

LA MALADIE DE HODGKIN

Dr Anne d'Andon
Pr Gilles Vassal
Dr Olivier Hartmann
Dr Dominique Couanet
Dr Odile Oberlin

Sommaire

1 Résumé	page 1
2 Définition	page 2
3 Epidémiologie de la maladie de Hodgkin	page 2
4 Diagnostic	
4.1 Signes cliniques	page 2
4.2 Bilan de l'extension tumorale	page 3
5 Stratégie thérapeutique	page 5
5.1 Traitement des formes localisées:	page 5
5.2 Traitement des maladies de Hodgkin de stade III	page 6
5.3 Traitement des maladies de Hodgkin de stade IV	page 6
5.4 Traitement des formes résistantes à la chimiothérapie initiale et des rechutes	page 6
6 Guérison et suivi	page 6

1 Résumé

La maladie de Hodgkin est une maladie maligne du système lymphatique observée surtout chez l'adulte jeune, l'adolescent et le grand enfant. La maladie est essentiellement évoquée devant des ganglions suspects. Les examens radiologiques et biologiques viennent confirmer le diagnostic et permettre de définir l'extension de la maladie, selon la classification d'Ann Arbor. Cette classification va déterminer les choix thérapeutiques.

Plus de 90% des enfants atteints d'une maladie de Hodgkin ont une évolution favorable de leur maladie sous traitement, pris en charge par une équipe d'oncologie pédiatrique rompue au traitement de la maladie de Hodgkin de l'enfant.

La radiothérapie tout d'abord utilisée seule et maintenant en association avec la chimiothérapie a transformé l'évolution de cette maladie de façon parallèle chez l'adulte et chez l'enfant. Les schémas de traitement ont pour objectif la poursuite de l'amélioration de la survie dans les quelques formes qui restent de moins bon pronostic mais surtout la désescalade thérapeutique dans les formes de pronostic favorable.

2 Définition

La maladie de Hodgkin est une maladie maligne du système lymphatique¹ observée surtout chez l'adulte jeune, l'adolescent et le grand enfant.

3 Epidémiologie de la maladie de Hodgkin

Chaque année, le nombre de nouveaux cas de maladie Hodgkin chez l'enfant de moins de 20 ans est de 12,1 par million. Elle est cependant rare chez l'enfant de moins de 15 ans (5 à 10% des cas) et reste tout à fait exceptionnelle avant l'âge de 2 ans. Ce nombre augmente avec l'âge : de moins de 1 par million chez les enfants de moins de 5 ans à 32 par million chez les adolescents entre 15 et 19 ans. Il existe une prédominance masculine qui diminue avec l'âge : avant l'âge de 7 ans, les filles sont rarement touchées alors qu'autour de la puberté, le nombre de filles et de garçons atteints tend à être similaire.

Il s'agit d'une tumeur rare chez l'enfant. Elle est 5 à 10 fois moins fréquente que les lymphomes non hodgkiniens.

La maladie de Hodgkin est plus fréquente chez les sujets ayant des défenses immunitaires diminuées, que ceci soit génétiquement transmis ou acquis. Bien qu'exceptionnelle, des maladies de Hodgkin « secondaires » survenant après guérison d'une leucémie aiguë ou après traitement immunosuppresseur pour une greffe d'organe, peuvent se voir.

A ce jour, il n'y a ni cause, ni facteur favorisant de la maladie de Hodgkin clairement identifié. Le virus d'Epstein-Baar, virus de la mono-nucléose infectieuse, joue certainement un rôle important qui n'est cependant pas encore élucidé.

4 Diagnostic

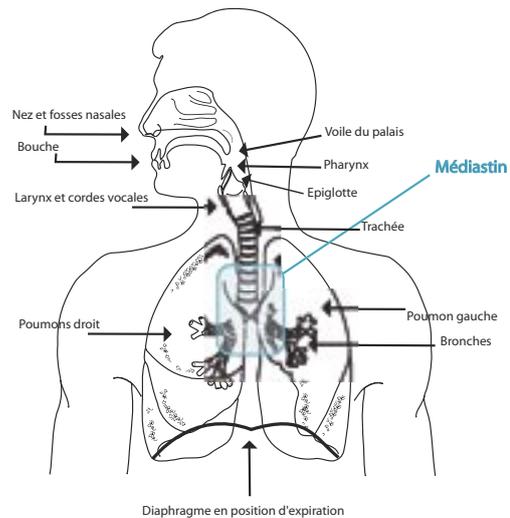
4.1 Signes cliniques

La maladie de Hodgkin sera essentiellement évoquée devant des ganglions suspects² au niveau du cou. Ces ganglions peuvent longtemps être considérés comme banals ce d'autant plus qu'ils peuvent évoluer lentement et s'améliorer spontanément mais transitoirement.

¹**Système lymphatique** : système de drainage et de filtrage de certaines substances qui doivent être éliminées par l'organisme par des canaux spécifiques : les canaux lymphatiques. Ces canaux, différents du système sanguin, passent par les ganglions lymphatiques.

²**Ganglions suspects** : Des ganglions doivent être considérés comme suspects lorsqu'ils sont présents pendant plus de temps que ne le voudrait une infection, trainants, avec une tendance à s'étendre, surtout chez l'adolescent. Les ganglions cervicaux de la base du cou, a fortiori situés au-dessus de la clavicule ou sous les bras, gros, durs, indolores, qui ne se normalisent pas sous traitement anti-infectieux font partie de ce tableau.

Des ganglions situés sous les bras ou dans le pli de l'aîne sont rarement révélateurs.



Les ganglions du médiastin³, sont le plus souvent touchés au diagnostic. Ceci est visible à la simple radiographie de thorax.

On retrouve parfois un essoufflement à l'effort, une toux. De manière exceptionnelle, on observe des signes de compression qui associent un gonflement et une coloration violacée de la peau du visage et du cou et des difficultés respiratoires.

Le diagnostic peut aussi être évoqué devant des signes généraux tels une fièvre, des sueurs nocturnes, une fatigue générale avec un amaigrissement. Ces signes témoignent de l'évolution de la maladie et conduisent à un bilan radiologique qui orientera le diagnostic.

La maladie peut se révéler plus rarement par des signes trompeurs : une masse ganglionnaire volumineuse et palpable sous le diaphragme⁴, des complications neurologiques, comme une compression de la moelle épinière ou celle d'un gros nerf, ou un besoin inexplicable de se gratter.

En résumé, trois situations différentes doivent faire évoquer une maladie de Hodgkin chez l'enfant :

- 1- le plus souvent, des ganglions suspects⁵ dans le cou
- 2- moins fréquemment, des signes généraux
- 3- exceptionnellement, une compression liée au ganglion atteint

Devant cette suspicion d'atteinte tumorale ganglionnaire, on réalise une radiographie thoracique qui montrera, très souvent, l'atteinte

³**Médiastin** : région médiane du thorax juste en arrière du sternum. Elle comprend l'œsophage, la trachée et les bronches, le cœur, les grosses artères et veines du thorax, des nerfs et des ganglions.

⁴**Diaphragme** : muscle puissant qui sépare la cage thoracique de l'abdomen et qui joue un rôle majeur dans la respiration.

ganglionnaire du médiastin¹. Le patient sera ensuite confié à une équipe exercée à la prise en charge spécifique de ces lymphomes de l'enfant qui va mesurer l'extension tumorale et définir les facteurs pronostiques, par l'imagerie et un bilan biologique, puis mettre en route une stratégie thérapeutique adaptée.

4.2 Bilan de l'extension tumorale

Quels que soient les signes présentés initialement par l'enfant, l'extension de la maladie conditionne le choix du traitement et doit donc être soigneusement appréciée.

Le bilan de l'extension tumorale, une fois réalisé, va permettre de donner une classification de la maladie, réalisée selon celle d'Ann Arbor en 1971 et présentée dans le tableau ci-dessous. Selon cette classification, on mettra en place une stratégie thérapeutique adaptée.

La classification d'Ann Arbor prend en compte :

- l'extension de la maladie (en constituant des stades de I à IV)
- les signes généraux (classification A ou B)
- l'éventuelle extension aux organes de voisinage (définissant une classe de I à III)

Actuellement la classification histologique² parfois réalisée, n'a plus d'influence sur le traitement à choisir.

Classification d'Ann Arbor

▼ Stade de la classification	▼ Définition du stade
I	Atteinte d'un seul territoire ganglionnaire
II	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme ³
III	Atteinte de plusieurs territoires ganglionnaires des deux côtés du diaphragme ³
E ajouté, le cas échéant, aux stades I, II ou III	Localisation extra-ganglionnaire par contact d'un seul ganglion avec les organes de voisinage Différent du caractère disséminé du stade IV
IV	Atteinte d'un ou plusieurs viscères Se distingue d'une atteinte par contact d'un ganglion aux organes de voisinage
▼ Signes généraux	
A	Aucun des signes ci-dessous
B	Au moins l'un des signes ci-dessous : - Perte de poids inexpliquée supérieure ou égale à 10% du poids du corps dans les six mois précédents - Fièvre inexpliquée supérieure à 38° au moins 7 jours - Sueurs nocturnes profuses

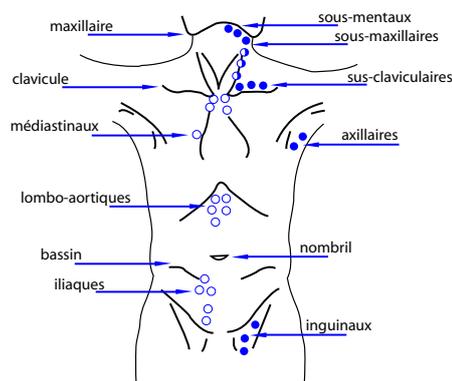
La rate est considérée comme un ganglion. les viscères comprennent les poumons, le foie , les os,...

La distribution anatomique des territoires ganglionnaires atteints varie en fonction du stade

Interrogatoire et examen clinique

L'interrogatoire recherche des signes généraux d'évolutivité : fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, qui sont des indicateurs de l'importance de la maladie.

L'examen clinique précise les zones ganglionnaires atteintes, la taille du foie et de la rate. Si des ganglions sont suspects, il est important de vérifier s'ils comportent des cellules tumorales ou non. On réalise alors un prélèvement de cellules ou une biopsie. Certaines atteintes sont rares chez l'enfant et demandent à être confirmée, comme un atteinte des ganglions axillaires (< 15% des cas), iliaques (< 10% des cas) ou inguinaux (< 10% des cas). L'atteinte du cavum⁴ est exceptionnelle (< 1% des cas) et seule une biopsie permet de la différencier d'une simple augmentation de volume des végétations.



¹Médiastin : région médiane du thorax juste en arrière du sternum. Elle comprend l'œsophage, la trachée et les bronches, le cœur, les grosses artères et veines du thorax, des nerfs et des ganglions.

²Classification histologique des maladies de Hodgkin : La classification de Rye comprend 4 types cellulaires : Prédominance lymphocytaire, Cellularité mixte, Déplétion lymphocytaire et Sclérose nodulaire. Ce dernier type est de loin le plus fréquent chez l'enfant (70% des cas)

³Diaphragme : muscle puissant qui sépare la cage thoracique de l'abdomen et qui joue un rôle majeur dans la respiration.

⁴Cavum : partie de la gorge située en arrière des narines

Radiographies thoraciques standards, Scanner thoracique

Ces examens vont permettre de rechercher une extension de la maladie, au-dessus du diaphragme¹. Le scanner explore les ganglions du médiastin², les poumons, les enveloppes pulmonaires (plèvre) et cardiaques (péricarde). Il peut révéler des atteintes passées inaperçues sur un simple cliché du thorax et visualise au mieux les extensions possibles au niveau des coupes du diaphragme¹.

L'atteinte pulmonaire peut être évidente sur une simple radiographie quand il existe des images sphériques disséminées, contiguës à une atteinte ganglionnaire médiastinale. Elle est parfois suspectée devant une image sphérique unique ou multiple de moins d'un centimètre. On doit alors confirmer le diagnostic par biopsie de l'une de ces masses sphériques.

Dans l'état actuel des connaissances, il n'apparaît pas nécessaire de remplacer le scanner par une imagerie par résonance magnétique (IRM).

Scintigraphie au gallium

Le rôle de la scintigraphie au gallium dans le bilan initial de la maladie de Hodgkin n'est actuellement pas totalement validé. Afin d'étudier le thorax, elle permettrait d'identifier les tumeurs qui ne captent pas le produit opaque administré lors d'un scanner. Dans l'exploration de toute la zone située sous le diaphragme¹, cet examen apporte peu de renseignements.

Par contre la scintigraphie au gallium pourra être une aide à l'évaluation de la réponse au traitement, en particulier dans la surveillance d'une masse médiastinale¹¹ restante.

Echographie et Scanner abdominal pelvien

Ces examens sont complémentaires et seront réalisés de manière couplée. Ils ont pour objectif la recherche d'une extension de la maladie de Hodgkin sous le diaphragme¹. Grâce à ces examens on explore l'ensemble des ganglions abdominaux. Dans le même temps, on étudie la taille et l'aspect du foie et de la rate, à la recherche de zones tumorales.

Lorsqu'il n'y a qu'une augmentation isolée du foie, sans anomalie à l'imagerie, on discute de la

nécessité éventuelle de réaliser une biopsie. Par contre lorsqu'il y a des images arrondies, hypo-échogènes à l'échographie, associés à une atteinte des ganglions au niveau du foie ou de la rate il est nécessaire de réaliser une biopsie.

Dans la très grande majorité des cas, ces deux examens, réalisés par des radiologues expérimentés, sont considérés comme suffisants pour explorer la région située sous le diaphragme¹. Ils seront aussi réalisés lors du suivi thérapeutique. L'échographie servira à suivre l'évolution d'anomalies, initialement visualisés par les deux examens. Le scanner permet de faire le point de manière périodique.

Tomographie d'émission de positrons (PET-Scanner)

Comparé à la scintigraphie au gallium, le Pet-scanner possède une meilleure présentation de l'image dans l'espace, une augmentation des différences entre les tissus. De plus, on rencontre moins d'images trompeuses au niveau de l'intestin. Il participe au diagnostic de l'extension de la maladie et permet l'authentification d'une atteinte douteuse.

Il s'agit cependant d'un examen d'utilisation récente dans ce domaine, encore en cours d'évaluation.

Biopsie médullaire

Pour les enfants ayant une maladie étendue (de stade III ou IV ou avec des signes généraux) on va rechercher une atteinte de la moelle par une biopsie médullaire. L'atteinte de la moelle osseuse est le plus souvent localisée, rarement massive. L'examen des cellules de la moelle permet de retrouver les cellules dites de Reed-Sternberg, à la base du diagnostic de la maladie.

Comme l'atteinte osseuse, cette atteinte médullaire est d'autant plus rare qu'il n'existe pas de signes généraux et que l'extension de la maladie est limitée.

Scintigraphie au technétium et l'imagerie par résonance magnétique

La scintigraphie au Technétium à la recherche d'une atteinte osseuse n'est indiquée que devant une forme étendue ou qui s'accompagne de signes généraux ou de signes évoquant une compression douloureuse et/ou neurologique.

L'IRM peut aussi contribuer à identifier une atteinte osseuse ou épидurale³ ou à déceler une atteinte de la moelle épinière.

¹**Diaphragme** : muscle puissant qui sépare la cage thoracique de l'abdomen et qui joue un rôle majeur dans la respiration.

²**Médiastin** : région médiane du thorax juste en arrière du sternum. Elle comprend l'œsophage, la trachée et les bronches, le cœur, les grosses artères et veines du thorax, des nerfs et des ganglions.

³**Espace épидural** : zone délimitée par les parois du canal rachidien et la membrane qui enveloppe la moelle épinière.

Bilan biologique

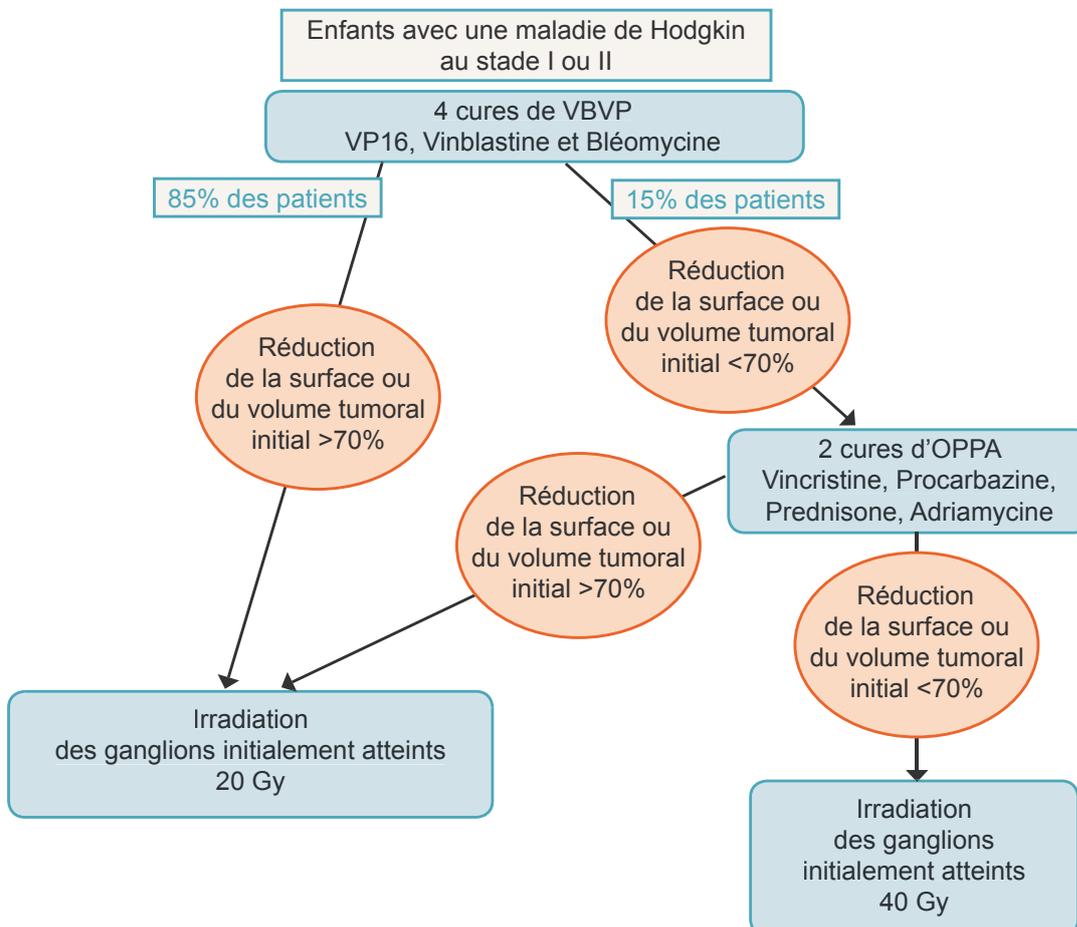
Le bilan biologique doit comporter une numération des cellules sanguines qui peut montrer une augmentation des globules blancs, en particulier des globules blanc dits éosinophiles, une diminution des lymphocytes et des plaquettes. La présence d'une anémie peut être le signe d'une atteinte de la moelle osseuse mais peut aussi s'observer en cas d'augmentation importante du volume de la rate. La vitesse de sédimentation est d'autant plus élevée qu'il existe une extension de la maladie et des signes généraux d'évolution.

5 Stratégie thérapeutique

Le pronostic de la maladie de Hodgkin est globalement très bon avec une survie globale à 5 ans des enfants et adultes de moins de 20 ans de 91%. Ceci est le résultat d'une évolution de la stratégie thérapeutique vers une chimiothérapie prépondérante et sur mesure, associée à une radiothérapie réservée aux masses ganglionnaires volumineuses. Les progrès réalisés permettent d'améliorer la survie dans les quelques formes qui demeurent sévères et de diminuer la lourdeur des traitements.

5.1 Traitement des formes localisées

Les formes localisées de la maladie (stades I-II, de la classification d'Ann Arbor) ont un pronostic vital excellent et l'enjeu des traitements est de diminuer le poids du traitement sans compromettre la survie. Le traitement s'adapte à la réponse du patient comme indiqué dans le schéma ci-dessous. On commence le traitement par 4 cures de VBVP (Vinblastine, Bléomycine et VP16). Sur la mesure initiale du médiastin¹, sur deux ou trois dimensions, on évalue le pourcentage de diminution de surface ou de volume. Si la réponse est supérieure à 70%, on irradie les territoires initialement envahis à la dose de 20 grays. Dans le cas contraire, on intensifie la chimiothérapie avec deux cure d'OPPA (Oncovin, Procarbazine, Prednisone, Adriamycine). A l'issue de ces deux cures, et selon la réponse (> ou <70%), on décide de la dose de la radiothérapie : 20 grays pour les bons répondeurs et 40 grays pour les mauvais répondeurs. Avec cette stratégie thérapeutique, on évite l'administration d'agents de chimiothérapie plus toxiques à une grande majorité de patients (environ 85%). La survie globale est de 97,5% et la survie sans récurrence de 91%. **Cette survie représente une notion statistique, définie à partir de**



l'observation d'un grand nombre d'enfants ayant les mêmes types de tumeurs et avec un recul suffisant pour considérer ces chiffres comme stables. Si ce chiffre donne une représentation globale de la gravité de la maladie, il ne peut définir ce qui va se passer pour chaque enfant, en particulier.

5.2 Traitement des maladies de hodgkin de stade III

Le traitement des patients ayant une maladie de Hodgkin de stade III (atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme) comprend deux cures de MOPP¹ et 2 cures d'ABVP². Lorsque la réponse est satisfaisante, l'irradiation post-chimiothérapie est de 20 grays. Dans le cas contraire, elle est de 40 grays.

Avec ce traitement la survie des patients à 5 ans est de 95% et la survie sans récurrence est de 86%.

Là aussi, la survie représente une notion statistique, définie à partir de l'observation d'un grand nombre d'enfants ayant les mêmes types de tumeurs et avec un recul suffisant pour considérer ces chiffres comme stables. Si ce chiffre donne une représentation globale de la gravité de la maladie, il ne peut définir ce qui va se passer pour chaque enfant, en particulier.

Sur l'ensemble des patients ayant une maladie de Hodgkin au stade III, le seul facteur pronostique identifié est l'existence d'une atteinte des viscères de proximité (*stade III E*). Les signes généraux d'évolutivité présents chez un tiers des patients (stades A ou B) n'ont pas d'impact sur la survie. Pour les stades III sans atteinte des viscères de proximité, 4 cures de chimiothérapie et une irradiation ganglionnaire à 20 grays est un traitement efficace et court avec un risque de toxicité à long terme probablement minime. Les formes avec une atteinte des viscères de proximité (stade III E) doivent être traitées plus intensément, c'est à dire comme les stades IV.

5.3 Traitement des maladies de hodgkin de stade IV

Les stades IV de l'enfant partagent la gravité des stades IV de l'adulte. Aujourd'hui, le traitement comprend une chimiothérapie de type MOPP¹⁴, associée à de l'adriamycine. L'irradiation complémentaire des viscères atteints est à discuter au cas par cas. La survie sans récurrence est de 81%

et la survie globale, de 94%. Là encore, la survie représente une notion statistique, définie à partir de l'observation d'un grand nombre d'enfants ayant les mêmes types de tumeurs et avec un recul suffisant pour considérer ces chiffres comme stables. Si ce chiffre donne une représentation globale de la gravité de la maladie, il ne peut définir ce qui va se passer pour chaque enfant, en particulier.

5.4 Traitement des formes à la chimiothérapie initiale et des rechutes

Quelle que soit la chimiothérapie initiale utilisée, un très petit nombre de patients ne répondent pas à ce traitement. Cette résistance initiale s'observe habituellement dans les formes étendues, de stades III ou IV. Ces formes rencontrées chez l'enfant sont communes à celles de l'adulte et leur prise en charge est similaire dans ces deux groupes d'âge.

Les aspects à considérer sont : la précocité de la rechute par rapport au moment du diagnostic, l'importance du traitement déjà administré et la survenue d'une rechute dans une région qui a déjà reçu de la radiothérapie.

Ces rechutes seront traitées par le renforcement du traitement initial.

Ces rechutes sont actuellement des indications à une intensification de la chimiothérapie associée à une greffe de moelle ou de cellules souches périphériques. Les résultats observés chez l'enfant sont similaires à ceux rapportés chez l'adulte.

6 Guérison et suivi

Le suivi thérapeutique va comprendre, pendant les deux premières années, la recherche, bien que rare, d'une éventuelle récurrence. La surveillance ultérieure comprend la recherche d'une atteinte de la thyroïde, liée à une irradiation cervicale, d'une atteinte cardiaque ou pulmonaire liée à la chimiothérapie. Bien qu'exceptionnelle, une seconde tumeur, solide ou hémato-poïétique, doit être recherchée.

¹MOPP : Chimiothérapie qui comprend méchloréthamine/caryolysine, oncovin, procarbazine et prednisone.

²ABVP : Chimiothérapie qui comprend adriamycine, bléomycine, vinblastine et prednisone.