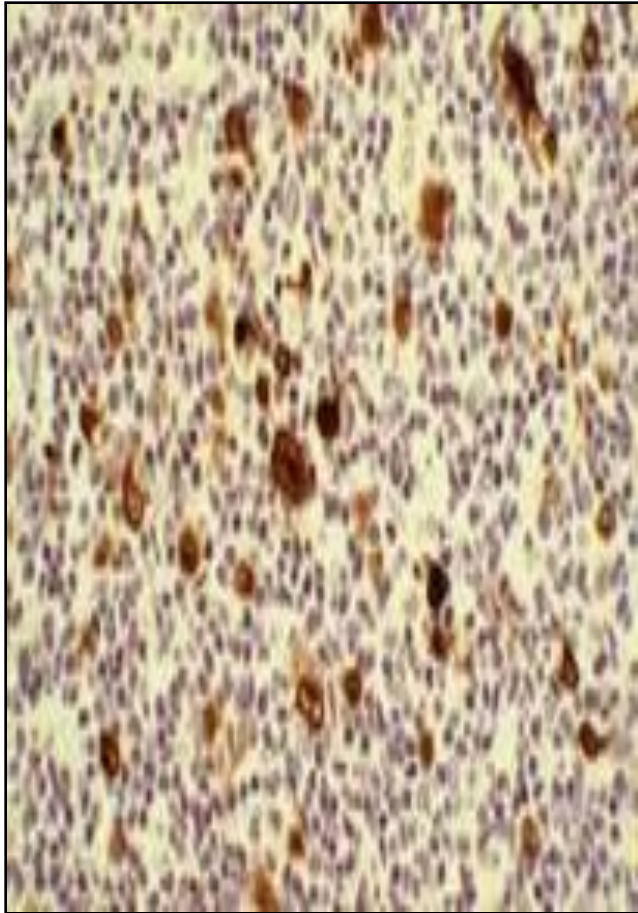
IMMUNOHISTOCHIMIE

Immuno phénotype :

Le même pour tous les sous types

- *CD15 +, CD30 +,*

CD30



CD15



CLASSIFICATION OMS 2008

deux types histologiques

1-LYMPHOME HODGKINIEN CLASSIQUE

Quatre sous types histologiques

- **Scléro nodulaire** : 60 à 70% des HDK

Histologie:

- Cellules lacunaires → (variante de la cellule HRS)
- Fibrose annulaire → nodules.

- **A cellularité mixte** : 20 à 25% des HDK

Histologie:

- * Cellules de Reed Sternberg typiques plus nombreuses
- * Moins de lymphocytes
- * Plus de plasmocytes, PNN et PN éosinophiles
- * Fibrose intercellulaire

- **Riche en lymphocytes :5% des HDK**

Histologie :

- Prédominance de lymphocytes, histiocytes, cellules épithélioïdes (absence de neutrophiles et d'éosinophiles)
- Cellule HSR en petit nombre.

- **En déplétion lymphocytaire :5% des HDK**

Histologie

- Nombreuses cellules de Reed Sternberg pléomorphes d'aspect sarcomateux
- Rares histiocytes + nids de plasmocytes
- Fibrose mutilante

2- LYMPHOME HODGKINIEN NODULAIRE A PREDOMINANCE LYMPHOCYTAIRE

Paragranulome nodulaire de Poppema-Lennert

Rare 5 % des HDK

- **Histologie**

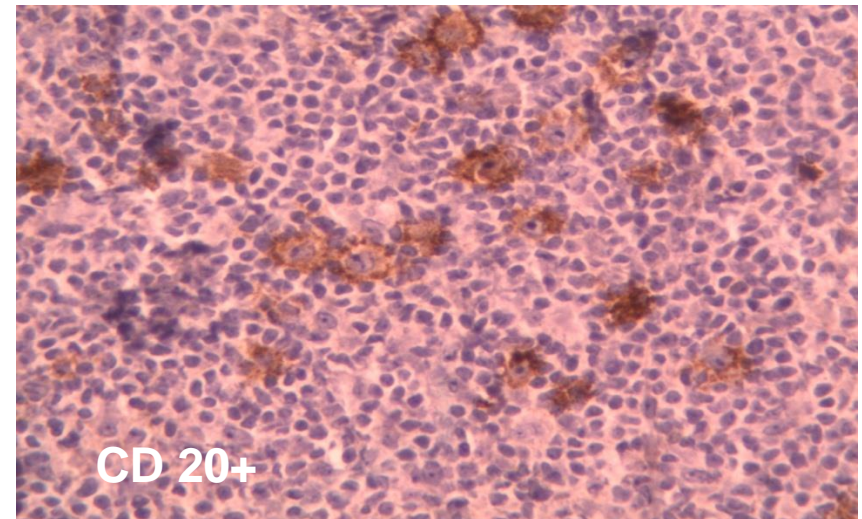
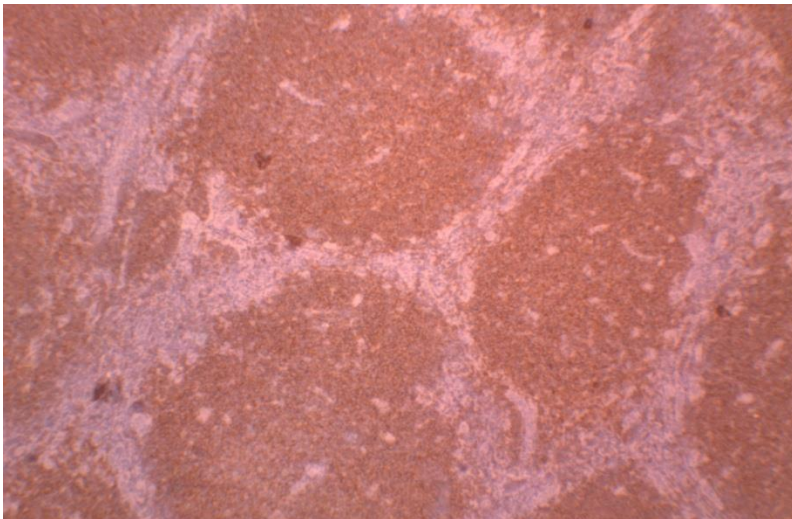
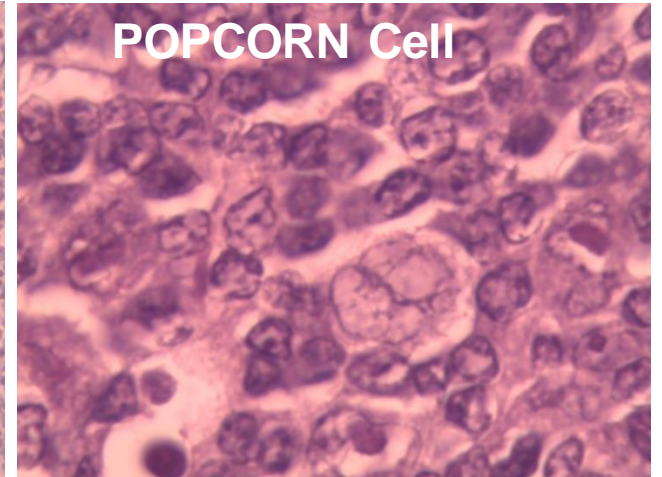
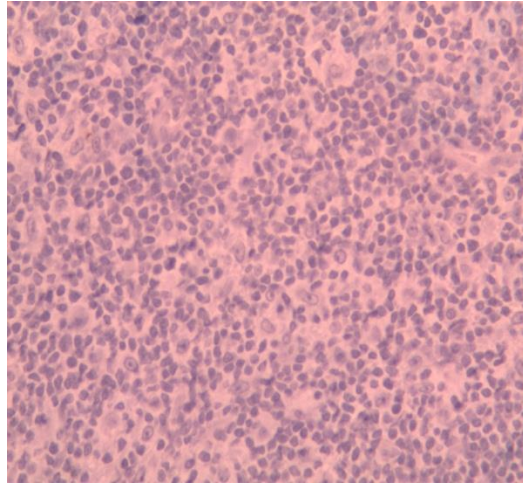
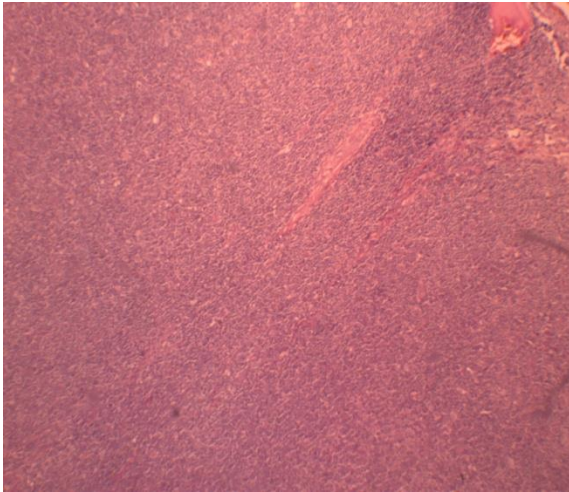
- Rares cellules à noyaux lobulés dits en « pop corn », petits nucléoles multiples (plus petits que ceux de la cellule HRS)
- Siègent dans des follicules lymphoïdes hyperplasiques augmentés de taille donnant des nodules
- Fond lymphocytaire.

Immunophénotype

CD20 +, LCA +(CD45), EMA +/- (50% des cas), CD30 -/+, CD15 –

- **Forme souvent localisée**
- Évolution lente avec fréquentes rechutes
Peut se transformer en un **lymphome à grandes cellules**

NLPHL



LYMPHOMES non HODGKINIENS

Les lymphomes non Hodgkiniens

LNH

- **Maladies malignes hétérogènes**

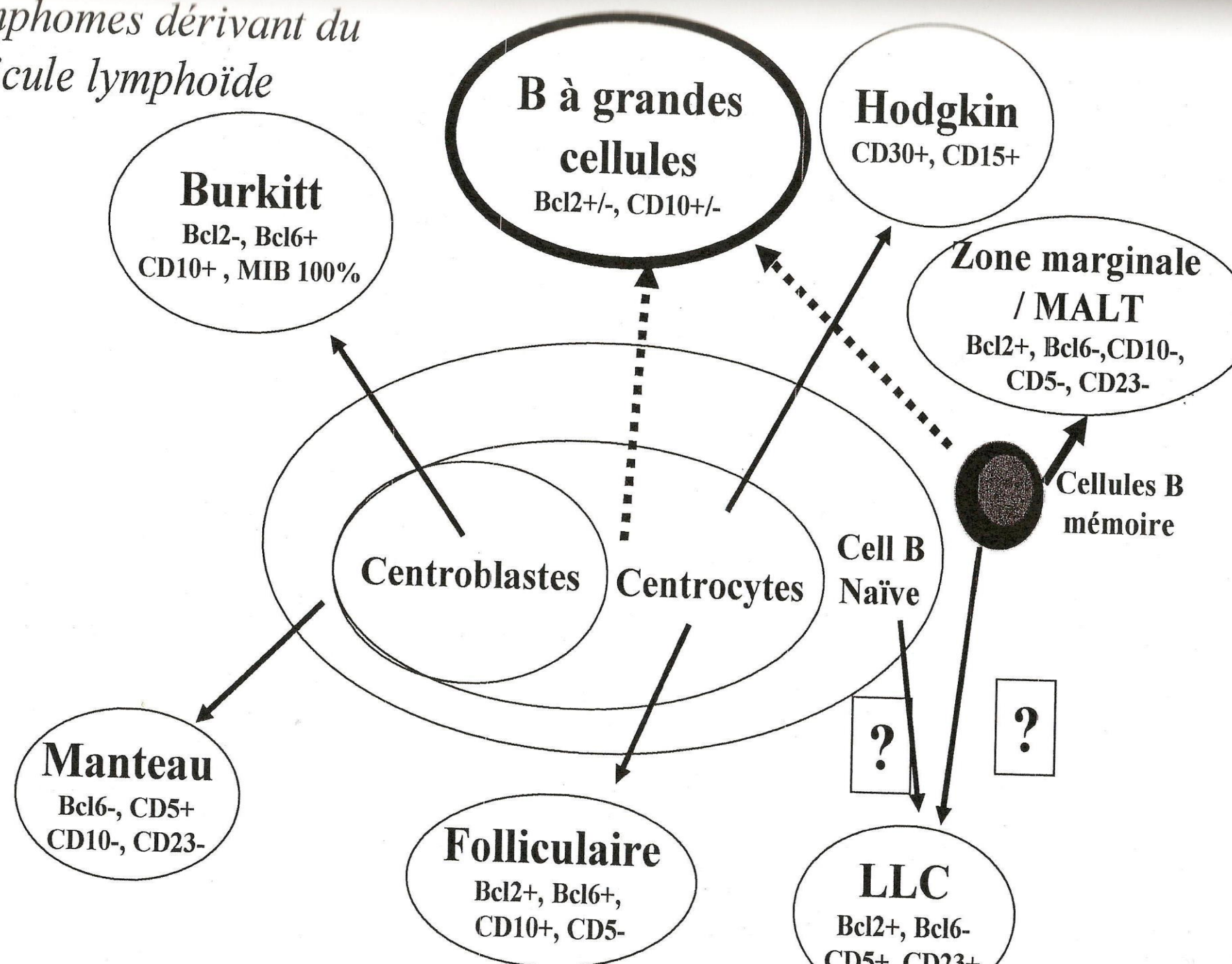
Infiltration ganglionnaire ou extra ganglionnaire par des cellules lymphoïdes malignes monoclonales issues de la lignée **B** ou la lignée **T**

- **Caractéristiques/ bases de la classification**

Chaque lymphome est défini par :

- Taille des cellules
- Morphologie de la prolifération
- Architecture nodulaire ou diffuse
- Phénotype B ou T
- Présentation clinique ganglionnaire ou extraganglionnaire
- Anomalie génétique
- Cellule d'origine si possible

Lymphomes dérivant du follicule lymphoïde



Selon la classification de l'OMS 2008 plusieurs entités anatomocliniques ont été déterminées:

- **Les lymphomes à cellules B : 85% LNH**

A- Les lymphomes B précurseurs CD79a +

Lymphome lymphoblastique /leucémie aigue
lymphoblastique enfant+++

A/ Les lymphomes B matures: **CD20+**

1- Les lymphomes à petites cellules B:

- * Sujet âgé
- * évolution indolente (plusieurs années)
- * Transformation lymphome à grandes cellules

Entités plus fréquentes:

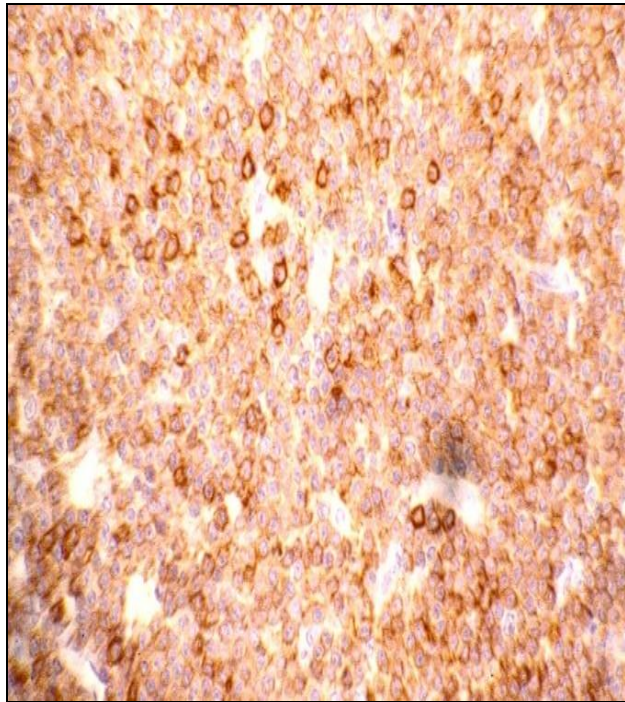
lymphome lymphocytaire
lymphome folliculaire
lymphome à cellules du manteau
lymphome de la zone marginale extra gg (L du MALT)

Entités les moins fréquentes:

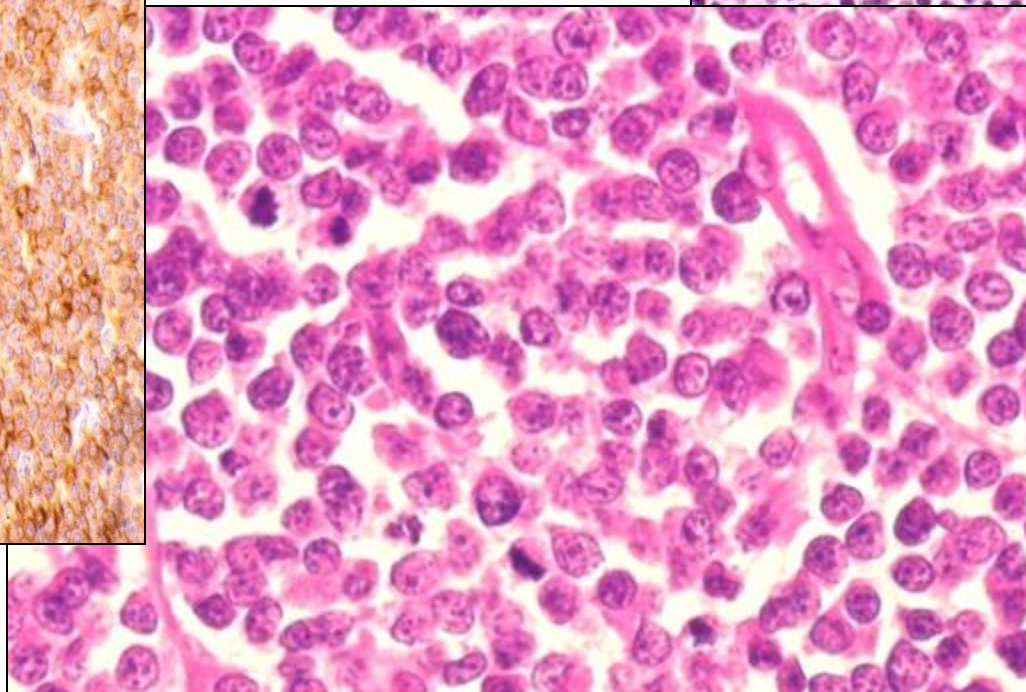
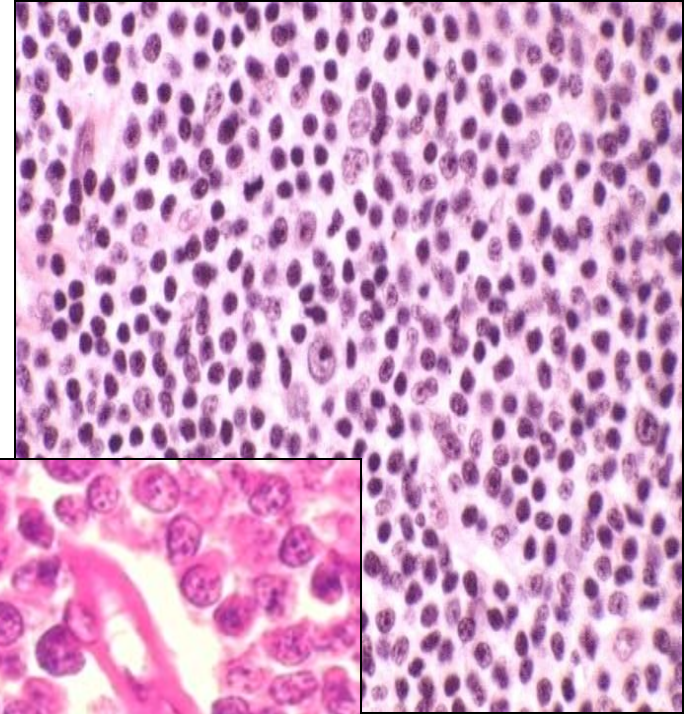
- Lymphome de la zone marginale ganglionnaire
- Myélome/ plasmocytome

Lymphome diffus à petites cellules

CD20+

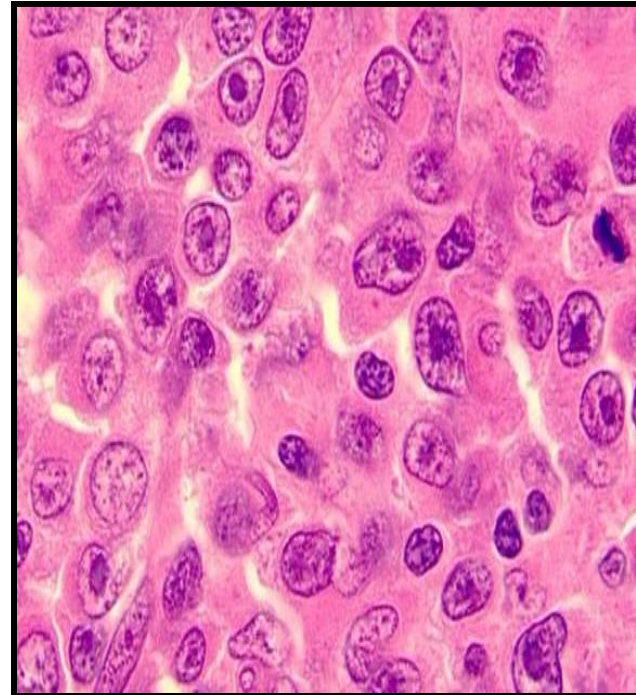
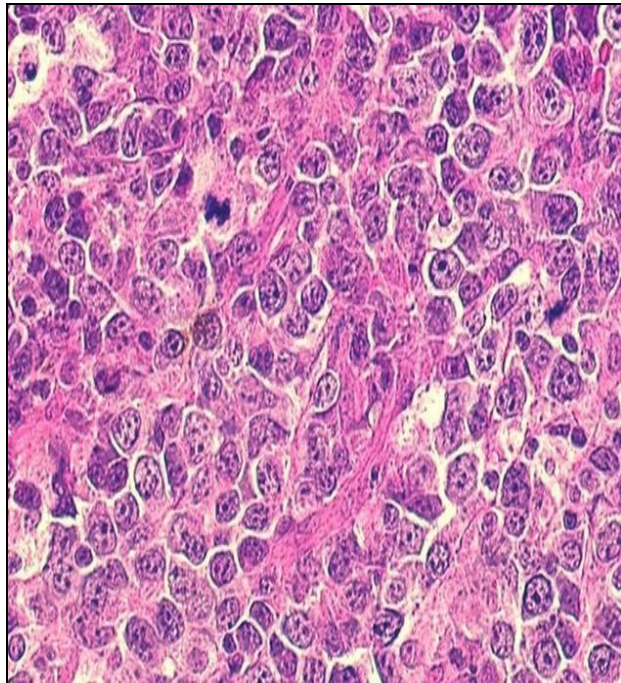


HE



2 - Les Lymphomes Diffus à Grandes Cellules B (LDGCB)

- Adulte jeune, sujet âgé et même l'enfant
- Primitifs ou développés sur un Lymphome à petites cellules
- Agressifs

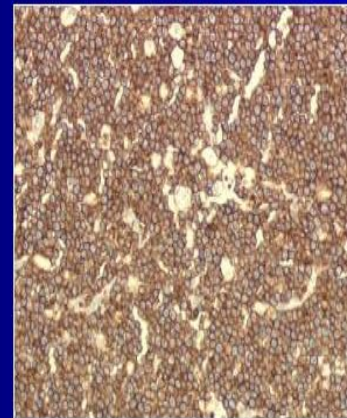
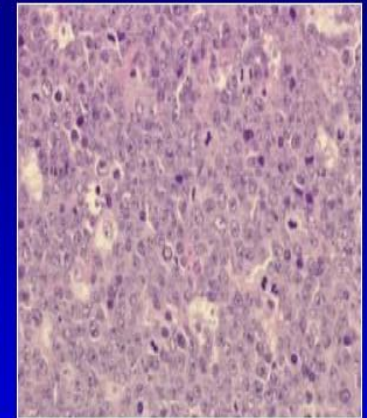
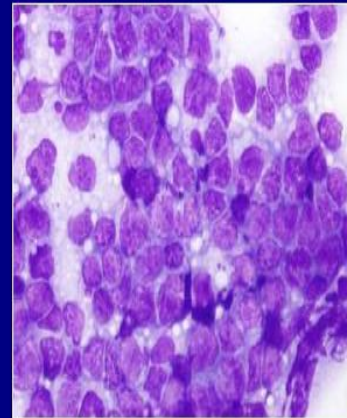


3 - Le lymphome de Burkitt

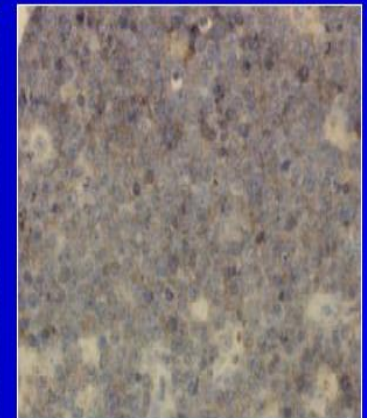
- touche surtout l'enfant, peut se voir chez l'adulte
- mâchoire+++ ou abdominal
- associé à l'EBV (Epstein Barr Virus) dans 90%

URGENCE THERAPEUTIQUE

Lymphome de Burkitt



CD20



CD10

- **Lymphomes à cellules T CD3+ :**

- 1 - Lymphomes T précurseurs

- * **Lymphoblastique T:** urgence thérapeutique
adolescent ,adulte jeune, H
thymus ,gg, MO, gonades, SNC

- 2 - Lymphomes T matures

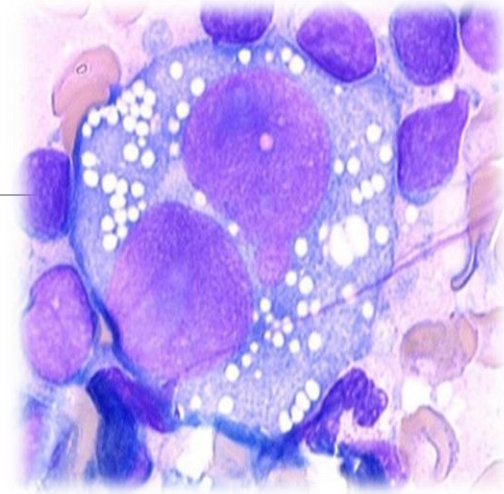
- Ganglion----- L anaplasique à grandes cellules T
L T angio-immunoblastique

- Extra-ggl----- mycosis fongoïde
Syndrome de sézary

Conclusion

- Prise en charge
 - Qualité, fixation, Renseignements cliniques
 - Diagnostic Clinique
Anatomopathologique
 - Choix thérapeutique

Maladie de Hodgkin



Pr Belhadri: belhadrifatiha@yahoo.fr

Dr Louanchi : louanchi70@yahoo.fr

Dr Mansour: Drmansour16@yahoo.fr

Dr Metidji : leilametidji@gmail.com

Dr Louar: fairouzzouraif@gmail.com

Université d'Alger

Avril 2020

Définition du lymphome hodgkinien (LH)

Lymphome caractérisé par une infiltration ganglionnaire de > cellules appelées **cellules de Reed-Sternberg** au sein d'un tissu réactionnel d'architecture caractéristique, elle 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.

- Cellules décrites par: Carl Sternberg en 1898 et Dorothy Reed en 1902.
- Thomas Hodgkin avait initié en 1832 la première description macroscopique de la maladie qui porte désormais son nom.

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

Epidémiologie

Fréquence :

- Le lymphome hodgkinien MH représente **1%** de l'ensemble des tumeurs malignes et **12%** des lymphomes,
- Algérie: **1,8 pour 100.000 hts**, France: **2,4/100.000**, dans le monde: **0,5 à 4/100.000 habitants**.
- Le sex ratio H/F est de 1,3 en Europe; 1.1 (sur notre territoire).
- 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 : dans la 3^{ème} décennie, et après 50 ans.

Incidence:

- Faible chez les enfants dans les pays développés.
- Plus importante dans les pays en voie de développement:
- Pic de fréquence:
 - 15-30 ans dans les pays développés.
 - 5-15 ans dans les pays en voie de développement
 - 14-16 ans, 17-27 ans
 - Pic tardif : 50-60 ans observé en Europe (ce pic n'est pas retrouvé en Algérie)
- L'incidence de la maladie de Hodgkin est stable dans le temps.
- Prédominance masculine notée
- Rôle (virus EBV).

Étiologies

- Cause reste **inconnue**.
- Il existe quelques **cas familiaux (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.

Extension anatomo-clinique

1-Par voie lymphatique (de proche en proche)

- 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 rétro péritonéal, l'extension se fait via le canal thoracique vers le creux sus-claviculaire gauche.

Extension anatomo-clinique

1-Par voie lymphatique: (suite)

- La mise en évidence d'une adénopathie sus-claviculaire gauche est donc fréquente au diagnostic d'une maladie de Hodgkin.
- 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%).

Extension anatomo-clinique (II)

2. L'extension par voie hématogène:

- 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.

Extension anatomo-clinique (II)

3. L'extension par contiguïté:

- A partir d'un ganglion envahi, la propagation de la maladie se fait de proche en proche
- ce mode de dissémination explique l'atteinte péricardique, la paroi thoracique, une vertèbre isolée

Les signes 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.

Circonstances de découverte

Le début est **insidieux**. Il s'agit souvent d'un adulte jeune. Il peut s'agir :

A- Soit d'un tableau ganglionnaire :

Par la découverte d'une adénopathie superficielle: (70% des cas).

- Cervicale (80% des cas).

- 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.

Circonstances de découverte

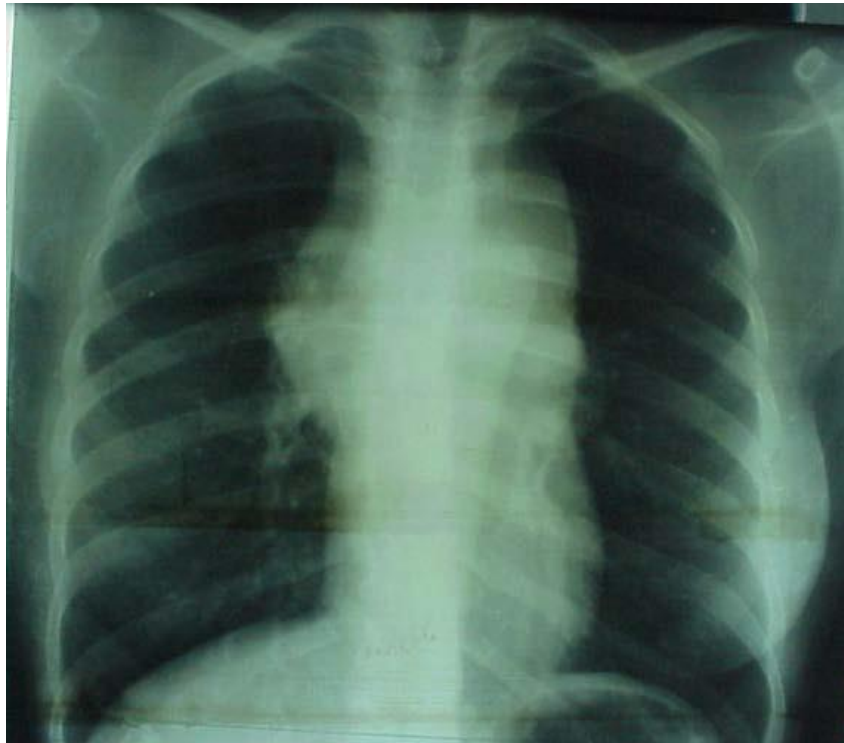


Adénopathies cervicales

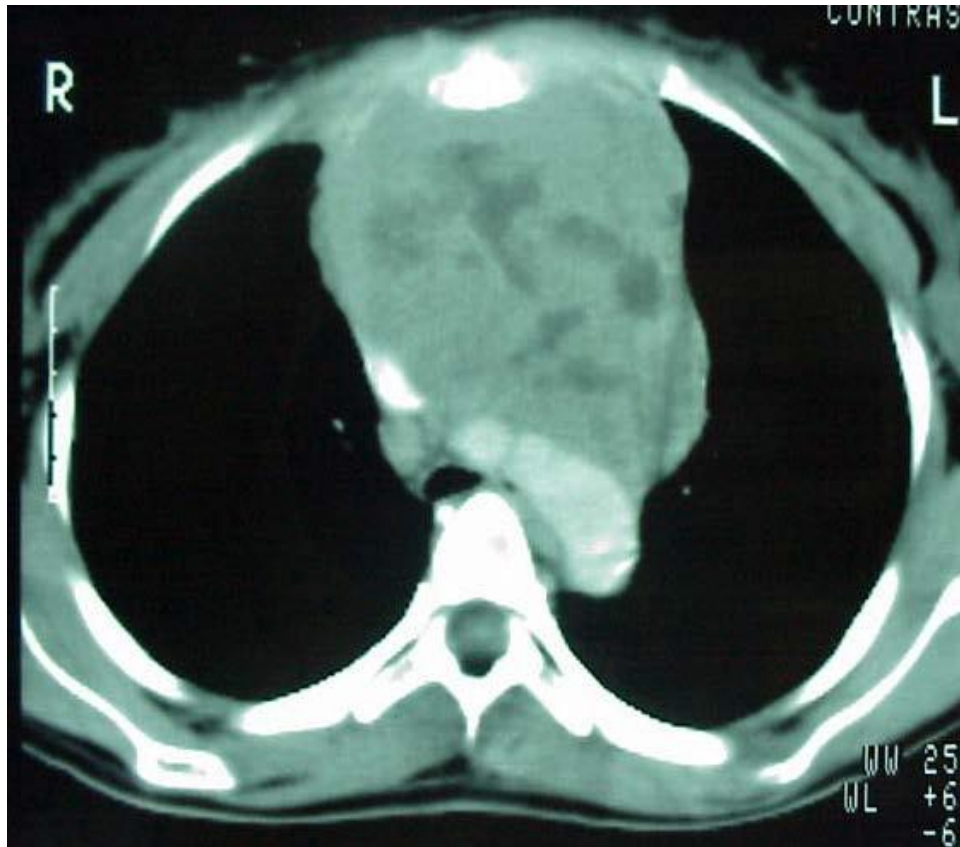
Circonstances de découverte (II)

- Une localisation sus-claviculaire est associée dans 90% des cas à une atteinte profonde médiastinale sous forme d'un complexe cervico-médiastinal.
- Atteinte inguinale: dans moins de 10% des cas chez l'adulte de plus de 40 ans.
- Il peut exister une polyadénopathie fébrile.
- Dans 10% des cas, la maladie est révélée par des adénopathies médiastinales découvertes lors de la pratique d'un téléthorax systématique ou suite des signes compressifs (syndrome cave supérieur).

Adénopathies médiastinales vues au téléthorax



Adénopathies médiastinales vues au scanner



Circonstances de découverte (III)

Les adénopathies sous-diaphragmatiques:

- 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.

Circonstances de découverte (IV)

B- Soit d'un tableau extra-ganglionnaire:

- Sous forme de signes généraux (**symptômes B**) dans 10 à 20 % des cas: fièvre non infectieuse prolongée, parfois irrégulière, souvent ondulante, parfois pseudo-palustre ; des sueurs nocturnes, un amaigrissement, une altération de EG avec asthénie et anorexie.
- Une fièvre prolongée est souvent le signe d'une atteinte médullaire.

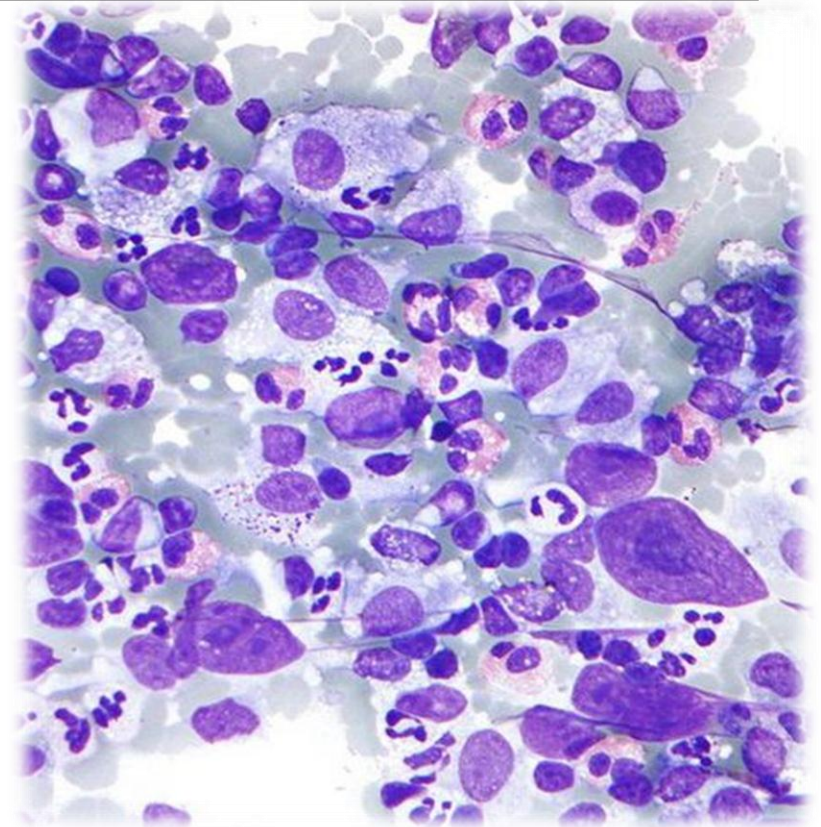
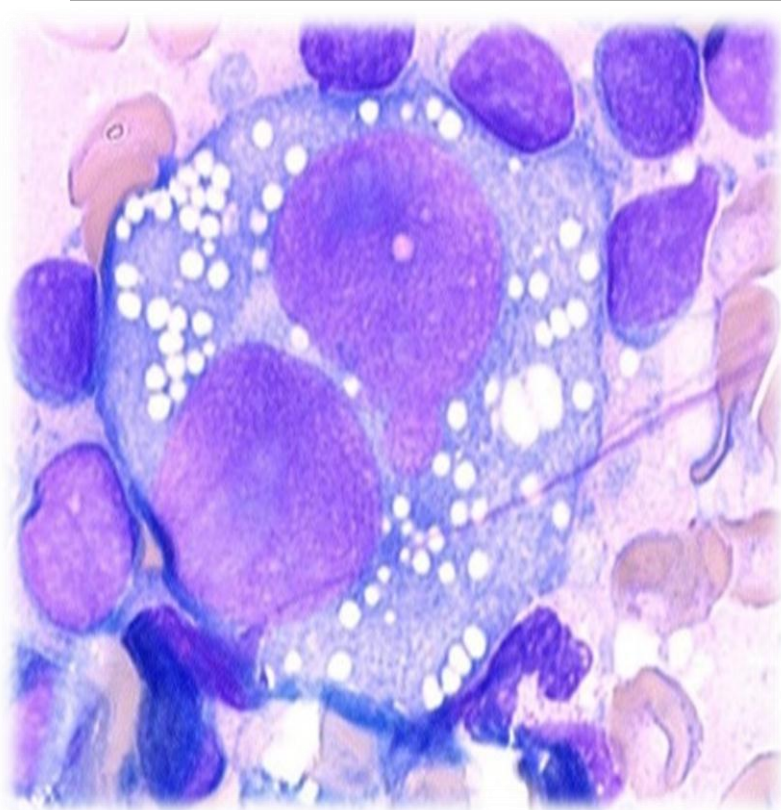
Diagnostic positif

IL repose sur :

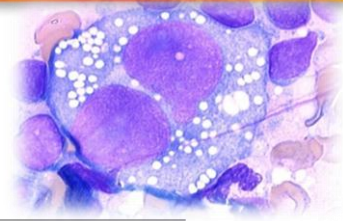
1- La ponction ganglionnaire : élément d'orientation

- Montre la présence de cellules de Reed-Sternberg, grandes cellules de 50µ de diamètre à noyau bilobé avec une chromatine finement réticulée et des nucléoles volumineux et basophiles donnant un aspect en « masque de carnaval » ou « œil de hibou ». il peut s'agir de cellules de hodgkin qui sont les précurseurs de la cellule de **Reed-Sternberg** et ressemblent à de grands immunoblastes au noyau monolobé avec un volumineux nucléole.
- Il existe de plus un environnement cellulaire évocateur sous forme d'un granulome.

Diagnostic positif – aspect cytologique- frottis ganglionnaire



Diagnostic positif



2- La biopsie ganglionnaire: l'examen anatomo-pathologique permet d'affirmer le diagnostic.

Il existe :

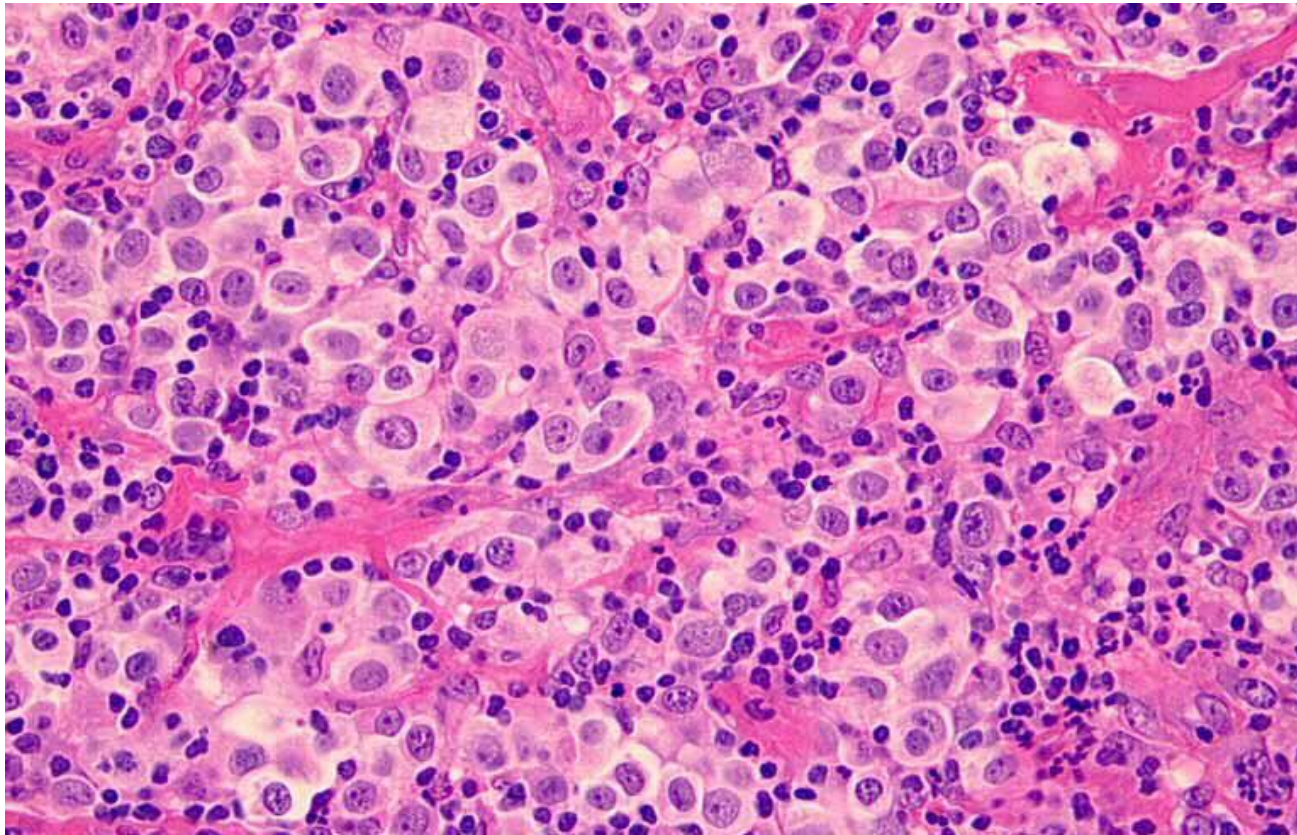
Une destruction de l'architecture ganglionnaire.

La présence de **1 à 3%** de cellules de Reed-Sternberg.

Au sein d'un granulome inflammatoire plus ou moins important.

L'identification de la maladie repose sur l'association des cellules tumorales (cellule de Sternberg et cellules de Hodgkin) et d'un environnement particulier témoignant de la réactivité induite par la population tumorale et associant des lymphocytes T, une éosinophilie, des plasmocytes et des histiocytes en particulier des cellules épithélioïdes et une fibrose fréquente.

Diagnostic positif: Aspect histopathologique du LH dans sa forme classique

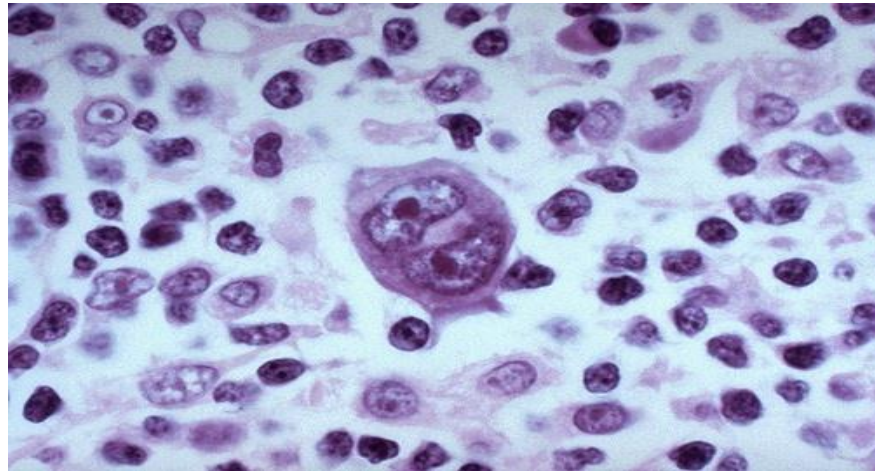


Diagnostic positif

Les colorations immunohistochimiques:

- Sont nécessaires au diagnostic positif et différentiel.
- Les cellules de Reed-Sternberg expriment **les antigènes CD15 et CD30** (récepteur d'activation de la famille des récepteurs du TNF).
- Ces cellules n'expriment pas l'antigène de surface épithélial **EMA** (les lymphomes anaplasiques à grandes cellules sont CD30+ mais aussi EMA+) .
- L'infection des cellules tumorales par le virus EBV est mise en évidence en **immunohistochimie par l'expression de la protéine de latence LMP1**.
- La cellule de Reed-Sternberg n'est habituellement pas reconnue par les anticorps pan-B ou pan-T.

Les colorations immunohistochimiques:



MARQUEURS

- CD20 (B-cell)
- CD3 (T-cell)
- CD15 (myeloid)
- CD30 (lymphoid activation)
- Immunoglobulin

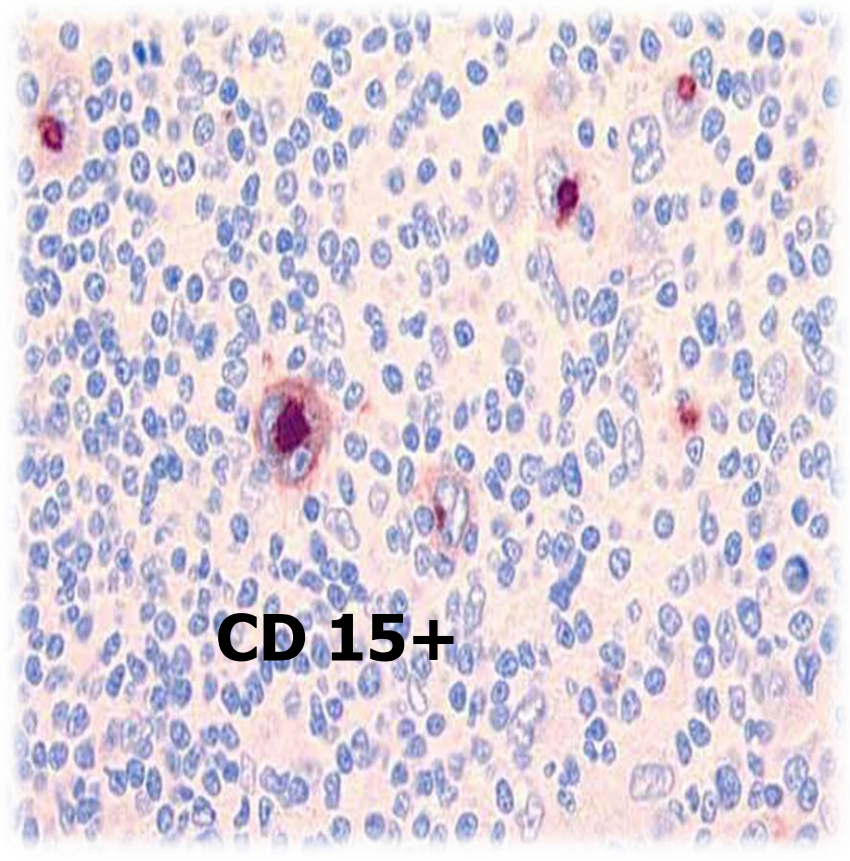
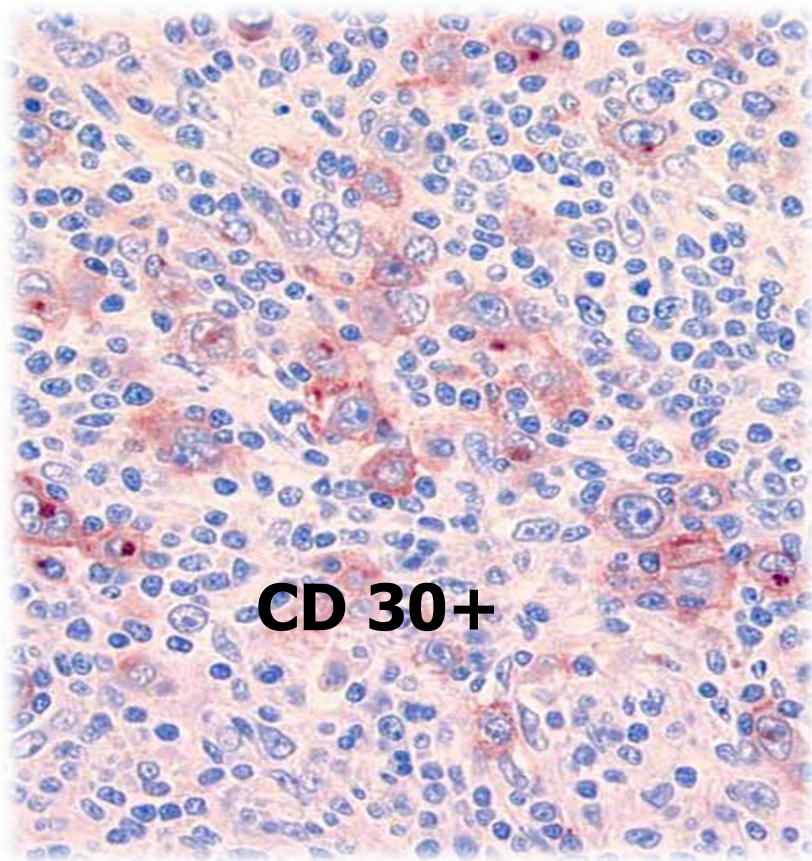
B-NHL

+
-
-
-
+

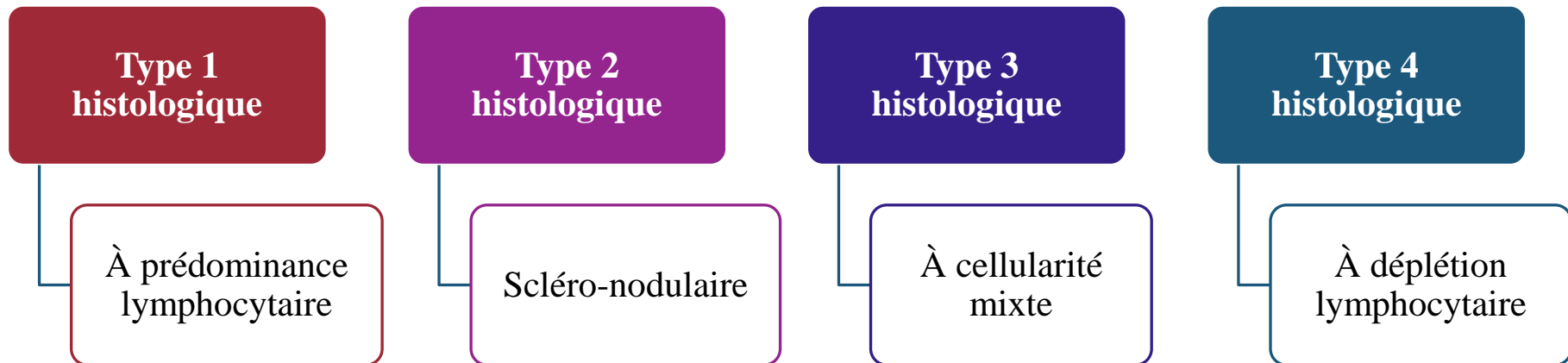
H/RS Cell

-
-
+
+
-

Les colorations immunohistochimiques:



Classification histologique de Lukes- Rye



Les différents types histologiques et présentation initiale

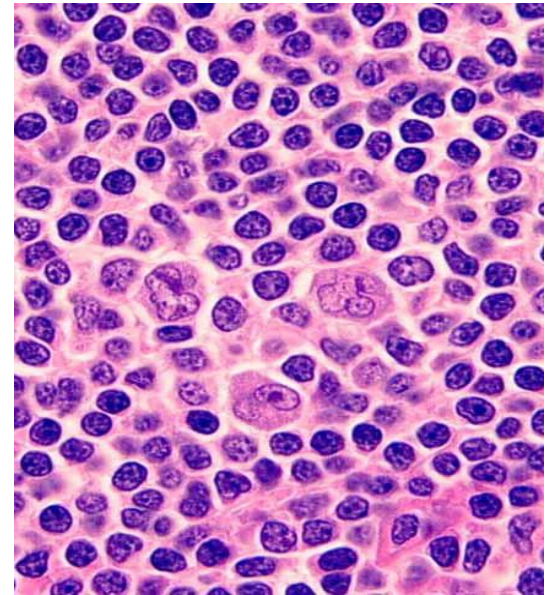
| Type histologique | % | Présentation clinique les plus fréquentes |
|-------------------------------|--------|---|
| 1. Prédominance lymphocytaire | 05% | Enfant, adolescent, début cervical haut |
| 2. Scléronodulaire | 70% | Adolescent, adulte jeune, atteinte médiastinale |
| 3 . A cellularité mixte | 20-25% | Adulte, début cervical, axillaire ou inguinal |
| 4. Déplétion lymphocytaire | 05% | Adulte, début inguinal |

Classification histologique de l'OMS (2008)

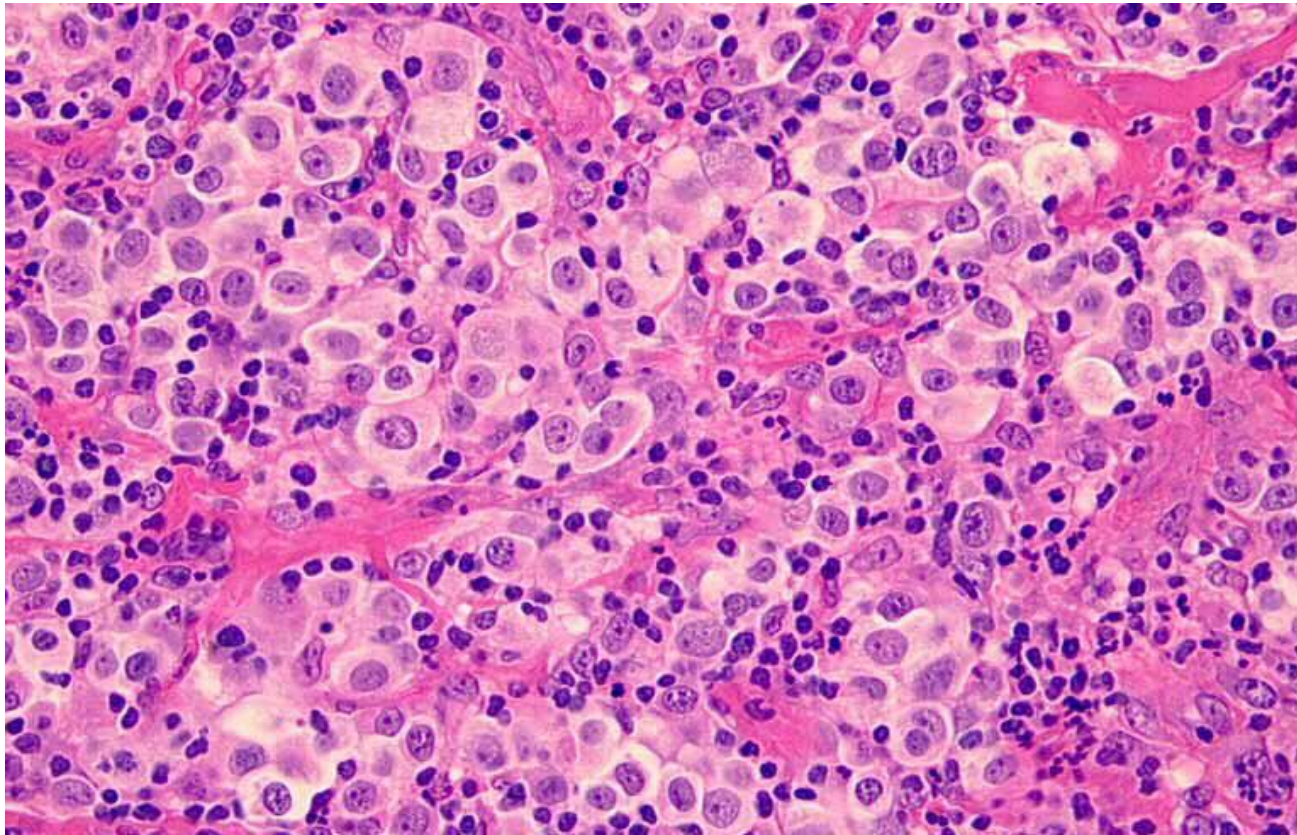
- **La forme anatomo-pathologique classique:** regroupe les 4 sous-types: **1,2,3,4.**

- **Le paragranulome nodulaire de Poppema et Lennert:**

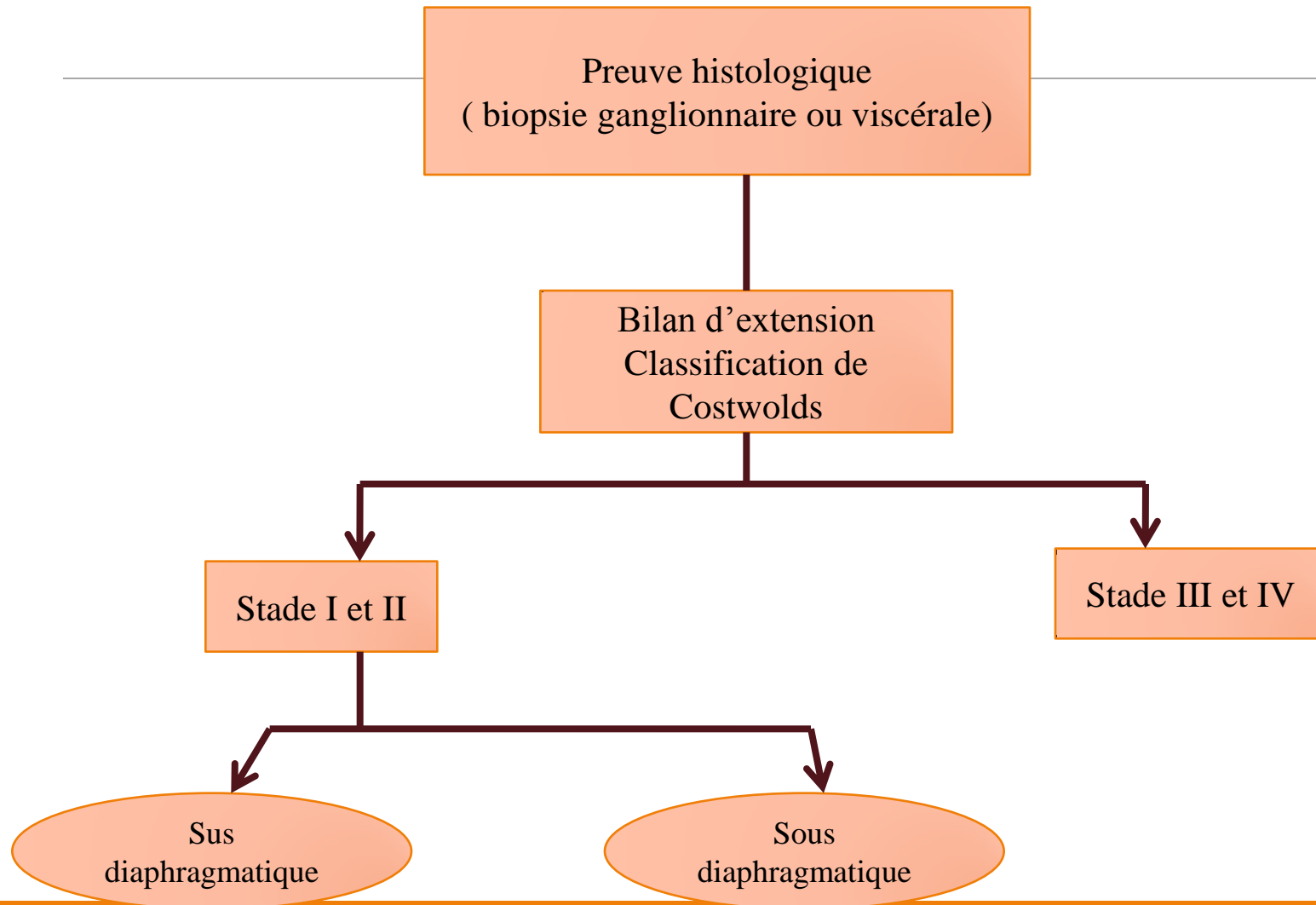
D'abord classé en sous-type 1 à prédominance lympho-histiocytaire, dans sa forme nodulaire, de la classification de Lukes-Rye, serait en fait **un lymphome B d'origine folliculaire et à potentiel malin est très limité.** Il est actuellement considéré comme un lymphome de bas grade non évolutif, mais une tranformation en lymphome B agressif a été observée.



Diagnostic positif



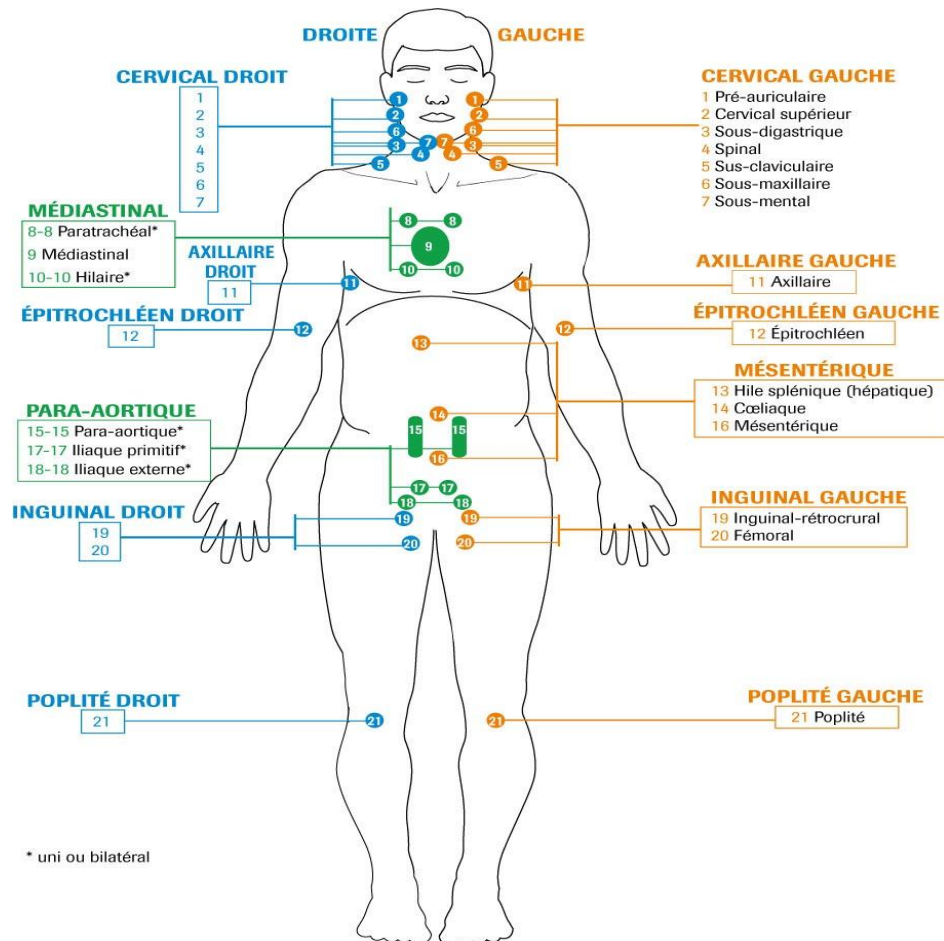
Conduite diagnostique dans la MDH



BILAN D'EXTENSION

Clinique:

- Rechercher les signes généraux
- Apprécier le siège et le nombre de territoires ganglionnaires atteints



BILAN D'EXTENSION

Imagerie diagnostique

- Radiographie pulmonaire (face) avec mesure du rapport médiastino-thoracique*
- Scanner thoracique
- Scanner abdomino-pelvien
- Echographie cervicale (à discuter)
- Pet Scan : fortement recommandé (si possible).

Autres examens:

- Bilan hépatique (PAL)
- Examen ORL, si signes d'appel (si adénopathie cervicale haute).

Biopsie médullaire, Myélogramme.

A discuter : Scintigraphie osseuse, pour les formes étendues avec atteinte sus et sous-diaphragmatique.

Bilan biologique:

- Hémogramme
- VS, CRP, Fibrinogène
- Bilan biologique hépatique
- Sérologie HIV, hépatites B et C : à discuter
- LDH, _2-microglobuline
- Electrophorèse des protéines sériques
- Sérologie EBV : à discuter
- TCD si anémie

Bilan d'évolutivité

Six signes biologiques doivent être recherchés:

- 1) Hyperleucocytose avec polynucléose.
- 2) Vs > 40mm à la 1ère heure.
- 3) Fibrinogénémie > 5 g/l.
- 4) Anémie inflammatoire.
- 5) Hyper-alpha2globuline > 8 g/l, hypergammaglobulinémie > 18 g/l.
- 6) Une hyperplaquettose (syndrome inflammatoire).
- 7) Une hyperéosinophilie > 0,4 giga/l.
- 8) Une lymphopénie < 1 giga/l.

(b si ≥ 2 signes biologiques ou pour certains auteurs b si VS >50).

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

Imagerie

radiographie pulmonaire de face

scanner thoracique

scanner abdomino-pelvien ou lymphographie bipédieuse

Hématologie

biopsie ostéo-médullaire

numération sanguine*

décompte des lymphocytes*

vitesse de sédimentation des hématies*

Biochimie

tests fonctionnels hépatiques*

albumine, LDH, calcémie*

Dans certaines circonstances :

Echographie

IRM

Autres imageries :

scintigraphie osseuse

scintigraphie au gallium

scintigraphie au technetium

tomographie avec émissions de positons (TEP)

*non pas pour le classement mais à visée thérapeutique

Classification anatomo-clinique d'Ann-Arbor de la maladie de Hodgkin (élaborée en 1971)

| Stades | Définition |
|-----------|--|
| Stade I | Une seule aire ganglionnaire atteinte |
| Stade II | ≥ 2 aires ganglionnaires atteintes d'un même côté du diaphragme. (préciser le nombre d'aires ganglionnaires atteintes par II2, II3...) |
| Stade III | Atteinte ganglionnaire sus-et sous-diaphragmatique |
| Stade IV | Existence d'une atteinte viscérale : foie, poumon, moelle osseuse, os |

SIGNES GENERAUX :

- **Fièvre** : $> 38^{\circ} \text{C}$ pendant > 1 semaine en dehors de toute infection.
- **Amaigrissement** : $> 10\%$ dans les 6 mois précédents.
- **Sueurs nocturnes** : obligeant le malade à se changer.

A : absence de signes systémiques.

B : présence > 1 signe systémique

Classification de Costwolds (1988)

Stade I : Atteinte d'un seul groupe ganglionnaire.

Stade II: Atteinte de 2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme (le médiastin représente un seul territoire, les ganglions hilaires sont comptés des 2 côtés).

Stade III : Atteinte ganglionnaire des 2 côtés du diaphragme.

III 1 : avec ou sans atteinte des ganglions du hile splénique, coeliaque ou portal.

III 2 : avec atteinte des ganglions latéro-aortiques, iliaques, mésentériques.

Stade IV: Atteinte d'un ou plusieurs viscères, distincte d'une localisation viscérale contiguë.

Classification de Costwolds (suite)

A→ Absence de signes généraux.

B→ Présence de fièvre ($>38^{\circ}$ sans foyer infectieux cliniquement décelable, sueurs profuses mouillant le linge, ou amaigrissement $>10\%$ du poids du corps/ 6 mois).

X→ Tumeur volumineuse :

- élargissement médiastinal supérieur à un tiers du diamètre thoracique (niveau disque intervertébral D5-D6)
- masse ganglionnaire supérieure à 10 cm.

E→ Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d'un territoire ganglionnaire atteint.

Facteurs pronostiques de la maladie de Hodgkin

STADES LOCALISÉS (I-II)

- 1) masse de plus de 10 cm ou mesurant plus du tiers du diamètre du médiastin (IMT > 0.35)
- 2) symptômes B.
- 3) atteinte de plus de trois groupes ganglionnaires.
- 4) vitesse de sédimentation > à 50 mm/h.
- 5) Age > 50 ans.

1 facteur ⇒ groupe défavorable (EORTC)

STADES ÉTENDUS (III-IV)

- 1) Âge ≥ 45 ans.
- 2) Sexe masculin.
- 3) Hémoglobine < 10.5 g/L.
- 4) Albumine sérique < 40 g/L
- 5) Stade IV.
- 6) Leucocytes $\geq 15 \times 10^9/L$.
- 7) Lymphocytes < $0,6 \times 10^9/L$.

≥ 3 facteurs ⇒ groupe défavorable (IPS)

Chaque facteur pronostique réduit le taux de survie sans progression de 8%

Diagnostic positif:

- **Orienté** par l'étude cytologique (présence d'un granulome inflammatoire et présence de cellules de Reed Sternberg)
- Le diagnostic est **confirmé** par l'étude anatomopathologique (bouversement de l'architecture ganglionnaire qui signe la malignité de la prolifération + granulome inflammatoire + CRS)

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

PATHOLOGIES BÉNIGNES

1. **Tuberculose gg:** adénopathie isolée, cervicale haute mais **l'IDRT ++, la ponction gg ramène du caséum, sinon: dc → biopsie gg**,
2. **Sarcoïdose:** adénopathies médiastinales hilaires bilatérales, polycycliques

PATHOLOGIES MALIGNES

1. **Kc (cancer) du cavum:** ADP cervicale haute uni ou bilatérale, dure, associées à des signes ORL (obstruction nasale, épistaxis,..),
2. **Kc du sein:** ADP axillaire, rechercher un nodule mammaire,
3. **Kc digestif:** ganglion de Troisier (sus claviculaire gauche) + signes digestifs,
4. **Kc bronchique:** sus claviculaire droit ou gauche + signes pulmonaires,
5. **Lymphome malin non hodgkinien (LNH) :** étude immunohistochimique .

BUTS DU TRAITEMENT

Buts: Guérir la maladie en associant une chimiothérapie (CT) cytoréductrice et une radiothérapie (RT) curative.

Bilan pré thérapeutique: bilan hépatique, bilan rénal, glycémie, taux de protides, d'albumine, sérologies virales, échographie cardiaque

Principes du traitement: Le traitement est adapté selon le stade et les facteurs de risques ; Les formes localisées de bon pronostique bénéficieront de l'association **CT-RT** ; les formes étendues seront traitées par la **chimiothérapie exclusive**.

Traitement adjuvant à la chimiothérapie

- Hyperhydratation : 3SGI 5% + 2 SBI 1.4%/24h.
- Antiémétiques : à diluer avant la chimiothérapie : Zophren (Emeset) : 8 mg avant la cure et 1/4 h après.
- Corticoïdes.
- Anxiolytiques : Tranxène.
- Soins dentaires.
- Si irradiation pelvienne prévue.



- Cryopréservation de sperme.
- Ovariopexie.

Traitement spécifique



Armes
thérapeutiques

1-Polychimiothérapie: action cytoréductrice:

→ Différents protocoles utilisés:

- **ABVD:** le protocole le plus utilisé quelque soit le stade de la maladie
- **BEACOPP:** dans les formes avancées de mauvais pronostique
- **MOPP.**
- **MOPP/ABV.**
- **COPP/ABVD.**
- **STANFORD V.**

Protocole ABVD

| | DCI | Présentation | Dose | Voie d'administration | Rythme |
|--------------|--------------|--------------------|----------------------|-----------------------|--------|
| Adriblastine | Doxorubicine | Amp : 10-50-150 mg | 25mg/m ² | IV | J1-J15 |
| Bléomycine | Bléomycine | Amp : 15 mg | 10mg/m ² | IV | J1-J15 |
| Vinblastine | VELBE | Amp : 10 mg | 6mg/m ² | IV | J1-J15 |
| Dacarbazine | Déticène | Amp : 100 mg | 375mg/m ² | IV | J1-J15 |

Principaux effets secondaires des molécules utilisées dans le traitement de la Maladie De Hodgkin

| Molécule | Principaux effets indésirables (toxicité) |
|------------------|--|
| Doxorubicine | Cardiaque (dose toxique: 550mg/m ²), hématologique, alopecie, digestive, hypersensibilité, pulmonaire, leucémogène. |
| Bléomycine | Hématologique, alopecie, digestive, hypersensibilité, fibrose pulmonaire: (risque accrue si utilisation concomitante de G-CSF)⇒ dose toxique: 200 mg; arrêt si Dco < 40%, hyperthermie, frissons, cutanée, rénale. |
| Carboplatine | Hématologique, alopecie, digestive, hypersensibilité, neurologique, rénale, hypokaliémie, hépatique |
| Cisplatine | Hématologique, alopecie, digestive, hypersensibilité, neurologique, rénale, auditive, oculaire, pulmonaire, cardiaque, gonadique |
| Cyclophosphamide | Hématologique, digestive, allergique, alopecie, rénale, cardiaque, acidose métabolique, pulmonaire, cutanée, hépatique, leucémogène, gonadique. |
| Cytarabine | Hématologique, alopecie, digestive, hypersensibilité, neurologique, hépatique, cutanée, oculaire, auditive, pulmonaire. |

Molécule

Principaux effets indésirables (toxicité)

| Molécule | Principaux effets indésirables (toxicité) |
|---------------|--|
| Dacarbazine | Hématologique, alopecie, digestive, hypersensibilité, hyperazotémie, paresthésie faciale, hépatique, flush, syndrome pseudo-grippal. |
| Epirubicine | Hématologique, alopecie, digestive, cardiotoxicité (dose toxique: 900 mg/m ²), locale, leucémogène. |
| Etoposide | Hématologique, alopecie, digestive, allergique, locale, neurologique, cardiovasculaire, hépatique, leucémogène. |
| Ifosfamide | Hématologique, alopecie, digestive, allergique, neurologique, cardiotoxicité, cystite hémorragique, rénale, gonadique, acidose métabolique, activité antidiurétique. |
| Chloréthamine | Hématologique, digestive, hypersensibilité, alopecie, encéphalopathie, veinite; nécrose. |
| Gemcitabine | Hématologique, digestive, alopecie, syndrome grippal, cardiovasculaire (hypotension, œdèmes périphériques), cutanée, hépatique transitoire, rénale, pulmonaire, infiltrat. |

À l'issue de la polychimiothérapie initiale

Il est capital de séparer:

1. **Les RC.**
2. **Les RP** (diminution d'au moins 50% de la masse tumorale).
3. **Les échecs** (non-modification, extension ou repousse des localisations initiales).

La radiothérapie

2-Radiothérapie ☐ curatrice

Dose:

- **Curatrice** : 36 Gy sur les territoires atteints à raison de 10 Gy par semaine. Plusieurs modalités existent

Délai entre la chimiothérapie et radiothérapie → ne doit pas dépasser 2 mois.

Complications de la radiothérapie

Complications immédiates

- Mycoses.
- Asialie.
- Radiodermite.
- Dépilation transitoire.
- Hématotoxicité.
- Troubles digestifs.

Complications secondaires

- Fibrose pulmonaire.
- Pleurésie.
- Péricardite.
- Azoospermie.
- Stérilité.
- Hypothyroïdie.
- Myélopathie.

Complications tardives

- Ulcère digestif .
- Syndrome de malabsorption (grêle radique).
- Lymphoedème.
- Troubles de la croissance (enfant).
- Néoplasies secondaires.
- LAM, LMNH..

Surveillance

Pendant le traitement

- **Surveillance des effets secondaires du traitement.**
- **Examen clinique.**
- **Biologie: HG, VS.**

Après obtention de la RC

- Surveillance tous les mois pendant 6 mois.
clinique, HG, VS, bilan thyroïdien
(si RTE cervicale), TLT+/- ECHO ou TDM.
- Tous les 3 mois pendant les 6 mois suivants.
- Tous les 6 mois jusqu'à la 5^{ème} année.
- 1/an.

Traitement standard de la MDH

1. Stades localisés (I-II) = TTT combiné (CT+RT):

- **Groupes Favorables** → 3 cycles d'ABVD puis RT IF 36 ou 30Gy (si pas de reliquat tumoral).
- **Groupes Défavorables** → 4 cycles (6 si masse ganglionnaires bulky) ABVD puis RT IF 30Gy (40Gy si masse Bulky initiale ou réponse incomplète).

Traitement standard de la MDH (II)

2. Stade étendu (III-IV) = CT± RT

– **Groupes Favorables** → 6 à 8 cycles ABVD

= 2 cycles au-delà de l'obtention d'une Réponse Complète

– **Groupes Défavorables** → 8 cycles ABVD

(option : **BEACOPP** escaladé)

→ **Place limitée RT**

- si masse Bulky initiale (↑ contrôle local mais sans effet sur la survie).

Traitement des malades réfractaires ou en rechute

Chez les patients réfractaires primaires.

Patients réfractaires à la rechute



Autogreffe (double autogreffe en cas de haut risque)



Réponse complète **53%**

Conclusion:

- Le lymphome hodgkinien, représente la première hémopathie maligne curable,
- Le traitement repose sur l'association CT-RT dans les stades localisés, et CT exclusive dans les stades avancés,
- Les complications nécessitent une surveillance à vie des patients ayant des antécédents de LH

Cas clinique

- Patient âgé de 30 ans, consulte pour exploration d'une dyspnée avec toux sèche évoluant depuis 3 mois.
- Il rapporte la notion de fièvre, surtout nocturne, ainsi que des sueurs profuses
- CSE: bonnes
- Examen clinique:
 - Bien coloré
 - Absence de signes d'insuffisance médullaire
 - Présence de deux adénopathies latérocervicales gauches de 3 cm de diamètre, fermes, mobiles, indolores, sans signes de périadénite

Cas clinique

- Quels sont les diagnostics à évoquer?
- Quels sont les examens que vous pratiquerez en première intention?
- Hémogramme:
 - GB; 15000 elts/mm³ HB 12 g/dl plq 458000 elts/mm³
 - Ponction ganglionnaire: frottis riche, d'aspect polymorphe, comportant des PN neutrophiles, éosinophiles, plasmocytes, lymphocytes et immunoblastes. Présence de cellules de 40-50 µ de diamètre avec un noyau bilobé
- Quel est le diagnostic le plus probable?
- Quel est l'examen qui permet de poser le diagnostic de certitude? que va-t-il montrer?
- Quelle sera votre conduite pratique