

1. HISTORIQUE

En 1832, Thomas Hodgkin (Rosenfeld 1986), un médecin quaker et anti-esclavagiste actif, décrit au St. Guy's Hospital de Londres les observations autopsiques de sept patients atteints d'adénomégalias, associées dans six cas à une splénomégalie. Établissant un lien entre les deux faits, il pensait qu'il pouvait s'agir d'une entité morbide originale, bien qu'un patient fût atteint de syphilis et un autre de tuberculose. Près d'un quart de siècle plus tard, en 1856, dans le même hôpital, Samuel Wilks rapportait des cas similaires, retrouvait la communication de Thomas Hodgkin, définissait l'évolution de l'affection, la classait parmi les affections malignes, et y attachait le nom de son prédécesseur. Non informés de ces observations, d'autres auteurs décrivaient les mêmes aspects sous d'autres noms, par exemple Trousseau en 1865 avec l'adénie dans ses « Cliniques de l'Hôtel-Dieu » .

La maladie de Hodgkin a été établie dans son originalité après que les anatomopathologistes du XIX^e siècle comme Virchow aient progressivement distingué les leucémies des lymphomes. Ce sont les viennois Paltauf et son élève Sternberg (1898) qui sont crédités de l'identification des cellules caractéristiques, ainsi que Dorothy Reed (1902). En dépit de la précision de leurs descriptions, Sternberg et Reed considéraient l'affection comme étant de nature inflammatoire.

Aussi, pendant la première moitié du présent siècle, a-t-on beaucoup cherché une étiologie infectieuse à la maladie, en incriminant tour à tour et sans succès des mycobactéries, des bactéries ou des virus. Mais parallèlement à ces controverses infructueuses, la connaissance de la maladie de Hodgkin a progressé d'une part grâce à la description de sous-types histologiques par Rosenthal (1936) et surtout Jackson et Parker (1947), d'autre part grâce au lien établi par Vera Peters au Canada (1950) entre l'extension de la maladie et son évolution après radiothérapie.

Le traitement de la maladie de Hodgkin est devenu efficace par approximations successives. Les pionniers de la radiothérapie furent Gilbert (à Genève) et Chevallier (à Paris) avant la seconde guerre mondiale.

Les premiers essais fructueux de chimiothérapie remontent à 1946 avec l'usage de la méchloréthamine par Jacobson et Goodman aux États-Unis. Les grandes innovations thérapeutiques sont cependant celles de la période 1950-1970, avec l'utilisation des hautes doses permises par la radiothérapie de haute énergie par Easson en Angleterre et surtout Kaplan aux États-Unis, et le développement d'associations de drogues par De Vita aux États-Unis et Jacquillat en France (1964). Après 1970, des traitements dits combinés, associant radio- et chimiothérapie, ont été essayés avec succès par différentes équipes, en particulier par le groupe du Professeur Jean Bernard à Paris.

2. LES LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

2.1 Le diagnostic de la maladie de Hodgkin repose sur l'examen histologique d'un ganglion. Certes, *la ponction ganglionnaire*, est un examen peu onéreux, bien accepté par le patient, facile à répéter, dont la réponse peut être immédiate bien qu'elle exige un cytologiste averti. L'adénogramme est convaincant lorsqu'on observe une réaction granulomateuse, à la fois plasmocytaire, neutrophile et surtout éosinophile avec des cellules de Sternberg caractéristiques, qui tranchent sur les cellules voisines par leur grande taille (25 à 50 μ), leur noyau polylobé avec de volumineux nucléoles acidophiles, leur cytoplasme abondant discrètement basophile. Cependant, l'adénogramme peut ne montrer qu'une hyperplasie lymphoréticulaire sans caractère spécifique. Surtout, il ne rend pas compte de la perte de l'architecture normale.

2.2 Aussi la biopsie ganglionnaire est-elle nécessaire à la caractérisation précise de l'affection, la ponction ganglionnaire gardant alors une utilité pour affirmer une rechute.

2.2.1. La maladie de Hodgkin est caractérisée (Diebold, 1989) par la présence au sein d'une réaction inflammatoire et sclérosante, de 0,1 à 3 % de cellules malignes. Les cellules malignes ont de grande taille, « avec de grands nucléoles semblables à des inclusions, une membrane nucléaire épaisse avec un halo périnucléolaire, un cytoplasme abondant éosinophile ou amphophile » (Lukes) dont la morphologie varie de la cellule de Sternberg classique, au noyau polylobé, jusqu'à la cellule de Hodgkin, avec un gros noyau monolobé. Ces cellules sont éparées au sein d'une majorité de cellules variées : lymphocytes, plasmocytes, granulocytes neutrophiles et éosinophiles, cellules épithélioïdes. Il existe enfin une fibrose plus ou moins intense, émanant de la capsule et des travées conjonctives, disséquant plus ou moins les lésions.

2.2.2. Selon les proportions des différents éléments (lymphocytes, granulome, sclérose, richesse en cellules malignes), on distingue quatre types histologiques dans la classification de Rye qui est la plus utilisée (Lukes 1966). Trois forment une sorte de continuum entre des cas qui comportent beaucoup de lymphocytes et peu de cellules malignes (type 1, prédominance lymphocytaire), ceux où le granulome est très varié avec

d'assez nombreuses cellules malignes (type 3, cellularité mixte) et ceux qui comportent peu de lymphocytes et beaucoup de cellules malignes (type 4, déplétion lymphocytaire) ; un autre type, le plus fréquent, est particulier par l'importance de la fibrose, qui dissèque le tissu en nodules plus ou moins nets (type 2, scléro-nodulaire). Dans les pays industrialisés, les fréquences respectives des sous-types sont de 10 % pour le type 1, 65 % pour le type 2, 20 % pour le type 3, et 5 % pour le type 4. Sauf dans le type 1, où elle est faite de cellules B polyclonales, la population lymphoïde est constituée en majorité de lymphocytes CD4+ activés (Slivnick 1989).

Le type histologique 1 est défini par un faible nombre de cellules de Sternberg et une forte proportion de lymphocytes. On distingue actuellement une variante diffuse et une variante nodulaire. Dans la variante diffuse, il faut savoir rechercher soigneusement les rares cellules malignes pour éviter de confondre une maladie de Hodgkin avec un lymphome non hodgkinien à petites cellules B ou un lymphome T de Lennert s'il y a beaucoup de cellules épithélioïdes. La variante nodulaire (paragranulome de Poppema) ressemble à une hyperplasie folliculaire ; elle est rare, se comporte spontanément de façon paisible, mais rechute volontiers en territoire non irradié ; tous ces caractères l'apparente à un lymphome non hodgkinien de type folliculaire (*cf. infra*).

Le type histologique 2 est facile à reconnaître, des bandes de sclérose divisant le parenchyme en nodules contenant des cellules malignes et les cellules du granulome en proportion variable. Selon ces proportions, on peut décrire des sous-types 2-1, 2-3, et 2-4. Les cellules de Sternberg peuvent prendre un aspect caractéristique, lacunaire, à cause de la rétraction du cytoplasme formant un halo périnucléaire. Dans certaines formes dites « syncytiales », les cellules de Sternberg s'associent en plages coalescentes, posant alors un problème diagnostique avec les lymphomes non hodgkiniens dits Ki-1 (*cf. infra*).

Le type histologique 3 est lui aussi aisé à reconnaître, les cellules de Sternberg y étant assez nombreuses au sein du granulome inflammatoire.

Le type histologique 4, riche en cellules de Sternberg, est en fait très rare et son existence même est contesté sur des arguments immunohistochimiques

Le type histologique est remarquablement constant chez un même patient lorsque l'on prélève de multiples ganglions au moment du diagnostic ou bien ultérieurement lors de rechutes.

Lorsqu'une modification a été constatée au cours de l'évolution, elle concerne le plus souvent les type 1 et 3 : le type 1 (prédominance lymphocytaire) évolue vers le type 3 (cellularité mixte) ou le type 4 (déplétion lymphocytaire) ; le type 3 évolue vers le type 4 ; par contre, le type 2 (scléro-nodulaire) est remarquablement stable ; cependant la fibrose peut se développer avec l'évolution et les lymphocytes se raréfier (Strum 1973).

2.2.3. L'utilisation d'anticorps monoclonaux sur coupes congelées ou déparaffinées a conduit au démembrement de certaines formes histologiques (Delsol 1989). Les formes de type 1 lorsqu'elles sont nodulaires, et plus exceptionnellement lorsqu'elles sont diffuses, comportent des cellules atypiques dite « pop-corn cells » dont les caractères immunohistochimiques sont ceux de lymphomes non hodgkiniens folliculaires de type B. Une partie des formes de type 4 est actuellement individualisée comme lymphome anaplasique à grandes cellules. Enfin, certaines formes de type 3 sont actuellement identifiées comme des lymphomes non hodgkiniens T pléïomorphes. Globalement, ces entités nouvelles ne représentent pas plus de 10 % des diagnostics de maladie de Hodgkin et les traitements combinés actuellement appliqués à la maladie de Hodgkin semblent, à stade et masse tumorale équivalents, probablement aussi efficaces dans ces cas.

3. LES MODIFICATIONS IMMUNOLOGIQUES

3.1. Le déficit immunitaire de la maladie de Hodgkin est une caractéristique majeure et très anciennement connue de l'affection (Slivnick 1989). Il se manifeste par une susceptibilité à des infections opportunistes le plus souvent fongiques ou virales (herpès, zona, CMV, EBV), à la tuberculose en pays d'endémie. Cette susceptibilité persiste de longues années après obtention d'une rémission (Bruce 1990), chez tous les patients, indépendamment des modalités thérapeutiques. Ces infections opportunistes témoignent du déficit de l'immunité cellulaire coexistant avec une conservation relative de l'immunité humorale.

3.2. L'immunité humorale reste en effet intacte jusque très tardivement dans l'évolution de la maladie (Romagnani 1985), en dehors des modifications induites par le traitement comme la splénectomie ou des traitements combinés. Les taux d'immunoglobulines sont normaux ou élevés, de rares cas sont associés à une gammopathie monoclonale ; on a décrit une élévation des IgE dans près de 40 % des cas. Le taux sérique du complément est normal ou élevé mais on peut observer des complexes immuns circulants anormaux. Les réponses anticorps primaire et secondaire sont généralement normales, bien que cela ne soit pas toujours le cas avec de nouveaux antigènes. On observe, assez rarement il est vrai, une activité auto-immune manifestée par une thrombopénie ou par un test de Coombs direct positif (Levine 1980, Andrieu 1981b). Enfin, on a décrit des anticorps anti-lymphocytes chez des patients et dans leur famille, ce qui a conduit à formuler l'hypothèse d'un déficit immunologique prédisposant à la maladie.

3.3. C'est cependant la perturbation de l'immunité à médiation cellulaire qui est la plus marquée. Les tests cutanés d'hypersensibilité retardée, en particulier à la tuberculine sont le plus souvent négatifs chez les patients porteurs de stades cliniques avancés de la maladie ; par contre, ils sont plus exceptionnellement perturbés dans les stades limités. La formation des rosettes E et la réponse proliférative à différents mitogènes (phytohémagglutinine, pokeweed, concanavaleine A) sont aussi fréquemment diminuées. Avec la rémission, certains tests cutanés peuvent redevenir positifs, mais il demeure difficile d'obtenir une

réaction d'hypersensibilité retardée à de nouveaux antigènes. Ces perturbations immunitaires impliquent une altération fonctionnelle des cellules lymphoïdes.

De fait, l'anergie cutanée existe non seulement dans les stades étendus, où le taux des lymphocytes circulants est bas, mais aussi dans les stades limités, en dépit d'un taux normal de lymphocytes. Des travaux anciens faisaient déjà état d'une déplétion préférentielle des lymphocytes T. Explorées grâce aux anticorps monoclonaux, les sous-populations lymphocytaires CD4 et CD8 sont dans un rapport normal pour certains (De Angelis 1988) mais d'autres observent une diminution des cellules CD4 (Benchikhi 1991) persistante pendant des années après l'obtention de la rémission, et une augmentation concomitante des cellules NK (données personnelles non publiées). Par ailleurs, la diminution de la production de lymphokines par les lymphocytes stimulés montre que le déficit est non seulement quantitatif, mais aussi d'ordre fonctionnel.

3.4. La raison de ce déficit fonctionnel est mal connue. Une première hypothèse implique l'existence d'un facteur bloquant à la surface des cellules ; ce facteur peut être élué, puisque l'incubation des lymphocytes en présence de sérum fœtal restaure la réponse aux mitogènes et la capacité de former des rosettes E ; il pourrait s'agir d'une apoferritine (ou encore d'une protéine produite par les tissus tumoraux. Plus récemment, ce déficit fonctionnel a été attribué à une sensibilité accrue des cellules effectrices T aux cellules suppressives, monocytaires ou lymphocytaires.

Cet effet peut être étudié en cultures mixtes lymphocytes-monocytes. Dans de telles cocultures, la pousse des lymphocytes provenant de sujets normaux est diminuée par la présence d'un excès de cellules mononucléées irradiées ; cet effet est accru dans la maladie de Hodgkin. Par ailleurs, les lymphocytes T d'un sujet hodgkinien sont plus sensibles aux lymphocytes suppresseurs que ceux d'un sujet normal. Enfin, les lymphocytes T d'un patient atteint de maladie de Hodgkin, cultivés avec des cellules présentatrices d'antigène, répondent moins bien aux mitogènes tels que la concanavaleine A que ceux d'un sujet normal. Ces modifications persistent durant la rémission.

Le mécanisme de cette sensibilité des cellules effectrices T aux cellules suppressives n'est pas connu. Il est possible qu'il corresponde à un déficit en interleukine 2 (IL-2) soit par diminution de production soit par excès de récepteurs solubles circulants pour l'IL-2. Il est possible aussi que

la multiplication des cellules T soit altérée au cours de la maladie de Hodgkin, durablement puisque les anomalies persistent avec le temps. A cause de son caractère perdurable, il est tentant de penser que le déficit immunitaire pourrait préexister à la maladie de Hodgkin et représenter une prédisposition à la maladie, bien qu'il n'existe aucune preuve en faveur de cette hypothèse.

4. PATHOGENIE DE LA MALADIE DE HODGKIN : NATURE DE LA CELLULE DE STENBERG

4.1. La nature de la prolifération maligne caractéristique de la maladie de Hodgkin n'est pas encore élucidée : pratiquement tous les types de cellules potentiellement présents dans un ganglion ont pu être considérée comme la contrepartie normale et l'origine des cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg (Diehl 1990).

La morphologie des lésions ganglionnaires indique que la cellule qui est à l'origine des cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg peut induire une réaction et une migration cellulaires, une synthèse de collagène et/ou de fibrilles, et qu'elle-même limite sa prolifération au système lymphoïde, mais elle ne donne pas d'indication sur la nature de cette cellule originaire.

4.2. Le recours aux anticorps monoclonaux en identifiant l'immunophénotype des cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg devrait permettre d'approcher leur nature (Diebold 1989, Imam 1990, Tamaru 1990). En fait, on retrouve aussi bien des marqueurs granulocytaires, constamment exprimés (CD15), que des marqueurs histiomonocytaires (Ki-M3 et Ki-M7), ou des marqueurs des cellules interdigitées (IRac) ; les marqueurs proprement lymphocytaires sont souvent peu exprimés par les cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg : un tiers des cas portent des marqueurs T, une proportion plus grande exprime le marqueur pan-B L26. Mais si les marqueurs des cellules lymphoïdes mûres ne sont pas toujours exprimés, par contre d'autres, caractéristiques de l'activation des lymphocytes sont constamment observés : ainsi le récepteur pour l'IL-2 (CD25), le récepteur de la transferrine (CD71), les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (HLA-DR). Il faut classer à part l'antigène CD30 (ou Ki-1), défini à partir d'une lignée cellulaire en culture, qui n'est exprimé que par les lymphocytes B ou T activés ou transformés. Il n'est pas spécifique de la maladie de Hodgkin puisqu'on le retrouve dans des lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules anaplasiques, dans les leucémies à HTLV-1 et la mononucléose infectieuse ; il a pourtant un intérêt diagnostique tout particulier

puisque'il est observé dans la quasi-totalité des cas de maladie de Hodgkin. Cet antigène CD30 a été isolé et purifié ; il peut exister (comme le récepteur à l'IL-2) dans le sérum des patients où il aurait alors une valeur pronostique.

4.3. Puisqu'aucun caractère phénotypique ne permet un classement précis des cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg dans le système de différenciation cellulaire hématopoïétique, on a tenté de s'adresser au génotype. Il est difficile à étudier par le biais des méthodes cytogénétiques, à cause du petit nombre de mitoses et de la médiocre qualité technique de leur coloration en bandes (Koduru 1989, Thangavelu 1989). Selon une étude récente (Tilly 1991), l'absence de métaphase analysable est corrélée à un mauvais pronostic vital. Dans les métaphases analysables, la polyploïdie est habituelle et elle témoigne du caractère néoplasique de l'affection. Certaines ruptures (en 11q23, 14q32, 6q11-21) sont semblables à celles que l'on observe dans les lymphomes non hodgkiniens, ce qui serait en faveur d'une origine lymphoïde. Mais au total, les anomalies observées ne sont pas spécifiques. De plus elles ne sont pas corrélées aux réarrangements géniques qui caractérisent la différenciation lymphoïde T ou B, et que l'on a recherché avec les outils de la biologie moléculaire récemment mise à contribution (Diebold 1989, Slivnick 1989). Durant la différenciation B et T en effet, des réarrangements des gènes codant pour les Ig ou le récepteur pour l'antigène des cellules T (T cell receptor : TCR) précèdent la formation des récepteurs spécifiques B ou T ; l'un ou l'autre de ces réarrangements, et parfois les deux, ont été retrouvés dans un petit pourcentage des cas. Très récemment (Stetler-Stevenson 1990) la translocation t(14 ; 18) qui fusionne le gène bcl-2 du chromosome 18 (bande q21) au gène JH des Ig a été observé sur des biopsies ganglionnaires de 17/53 patients par la technique d'amplification génique (Polymerase Chain Reaction ou PCR) ; cette translocation n'avait été jusqu'à présent décrite que dans les lymphomes non hodgkiniens folliculaires de bon pronostic où on l'observe chez 90 % des patients ; une telle implication de l'oncogène bcl-2 n'a cependant pas été confirmée par d'autres équipes (Said 1991).

4.4. Le moins que l'on puisse conclure est que les résultats de ces enquêtes sont hétérogènes. Mais on peut attribuer les résultats négatifs à la sensibilité de la technique, qui requiert un minimum de 1 % de cellules clonales pour détecter un signal monoclonal, proportion tout juste atteinte

dans beaucoup de cas. On est ainsi conduit à examiner les caractères des cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg isolées et cultivées *in vitro* (Diebold 1989, Imam 1990, Olsson 1988, Slivnick 1989) : la reproductibilité des déterminations *in vitro* devrait alors induire davantage de certitudes.

Les nombreuses tentatives de *cultures cellulaires* n'ont abouti que dans une dizaine de cas à l'établissement de cultures stables : 7/10 proviennent d'épanchements, c'est-à-dire d'un milieu très différent des ganglions où sont ordinairement confinées les cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg ; néanmoins, si ces lignées continues diffèrent entre elles par certaines caractéristiques (caryotype, morphologie en microscopie électronique, réarrangements géniques) elles retiennent leurs caractères phénotypiques d'origine, ce qui autorise dans une certaine mesure à les considérer comme des modèles *in vitro* de leur contrepartie *in vivo*. En culture, les cellules de Hodgkin sont capables de se diviser et forment par endomitose des cellules de Sternberg qui, elles, sont incapables de se diviser. Les cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg élaborent diverses cytokines, stimulantes ou inhibitrices, variables selon les lignées : IL-11, G-CSF, facteur inhibant la migration des granuleux, ou encore favorisant l'action des fibroblastes comme le facteur transformant bêta. L'infiltrat polymorphe qui caractérise les lésions hodgkiniennes pourrait ainsi être le résultat de l'action de ces cytokines ; il est possible que leur nature varie selon les patients comme *in vitro* selon les lignées, ce qui pourrait rendre compte de la variété des aspects histo-pathologiques.

4.5. Ainsi, malgré le travail considérable fourni, reste-t-il difficile d'assigner une origine précise aux CH/CS. Les données actuelles permettent de formuler l'hypothèse qu'elles dérivent d'une cellule lymphoïde immature, transformée avant ou pendant la différenciation T ou B, et l'on peut imaginer qu'immunogénotype et immunophénotype diffèrent parce que ce processus transformant surimpose des caractères d'activation à ces cellules lymphoïdes immatures (Diehl 1990).

5. ÉPIDEMIOLOGIE

5.1. La maladie de Hodgkin est une affection relativement peu fréquente, environ 1 % des nouveaux cas de cancers dans les pays développés, les lymphomes non hodgkiniens étant 2 à 3 fois plus fréquents. Cette incidence varie cependant selon les pays, l'incidence annuelle étant 2 à 3 fois plus faible au Japon qu'en Europe et aux USA, et ses caractéristiques diffèrent selon le statut économique des populations où elle survient. Dans les pays industrialisés, l'incidence selon l'âge est bimodale, avec un pic entre 25-30 ans et un pic secondaire vers 45 ans. Mc Mahon a proposé de voir dans cette bimodalité le résultat de causes différentes : chez les sujets jeunes il pourrait s'agir d'un agent biologique à faible infectiosité, alors que chez les sujets âgés la maladie de Hodgkin releverait des mêmes causes (inconnues) que les lymphomes non hodgkiniens. On notera à cet égard l'absence (ou la disparition ?) du 2ème pic dans une étude récente portant sur 7 000 cas observés en Angleterre de 1984 à 1986.

5.2. L'âge de survenue et les caractéristiques de la maladie de Hodgkin varie selon les pays, et l'on a pu décrire *trois types épidémiologiques*. Dans les pays industrialisés, il y a peu d'enfants atteints, et les formes scléro-nodulaires sont les plus fréquentes ; les enfants sont trois fois plus souvent atteints dans les pays sous-développés, particulièrement les garçons, le second pic d'âge n'est pas observé, et les types à cellularité mixte et à déplétion lymphocytaire sont plus fréquents ; enfin un type intermédiaire est observé dans les régions rurales de certains pays industrialisés comme la Norvège (Correa 1971, Colonna 1990, Dinshaw 1984, Levy 1988). On peut d'ailleurs observer dans un même pays une transformation avec passage d'un type épidémiologique à un autre. Aux USA, une étude longitudinale dans l'Etat du Connecticut, de 1935 à 1974, a montré que l'incidence chez l'enfant diminuait avec le temps ; en Algérie, on est passé en 20 ans (1966-1985) d'une prédominance des formes à cellularité mixte à une prédominance des formes scléro-nodulaire, avec le doublement de la proportion de la population urbanisée (Colonna 1988) ; des constatations semblables ont été faites au Japon.

5.3. Dans un même pays, l'âge de survenue de la maladie de Hodgkin varie aussi en fonction du *statut socio-économique* des patients (Glaser 1991, Gutensohn 1981, Hu 1988). Chez l'enfant, l'étude de 66 familles de Boston a montré que l'affection était d'autant plus fréquente que ces familles étaient de milieu modeste, et exposées à diverses contaminations. L'étude de tous les nouveaux cas de maladie de Hodgkin diagnostiqués chez les adultes jeunes d'une population de 3 090 000 d'habitants du Massachusetts pendant 4 ans et demi a montré un risque relatif d'autant plus élevé que la fratrie est restreinte, le statut élevé, le logement spacieux. Ces facteurs de risque pour l'adulte jeune s'atténuent chez les sujets d'âge moyen et disparaissent chez les personnes âgées. De tels caractéristiques épidémiologiques rappellent celles de l'infection poliomyélitique et plaident en faveur d'une étiologie infectieuse de la maladie de Hodgkin des adultes jeunes.

5.4. L'hypothèse infectieuse s'appuie aussi sur les cas familiaux (époux, parents-enfants, enfants-enfants, etc.) où la survenue de la maladie de Hodgkin est d'autant plus rapprochée dans le temps que les patients vivaient dans une plus étroite proximité, ou bien sur les nids de maladie de Hodgkin (« clusters ») périodiquement publiés (Glaser 1990) depuis l'histoire d'une « épidémie » de maladie de Hodgkin atteignant 12 élèves d'un même collège, rapportée par Vianna en 1971 ; ces observations ne sont pas absolument convaincantes (Ross 1990). En effet, au moins six études ultérieures ont cherché à mettre en évidence un regroupement géographique de malades, sans y parvenir. De même, les personnels soignants ne paraissent pas particulièrement exposés.

L'amygdalectomie (et dans une moindre mesure l'appendicectomie) ont été avancées comme facteur de risque ; en fait, lorsque cela était le cas, il semble bien que ce facteur ait été corrélé avec la catégorie sociale, l'amygdalectomie étant plus fréquente dans les milieux aisés.

6. LES RECHERCHES ETIOLOGIQUES : ROLE EVENTUEL D'UN VIRUS

L'intervention d'un agent infectieux, viral, à l'origine de la maladie de Hodgkin est évoqué à cause de différents facteurs d'ordre génétique, clinique, ou épidémiologique.

6.1. Le rôle de facteurs génétiques (Hors 1983, Kalidi 1989, McKinney 1990) repose sur diverses constatations : atteinte préférentielle du sexe masculin, survenue chez des jumeaux monozygotiques, chez des sujets appartenant à une famille avec hypogammaglobulinémie, enfin existence de cas familiaux. De plus, s'il n'y a pas de corrélation directe entre la maladie et les groupes HLA, l'examen de 43 paires de germains atteints de maladie de Hodgkin montre que parmi elles 37 ont au moins un haplotype en commun, cette répartition observée différant de celle attendue de façon très significative.

6.2. Des modifications de l'immunité globale ou locale pourraient favoriser l'apparition de la maladie de Hodgkin (Andrieu 1979a, Andrieu 1979b, Merk 1990, Slivnick 1989). L'eczéma atopique accroît le risque relatif d'atteinte par la maladie de Hodgkin, de même que l'exposition chronique à des antigènes comme les poussières de bois ou des produits chimiques. L'analyse des sites ganglionnaires initiaux de la maladie, en montrant une association entre âge, sexe, type histologique et point de départ de la maladie, suggère une porte d'entrée avec des modifications chroniques de l'immunité locale ; ainsi une propension particulière de la maladie de Hodgkin à localisation axillaire initiale a été observée chez les travailleurs manuels.

6.3. Les études cherchant à mettre en évidences une étiologie virale incriminent le *virus d'Epstein-Barr* (EBV) le plus souvent (Brousset 1991, Lardelli 1990, Mueller 1989, Mueller 1991, Pallesen 1991, Stein 1991, Uhara 1990, Weiss 1989) ; plus rarement, on a recherché le rôle possible d'autres virus (Lesser 1987, Ollson 1988).

Le risque relatif de voir apparaître une maladie de Hodgkin après une infection par l'EBV sérologiquement documentée est multiplié par trois : sur 17073 danois ayant eu une mononucléose infectieuse sérologiquement prouvée entre 1940 et 1969, 17 ont eu une maladie de

Hodgkin au lieu des 6 attendus. Diverses études totalisant près de 2000 sujets hodgkiniens montrent que les anticorps anti-VCA (Viral Capsid Antigen), qui indiquent une infection à EBV antérieure, sont observés dans la même proportion que chez les témoins, mais à des taux généralement plus élevés ; de plus, les anticorps dirigés contre l'antigène précoce EA (Early Antigen), qui indique une répllication virale active, sont en proportion plus grande et à des titres plus élevés. Mieux encore, une étude portant sur des sérums recueillis en moyenne 50,5 mois avant le diagnostic de maladie de Hodgkin établit que le risque relatif est multiplié par un facteur de 2,5 à 4 chez les sujets qui ont des taux élevés d'IgG et d'IgA anti-VCA, anti-EA ou anti-EBNA Epstein Barr Nuclear Antigen ; cela peut signifier soit qu'une activation de l'EBV précède l'intervention d'un autre facteur déclenchant la maladie de Hodgkin, soit qu'un facteur étiologique de la maladie de Hodgkin (viral, génétique ou autre) intervient d'abord, provoque un déficit immunitaire et favorise ainsi le développement d'une infection latente par EBV.

Une étude utilisant un marqueur spécifique de l'EBV, le LMP (latent membrane protein) a apporté d'intéressants résultats. Ce marqueur a pu être mis en évidence grâce à un anticorps monoclonal sur les cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg elles-mêmes ; la fréquence des réactions positives varie avec le type histologique ; elles sont rares dans le type 1 (prédominance lymphocytaire), plus fréquentes dans le type 2 (scléronodulaire), et s'observent dans 60 % des types 3 (cellularité mixte), comme si EBV s'exprimait davantage dans ceux-ci (Pellesen 1991).

Le génome viral EBV a pu être mis en évidence dans les lésions hodgkiniennes par une équipe de Stanford, d'abord dans des extraits de tissus congelés, puis directement dans les cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg elles-mêmes par hybridation moléculaire ; le résultat a été positif respectivement dans 4/21 et 3/16 cas, résultat confirmé par plusieurs autres équipes ; globalement c'est dans à peu près 20 % des cas que le génome viral est ainsi mis en évidence. Cette fréquence passe à 50 % des cas en utilisant l'amplification génique par la réaction en chaîne de la polymérase (polymerase chain reaction : PCR).

Le virus EBV est donc un bon candidat pour jouer un rôle dans l'apparition d'une maladie de Hodgkin. La relation entre l'âge de la séroconversion anti-EBV d'une part et d'autre part l'âge et la fréquence de la maladie de Hodgkin, dans les pays sous-développés comparativement aux pays développés, conforte cette hypothèse. Ainsi dans les pays sous-développés, où l'infection EBV est précoce (elle

survient de façon générale avant l'âge de 5 ans) et la maladie de Hodgkin est plus fréquente chez l'enfant alors que dans les pays développés, l'infection EBV est plus tardive, et la maladie de Hodgkin est rare chez l'enfant.

L'association maladie de Hodgkin-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) suggère aussi un rôle pour l'EBV. Près de la moitié des cas de maladie de Hodgkin associée à l'infection VIH sont de type histologique 3 (Roithman 1990) et l'EBV a été trouvé dans le tissu hodgkinien de patients porteurs de maladie de Hodgkin-VIH (Uccini 1990).

D'autres possibilités ont été examinées. Dans l'infection par VIH le rapport maladie de Hodgkin/lymphomes non hodgkiniens semble significativement supérieur chez les séropositifs toxicomanes que chez les sujets homosexuels, en France du moins, ce qui invite à considérer la possibilité d'un agent transmis par le sang. La recherche du génome VIH n'a pas été faite jusqu'à présent dans les cellules malignes de hodgkiniens VIH-séropositifs.

A propos de la recherche d'une étiologie virale on doit remarquer : (i) qu'une transmission directe est peu vraisemblable ; (ii) qu'un même virus ne provoque pas nécessairement chez tous les sujets infectés les mêmes lésions ; (iii) que l'action du virus peut être dirigée vers les lymphocytes T et favoriser l'apparition ultérieure de néoplasies : c'est le cas pour les lymphomes non hodgkiniens au cours de la maladie VIH. De fait, un rétrovirus non encore identifié pourrait être en cause ; des particules d'aspect rétro-viral et une activité transcriptase inverse ont été mises en évidence à partir de prélèvements ganglionnaires de sujets non traités (Lesser 1987).

7. SYMPTOMATOLOGIE

Dans sa forme habituelle, la maladie de Hodgkin est une macropolyadénopathie accompagnée de symptômes généraux ; cette association est très évocatrice mais n'existe pas toujours au moment où le malade se présente ; au contraire, *le début est généralement insidieux et progressif*. Il s'agit huit fois sur dix d'adénopathies superficielles, localisées en un seul territoire ; leur progression se fait par poussées, des régressions spontanées sont possibles et ne doivent pas faire éliminer le diagnostic. Il est rare que des adénopathies profondes, par exemple médiastinales, dénuées de toute traduction fonctionnelle, soient découvertes à l'occasion d'un examen systématique (médecine du travail par exemple). Deux fois sur dix, et plutôt chez des sujets âgés, ce sont des symptômes généraux qui amènent le malade à consulter.

7.1. Signes et symptômes évocateurs

7.1.1. Les adénopathies sont indolores fermes, élastiques, régulières, non adhérentes ni au plans superficiels ni aux plans profonds, sans zones ramollies ni indurées initialement. Avec le temps, elles peuvent devenir adhérentes, mal limitées, dures et peuvent provoquer une symptomatologie douloureuse par compression de structures adjacentes. Sauf cas très exceptionnels, elles n'ont aucune tendance à la suppuration ni à la fistulisation ; si celle-ci se produit, on doit évoquer une surinfection, tuberculose en particulier.

Initialement elles sont localisées dans l'une des grandes aires ganglionnaires superficielles, cervicale ou sus-claviculaire dans 60 à 80 % des cas, plus rarement axillaire ou inguino-fémorale. Elles tendent à se généraliser, mais elles prédominent dans le territoire où elles ont commencé, ce qui leur confère un caractère asymétrique. Dans chaque territoire envahi, elles sont multiples, mais de volume très inégal, constituant des paquets ganglionnaires où chacune garde son individualité et sa mobilité. L'interrogatoire doit toujours s'efforcer de préciser la date et la localisation de la première adénopathie périphérique apparue, car c'est un des éléments qui permet d'établir la forme clinique de la maladie.

7.1.2. Les symptômes généraux à considérer en premier lieu à cause de leur intérêt pour le pronostic et pour le classement de l'affection dans l'un des stades évolutifs A (où ils sont absents) et B (où l'un d'entre eux au moins est présent) sont la fièvre, l'amaigrissement, et les sueurs nocturnes ; ces symptômes accompagnent habituellement les poussées ganglionnaires, mais peuvent apparaître en dehors de toute poussée apparente et ils doivent alors faire rechercher une localisation profonde, en particulier sous-diaphragmatique. La fièvre est prise en considération lorsqu'elle dépasse 38°C sans infection concomitante ; elle peut revêtir tous les types, mais elle est le plus souvent discrète ; sauf dans les stades avancés, elle revêt rarement l'allure ondulante de Pel-Ebstein (périodes fébriles de une à deux semaines suivies d'intervalles apyrétiques de même durée). On considère l'amaigrissement comme un symptôme B lorsqu'il atteint ou dépasse 10 % du poids habituel dans les six mois précédant le diagnostic. Les sueurs peuvent accompagner les poussées fébriles ou se manifester seules ; elles sont alors abondantes, mouillant le linge, et nocturnes.

D'autres symptômes généraux sont dénués de valeur pronostique et ne sont pas pris en compte pour le classement en stades. Ainsi le prurit est fréquent ; il existe souvent d'emblée, il est habituellement généralisé, rarement donne-t-il lieu à des lésions de grattage à cause de son intensité ; dans ce dernier cas, le traitement spécifique le fait rapidement disparaître. Un symptôme curieux et peu fréquent est la douleur provoquée dans les secondes qui suivent l'ingestion de boissons alcoolisées (même de faible titre) dans les masses ganglionnaires ; elle est d'intensité variable, modérée ou sévère, et hautement suggestive pour le diagnostic.

Très rarement le patient souffre de toux, de douleurs thoraciques, ou d'une obstruction de la veine cave supérieure, tous symptômes évocateurs de localisation médiastinale compressive ; exceptionnellement il aura des douleurs abdominales, un œdème déclive ou une ascite témoignant de localisations sous-diaphragmatiques compressives ; ordinairement, ces localisations profondes sont sans manifestations fonctionnelles et découvertes à l'occasion du bilan d'extension, que l'on entreprendra dès le diagnostic assuré.

7.1.3. Celui-ci l'est au mieux, on l'a vu ci-dessus, par l'examen anatomo-pathologique d'une biopsie ganglionnaire ; il faut prélever chirurgicalement un ganglion de taille suffisante, qui évolue depuis

suffisamment longtemps (un mois au moins) pour que les lésions y soient facilement identifiables. L'intervention doit être faite en accord avec le laboratoire pour que la pièce puisse être traitée au mieux pour les études immunologiques ultérieures. Le ganglion envahi apparaît blanchâtre à la coupe, et il est utile de faire des empreintes ganglionnaires parce qu'elles permettent une étude plus fine des détails cytologiques.

7.2. Bilan d'extension

L'évaluation d'un patient atteint de maladie de Hodgkin doit établir les localisations de la maladie pour définir le stade de façon appropriée.

7.2.1. La classification d'Ann Arbor, établie en 1971, est toujours valable (Carbone 1971). Quatre stades sont définis par des chiffres romains, de I à IV, par ordre croissant d'extension des lésions ; la mention A ou B est adjointe pour indiquer respectivement l'absence ou la présence d'un ou plusieurs symptômes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs) tels que définis plus haut. Une atteinte extra-ganglionnaire (limitée) par contiguïté est désignée par la lettre E (IE, IIE, IIIE) ; une telle atteinte doit alors être précisée. Au sein des stades II, certains mentionnent le nombre de territoires atteints (II2, deux territoires ; II3, trois territoires et plus) pour donner une idée de la masse tumorale à l'intérieur de ce stade limité. Semblablement, il peut être utile de distinguer les stades III limités ou III-1 des stades III étendus ou III-2 ; dans les stades III-1, l'atteinte ganglionnaire sous-diaphragmatique est limitée, entre le diaphragme et la coronaire stomachique.

Tableau I : Définition et fréquences des stades cliniques de la maladie de Hodgkin

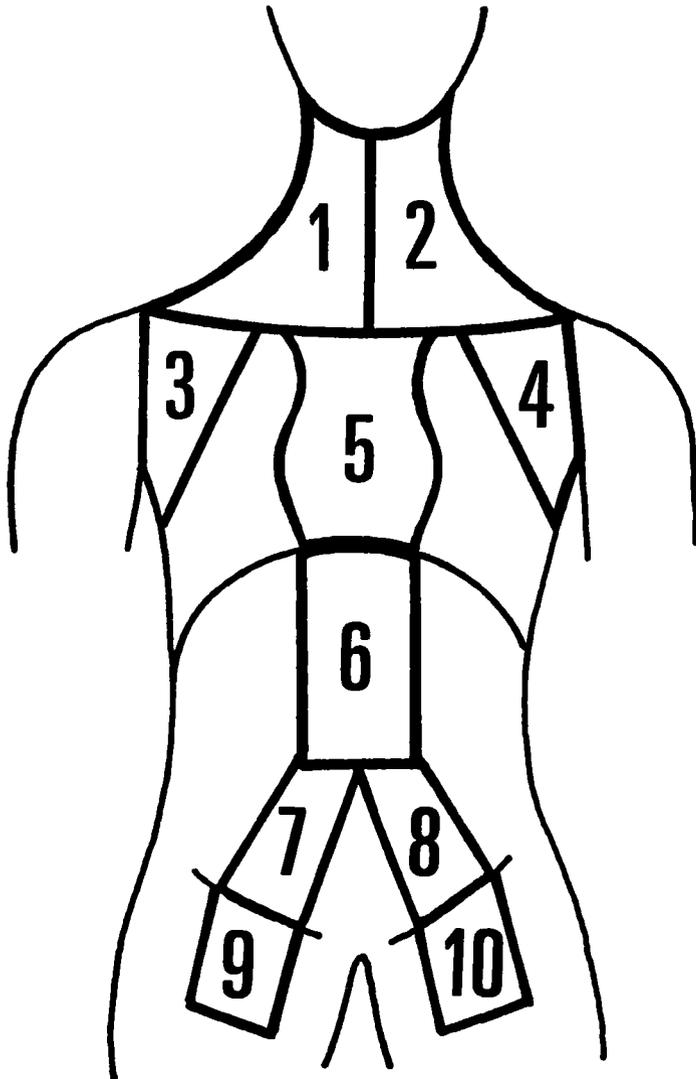
Stade	Définition	Fréquence	
I	Une seule aire ganglionnaire	IA	11
		IB	1
II	Plusieurs aires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme	IIA	34
		IIIB	13
III	Plusieurs aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme	IIIA	17
		IIIB	13
IV	Viscère(s) non contigu(s) à une aire ganglionnaire atteinte	IVA	4
		IVB	7

Le tableau I indique la définition des différents stades et leur fréquence selon la série de 1225 patients observés à Stanford de 1961 à 1977. Cette fréquence n'est pas la même dans tous les pays, puisque dans les pays sous-développés les stades avancés sont plus fréquents, sans forcément qu'un très grand retard au diagnostic soit en cause (Levy 1988).

La figure 1 montre les *aires ganglionnaires* telles qu'elles ont été définies à la conférence de Rye en 1965. A noter que l'aire cervicale comprend la région occipitale, la région sous-maxillaire, la région latérale du cou et la région sus-claviculaire. Sans vouloir modifier la définition de ces champs, nous préconisons pour notre part, à des fins thérapeutiques, de distinguer parmi les atteintes cervicales les atteintes cervicales basses, c'est-à-dire celles qui sont situées au-dessous d'une ligne horizontale passant par le cricoïde, des autres atteintes cervicales, dites hautes ; lorsque le sujet ne présente pas d'atteinte cervicale haute, l'irradiation cervicale peut s'arrêter au plan de la 3ème vertèbre cervicale, ce qui évite d'irradier la queue de la chevelure et surtout les maxillaires.

7.2.2. L'exploration des sites ganglionnaires profonds doit faire appel aux techniques d'imagerie (Castellino 1991). Le *radiographie du thorax face et profil* est généralement suffisante pour observer les atteintes médiastinales ainsi que les atteintes pulmonaires éventuelles qui peuvent leur être associées. Les adénopathies médiastinales intéressent les chaînes para-trachéales ; parfois s'y associent des adénopathies interbronchiques, uni ou bilatérales. L'atteinte médiastinale forme une ombre « en cheminée » asymétrique, plus ou moins large, autour de l'axe trachéal (se prolongeant alors avec l'ombre des ganglions sus-claviculaires lorsqu'ils existent), peuvent s'y associer des images arrondies polycycliques témoins de l'atteinte hilare ; ces opacités peuvent être accompagnées par des localisations pulmonaires contiguës. Le caractère massif ou non de l'atteinte médiastinale, qui a une valeur pronostique, est défini par la mesure de la plus grande largeur du médiastin que l'on rapporte à la largeur du thorax au niveau des 6ème-7ème vertèbres dorsales. L'index médiastino-thoracique ainsi défini a un intérêt pronostique tout particulier ; au lieu de la limite de 0,33 initialement retenue, il paraît actuellement plus judicieux de retenir celle de 0,45, à laquelle s'attache une réelle valeur pronostique (Desablens 1989, Straus 1989). La tomодensitométrie thoracique a remplacé avec profit les tomographies médiastinales et pulmonaires

Figure 1 : Les différents territoires ganglionnaires ; ce schéma est adapté de celui décrit à la conférence d'Ann Arbor (Carbone 1971).



pour apprécier une atteinte médiastinale modeste ou des lésions pulmonaires de petit volume ; elle montre la fréquence (5 %) des épanchements péricardiques de faible abondance qui sont asymptomatiques.

Par contre, le scanner et l'échographie abdominale ne remplacent en rien la *lymphographie pédieuse* qui reste absolument indispensable dans l'évaluation d'une atteinte ganglionnaire rétropéritonéale (Mansfield 1990). Mieux que le scanner, la lymphographie permet : (1) d'évaluer la taille et la structure des ganglions ; (2) d'apprécier sur de simples clichés comparatifs de l'abdomen de face (en position couchée) leur évolution sous et après traitement, pendant les 12 à 24 mois pendant lesquels le produit iodé persiste dans les ganglions. Les contre-indications classiques (épanchement pleural important, très volumineuses masses médiastinales, nombreuses localisations parenchymateuses pulmonaires, pathologie cardio-respiratoire) sont relatives. Dans ces cas, on peut souvent faire l'examen en deux temps, en injectant moins de produit iodé, à gauche d'abord puis 36 à 48 heures plus tard à droite ; les clichés sont alors pris au quatrième-cinquième jour.

Sur les clichés pris 24 heures après l'injection, et même lorsqu'ils ne sont pas augmentés de volume, les ganglions atteints présentent de multiples images micro-lacunaires, arrondies, régulières ; lorsque leur taille est augmentée, ils sont le siège de macrolacunes aux contours réguliers ; lorsqu'ils sont très volumineux (pouvant atteindre 10 cm de diamètre), leur opacification est très inégale, incomplète, donnant un aspect « fantomatique ». Lorsqu'elles sont très volumineuses, les adénopathies entraînent une stase avec dilatation des vaisseaux lymphatiques, et la progression du produit de contraste est très ralentie. Plus grosses encore, les adénopathies entraînent un blocage : elles ne sont pas visualisées et le produit de contraste s'accumule en amont. L'envahissement concomitant des chaînes lombo-aortiques et de l'une au moins des chaînes iliaques a un intérêt pronostique ; ainsi est définie l'atteinte massive sous-diaphragmatique (Specht 1988).

Le seul intérêt du scanner abdominal est de montrer d'éventuelles adénopathies non visibles à la lymphographie, mésentériques par exemple, ce qui est très exceptionnel. Echographie et scintigraphie du foie et de la rate sont inutiles. En cas d'adénopathie cervicale haute, un examen du cavum avec biopsie des lésions suspectes et une radiographie du cavum seront systématiquement demandées.

Les scintigraphies et radiographies osseuses ne seront faites qu'en cas de signes d'appel. En fait, il existe trois localisations viscérales à rechercher systématiquement : l'atteinte du foie, de la moelle osseuse, et celle des parenchymes pulmonaires.

Une atteinte hépatique sera suspectée cliniquement sur l'augmentation de volume du foie et/ou une valeur anormalement élevée ($\times 2$ au moins) du taux sérique des phosphatases alcalines, ou bien par l'anomalie concomitante de deux tests fonctionnels hépatiques. L'atteinte hépatique ne se voit en fait que chez des patients porteurs de symptômes généraux et/ou d'une atteinte sous-diaphragmatique. La biopsie hépatique transcutanée nécessite une hémostase normale et elle n'est pas toujours concluante. Nous nous contentons pour affirmer l'atteinte hépatique d'une valeur du taux de phosphatases alcalines sériques égale ou supérieure à 2 fois la valeur normale en présence de signes généraux et/ou d'une atteinte sous-diaphragmatique ; d'autres pratiquent une biopsie hépatique souvent difficile à interpréter et qui nécessite une expertise considérable.

Une atteinte médullaire doit être prouvée par une biopsie ostéo-médullaire faite dans la crête iliaque postérieure. L'atteinte médullaire n'est observée que chez des sujets porteurs d'une atteinte sous-diaphragmatique massive et/ou de symptômes généraux. Son diagnostic nécessite la constatation de la présence de cellules de Sternberg au sein d'un granulome avec une myélofibrose.

Les localisations pulmonaires sont les plus fréquentes des localisations viscérales. Elles sont visibles sur les radiographies sous forme de condensations nodulaires, uniques ou multiples, uni ou bilatérales, proximales ou distales ; elles évoluent rarement vers l'excavation. Elles sont toujours associées à des adénopathies médiastinales (Diehl 1991). On notera qu'une pleurésie ou une péricardite, sauf preuve cytologique ou biopsique, n'est pas considérée comme une localisation hodgkinienne ; elles sont en effet le plus souvent de nature réactionnelle.

7.2.3. Au terme de ce bilan, le patient est classé selon les stades définis à Ann Arbor (Tableau I) : il s'agit d'un classement en « stades cliniques ». On parle de classement en « stades anatomiques » lorsque le bilan ci-dessus est complété par une laparotomie exploratrice avec splénectomie, comportant de plus un prélèvement biopsique au niveau des différentes aires ganglionnaires sous-diaphragmatiques ainsi qu'au niveau du foie. Ce classement en stades anatomiques permet de découvrir

des lésions sous-diaphragmatiques occultes chez 40 à 50 % des patients porteurs d'une maladie de Hodgkin apparemment localisée à la région sus-diaphragmatique : 40 % pour les stades cliniques IA-IIA, 50 % pour les stades cliniques IB-IIB, et de plus 5 à 10 % des patients classés cliniquement IB, IIA, ou IIB ont en fait une atteinte histologique hépatique découverte après laparotomie ; ils sont donc reclassés au stade anatomique (Tableau II).

Tableau II : Modifications (%) du stade par laparotomie dans 814 cas de maladie de Hodgkin non traitée (Kaplan 1980)

Pourcentages :		Stades anatomiques :				Modifications %
S	C	I	II	III	IV	
I	10,6	8,4	-	2,2	-	20,9
II	55,1	-	39,7	13,4	2,0	28,0
III	30,0	-	7,3	18,3	4,4	43,0
IV	4,3	-	0,4	0,7	3,2	26,0
Total	100	8,4	47,4	34,6	9,6	32,0

SC : stades cliniques (% déterminés avant laparotomie)

L'intérêt de ces explorations et de ce classement dépend de la stratégie thérapeutique que l'on veut, ou que l'on peut, appliquer. Si le traitement n'est pas à visée topographique, c'est-à-dire n'utilise pas de radiothérapie, on peut se contenter d'un classement plus rustique en stades limités (à un seul côté du diaphragme) et stades étendus, ceux-ci comportant un envahissement des deux côtés du diaphragme cliniquement évident, ou bien des localisations viscérales ; dans ces cas, l'examen clinique, un téléthorax, des explorations biologiques peu nombreuses suffiront (Colonna 1986). Dans tous les cas où le traitement sera à visée topographique, c'est-à-dire comportera de la radiothérapie, le classement selon les stades cliniques d'Ann Arbor est indispensable. De plus, si dans un stade clinique sus-diaphragmatique I ou II, on se propose de recourir à la seule irradiation, il est prudent et nécessaire de vérifier par laparotomie l'absence de lésion sous-diaphragmatique. Actuellement, la laparotomie, encore utilisée en Amérique du Nord, est abandonnée dans la plupart des centres européens où les stratégies de traitement utilisées ne la nécessitent pas.

7.3. Bilan biologique

Il ne comporte pas de tests réellement diagnostiques, mais il est utile pour la conduite du traitement.

La *numération formule sanguine* montre souvent une polynucléose neutrophile, d'autant plus marquée que le stade clinique est avancé ; l'éosinophilie est classique mais relativement peu fréquente ; une monocytose sanguine peut être notée ; mais c'est surtout la lymphopénie sur laquelle il faut insister, car, lorsqu'elle existe, elle constitue un facteur de mauvais pronostic. Une anémie peut être relevée dans deux circonstances : dans les stades avancés, elle a les caractères d'une anémie inflammatoire ; dans moins de 5 % des cas, elle a les caractères d'une anémie hémolytique et le *test de Coombs* direct est positif (Levine 1980) ; on l'observe dans la règle chez des malades porteurs d'une maladie étendue avec un type histologique 3 (Andrieu 1981b). Le taux de plaquettes est habituellement normal ou un peu élevé (syndrome inflammatoire), à titre exceptionnel on peut observer une *thrombopénie* de mécanisme immun.

La *vitesse de sédimentation* des hématies est d'autant plus élevée que la maladie évolue et que le patient présente des symptômes B. Bien qu'elle n'ait aucun caractère spécifique, elle constitue un paramètre simple et utile pour suivre l'activité de la maladie et elle a une bonne valeur pronostique ; en particulier, son accélération pendant une phase de rémission est annonciatrice de rechute (Henry-Amar 1991). D'autres symptômes biologiques d'inflammation peuvent être observés : élévation de la fibrinémie, de la cuprémie, etc ; ils ne présentent pas d'intérêt réel, ni diagnostique ni pronostique. Par contre, l'élévation des taux sériques de la *lactico-déshydrogénase* aurait un intérêt pronostique.

Le bilan biologique comporte aussi les éléments nécessaires à l'instauration et éventuellement à l'adaptation du traitement, comme les tests fonctionnels rénaux et hépatiques. L'*évaluation des protides sériques* a dans ce cadre une importance particulière : une hypoprotidémie, une hypoalbuminémie doivent rendre prudent dans la prescription des antimétaboliques (Ratain 1990).

8. DIAGNOSTIC

8.1. Diagnostic positif

Chez un sujet porteur d'adénopathies chroniques, la ponction ganglionnaire à l'aiguille fine (Carrasco 1990, Suhrlund 1991) est un procédé diagnostique peu coûteux. Aucune anesthésie n'est nécessaire, la peau au-dessus de la zone de ponction est nettoyée et désinfectée à l'alcool iodé, et la ponction est faite grâce à une aiguille stérile à injection intramusculaire montée sur une seringue de 10 ml. L'opérateur immobilise le ganglion entre pouce et index et le pince. Après avoir fait pénétrer l'aiguille dans la masse du ganglion, il aspire rapidement, puis retire l'aiguille et étale le suc ganglionnaire sur des lames propres ; l'étalement est séché à l'air par agitation vigoureuse, avant d'être coloré au May-Grünwald-Giemsa ou au Wright. L'examen au microscope de tels frottis ganglionnaires permet une définition des détails cytologiques meilleure que les techniques anatomopathologiques, mais malgré d'intéressantes tentatives (Cardozzo 1980) il ne permet pas de typer la maladie de Hodgkin.

Une *biopsie ganglionnaire* permet de prélever davantage de tissu ganglionnaire, autorisant ainsi l'étude de la structure du ganglion ainsi que de multiples études histologiques, immunologiques, voire même de biologie moléculaire. Le médecin responsable du patient doit s'entendre avec le chirurgien sur le ganglion à prélever et sur les procédures qu'il doit subir : empreintes (pour avoir des détails cytologiques), congélation (pour d'ultérieurs études immunologiques ou autres), milieu de fixation (le Bouin est meilleur pour le diagnostic morphologique, le formol plus intéressant pour les études immunologiques des pièces fixées).

Le choix du ganglion à prélever est important, la préférence devant être donnée au plus volumineux. Il vaut mieux prélever un ganglion cervical qu'un ganglion axillaire, l'un et l'autre étant préférables aux ganglions inguinaux (dont l'architecture peut être perturbée par des infections répétées des pieds et des membres inférieurs).

8.2. Diagnostic différentiel

Les manifestations protéiformes de la maladie de Hodgkin soulèvent de multiples diagnostics. La première question est celle de la nature bénigne ou maligne des adénopathies. Les infections sont plus fréquentes

que les affections malignes chez le sujet jeune : la *tuberculose* (à évoquer en région d'endémie), les *viroses* (comme la mononucléose infectieuse ou l'infection par le virus HIV, les adénopathies cervicales étant souvent postérieures dans ces cas). Une *sarcoïdose* peut simuler une maladie de Hodgkin avec ses adénopathies médiastinales. D'autres affections en rapport avec un trouble de l'immunité peuvent être en cause : lupus érythémateux, syndrome de Sjögren, etc.

Dans la pratique courante en fait, deux types de problèmes se posent au clinicien : le *cas des patients sans ganglions périphériques*, et celui où l'examen anatomopathologique n'est pas déterminant.

Chez une minorité de patients hodgkiniens, la consultation est motivée par des symptômes généraux B, et l'examen ne retrouve pas d'adénopathies périphériques. Lorsque le téléthorax montre une masse médiastinale, la biopsie de fragment bronchique est presque toujours négative et la médiastinoscopie peut, dans des mains expertes, être préférée à la thoracotomie exploratrice. Lorsque le téléthorax est normal, l'échographie et surtout la tomodensitométrie peuvent être mises à contribution pour rechercher des adénopathies sous-diaphragmatiques. Une laparotomie est indiquée. Elle doit être faite de façon très soignée, la radiothérapie qui sera ensuite nécessaire pouvant être à l'origine d'occlusion si la laparotomie a été délabrante.

L'examen anatomo-pathologique ne permet pas toujours un diagnostic certain, car il n'y a pas de lésions caractéristiques de l'affection. Le *granulome inflammatoire isolé* n'a rien de caractéristique, et la présence d'un granulome dans des ganglions, le foie, la rate ou la moelle osseuse n'implique en rien un envahissement hodgkinien de ces organes ; les cellules de Sternberg ne sont pas pathognomoniques de la maladie de Hodgkin, puisqu'on peut observer des cellules semblables dans des circonstances aussi variées qu'un carcinome mammaire ou pulmonaire, un mélanome, un fibroxanthome malin, un thymome, ou une myosite. Aussi le diagnostic histologique lui-même peut-il hésiter dans certains cas. Au cours de la *toxoplasmose*, les aspects ganglionnaires peuvent évoquer une maladie de Hodgkin, et en cas de doute il vaut mieux attendre et répéter la biopsie. Les *hydantoïnes* utilisés comme anticonvulsivants sont susceptibles de provoquer l'apparition d'adénomégalies dont l'aspect histologique ressemble à celui d'un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien ; dans ces cas, l'arrêt du traitement par les hydantoïnes entraîne la régression des adénopathies. Il reste que les hésitations sont bien rares d'autant que la clinique est le plus souvent typique.

9. ASPECTS CLINIQUES PARTICULIERS

Les viscères les plus fréquemment atteints sont certes les poumons, le foie, la moelle osseuse, mais l'affection peut affecter n'importe quel organe. On recherchera ces atteintes viscérales par des examens appropriés en fonction de leurs signes d'appel. Par ailleurs, la maladie de Hodgkin présente des aspects particuliers selon le terrain où elle survient, par exemple les femmes enceintes ou les enfants, l'infection à VIH.

9.1. Localisations peu fréquentes

9.1.1. Les localisations osseuses sont rares, et nombre d'entre elles correspondent à des lésions contiguës à des ganglions envahis. Ces localisations prédominent sur le squelette axial, vertèbres dorsales et lombaires, sternum et côtes, os iliaques. Elles sont à l'origine de douleurs et le plus souvent décelées par la scintigraphie osseuse ou par des radiographies. Sur les radios, ces lésions sont de type ostéolytique ou parfois de type ostéocondensant : c'est le cas des « vertèbres-ivoires ».

9.1.2. Une compression médullaire est une complication rare des stades évolués de la maladie de Hodgkin. Elle est en général associée à une lésion vertébrale lytique ; rarement la moelle épinière est comprimée par la dissémination de tumeurs ganglionnaires à travers les trous de conjugaison. Elle est annoncée par des douleurs dorsales ou lombaires ou par des troubles sensitivo-moteurs, et ses caractères cliniques ne diffèrent pas des compressions médullaires dues à d'autres causes. Les compressions associées à la maladie de Hodgkin cèdent aussi bien à un acte chirurgical rapide qu'à la radiothérapie et la chimiothérapie qui dans ces cas doivent être faites en urgence.

9.1.3. L'envahissement du système nerveux central est très exceptionnel, et il est associé avec une maladie de Hodgkin agressive. Les structures le plus fréquemment envahies sont la base du cerveau. Le pronostic en est grave, puisque 50 % des patients ne survivront pas six mois. Un envahissement méningé est lui aussi tout-à-fait exceptionnel. Enfin, on a décrit des manifestations neurologiques variées (leucoencéphalopathie progressive, dégénérescence cérébelleuse, etc.)

qui ne sont pas dues à un envahissement néoplasique mais qui entrent dans le cadre des manifestations paranéoplasiques.

9.1.4. De la même façon, la peau peut être le site de manifestations non spécifiques telles qu'un urticaire, un eczéma, un érythème polymorphe, un érythème noueux, etc. L'envahissement proprement dit de la peau et des tissus sous-cutané revêt deux aspects distincts. Le plus rare est une localisation purement cutanée de la maladie de Hodgkin, dont l'existence même est contestée. Le plus fréquent est un envahissement par contiguïté à partir de ganglions hodgkiniens, par exemple de la paroi thoracique antérieure ou des glandes mammaires.

Une obstruction des voies excrétrices urinaires peut se voir en cas d'atteinte massive sous-diaphragmatique. Moins commune est l'apparition d'un *syndrome néphrotique*, observé sans atteinte de voisinage. Il serait dû au dépôt d'immuns complexes dans les glomérules ; il s'améliore avec le traitement de la maladie de Hodgkin.

L'envahissement du *thymus* offre un intérêt particulier parce que longtemps ce processus a été considéré comme une entité pathologique distincte, le « granulome thymique ». Actuellement on ne parle plus que d'atteinte médiastinale paratrachéale antérieure.

9.2. Terrains particuliers

9.2.1. La maladie de Hodgkin peut survenir au cours d'une grossesse (Yalahom 1990, Zuazu 1991), sans que finalement on sache si celle-ci favorise les poussées de la maladie. Le traitement de la maladie de Hodgkin fait courir des risques au fœtus, à cause du risque tératogénique de la chimiothérapie comme de la radiothérapie. Aussi la conduite à tenir paraît-elle devoir être la suivante. Avant le 3^{ème} mois de la grossesse, l'avortement thérapeutique permet un traitement bien conduit de la mère. Le diagnostic de maladie de Hodgkin fait au 5^{ème} mois de la grossesse conduit à proposer une césarienne dans le courant du 8^{ème} mois en attendant ce moment sans traitement si possible. Le diagnostic fait entre le 3^{ème} et le 5^{ème} mois pose de délicats problèmes ; chaque fois qu'il semble possible de retarder le traitement de la maladie de Hodgkin, c'est semble-t-il préférable.

9.2.2 Bien qu'elle ait été rapportée chez un nourrisson âgé de 5 mois, la maladie de Hodgkin est exceptionnelle au-dessous de l'âge de 4 ans (Kung 1991). Elle a chez l'enfant certaines caractéristiques particulières (Donaldson 1990). Le sex ratio M/F est plus élevé que chez l'adulte, le début est le plus souvent cervical haut, et dans ce cas le type histologique

plus volontiers 1 (prédominance lymphocytaire) ou 3 (cellularité mixte). Le traitement de la maladie de Hodgkin de l'enfant pose des problèmes particuliers : risques endocriniens liés à la chimiothérapie, risque de séquelles osseuses et musculaires de la radiothérapie faite sur un organisme en croissance.

9.2.3. Les formes disséminées d'emblée se voient plus habituellement chez des sujets âgés. Les signes d'évolutivité sont au premier plan, le problème diagnostique étant celui d'une fièvre au long cours, cachectisante, avec parfois hépato-splénomégalie. Les localisations tumorales ganglionnaires sont principalement sous-diaphragmatiques, rétro-péritonéales avec envahissement parfois de la racine du mésentère. Il peut y avoir une pancytopenie, et la biopsie ostéomédullaire montre alors une myélofibrose diffuse intense au sein de laquelle on observe quelques cellules de Sternberg (stade clinique IVB). Autrefois jugées constamment fatales, ces formes répondent aux polychimiothérapies actuelles dans un cas sur deux.

9.2.4. Il paraît plus que probable que l'incidence de la maladie de Hodgkin est augmentée chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (Ames 1991). En 1990, plus de 20 cas de maladie de Hodgkin avaient été observés chez les quelques 120 000 hommes séropositifs en France, alors qu'au maximum 5 étaient attendus compte tenu de l'incidence de 4 cas de maladie de Hodgkin pour 100 000 hommes adultes en Europe occidentale. Il paraît aussi plus que probable que l'augmentation d'incidence des maladie de Hodgkin-VIH s'observe très particulièrement dans la population des toxicomanes séropositifs (Monfardini 1991, Roithmann 1991), ces observations pouvant suggérer l'implication d'un agent transmissible dans la genèse de la maladie de Hodgkin (Lesser 1987). Observée à tous les stades de l'infection VIH, la maladie de Hodgkin est associée à des niveaux d'immunosuppression même modeste. En ceci elle est similaire au lymphome de Burkitt-VIH et elle est très différente des lymphomes non hodgkiniens immunoblastiques-VIH qui ne surviennent qu'associés à une immunodéficience profonde.

Les maladie de Hodgkin-VIH ont en commun un pourcentage élevé (85 %) de formes épargnant le médiastin, qui sont majoritairement associées au type histologique 3, ainsi qu'une dissémination ganglionnaire et viscérale (80 % des cas). Le stade clinique de la maladie de Hodgkin est corrélé à l'état immunitaire de l'infection à

VIH ; le taux moyen des CD4 des SC I et II est de 490/ μ l alors qu'il est de 240/ μ l pour les SC III et IV, ce qui indique que plus l'immunodépression est sévère, plus la maladie s'étend vite. Ces cas de maladie de Hodgkin-HIV sont très sensibles à la chimiothérapie, avec des taux de rémission complète identiques à la maladie de Hodgkin primaire alors que la quantité de traitement délivrée est pourtant moindre. Des infections opportunistes surviennent dans plus de 50 % des cas pendant et dans les trois mois suivant le traitement. La survie à 3 ans est globalement très diminuée par rapport à la maladie de Hodgkin spontanée du fait de la survenue répétées d'infections opportunistes et de la survenue de rechutes plus fréquentes.

10. ÉVOLUTION

10.1. Points de départ de la maladie

Dans la majorité des cas, la maladie de Hodgkin apparaît dans un territoire que l'interrogatoire et l'examen initial permettent de retrouver. Une étude portant sur 384 patients a abouti aux données qui figurent sur le tableau III (Andrieu 1979a). D'une façon générale, les formes à début cervical haut sont plus fréquentes chez les enfants et dans le sexe masculin, les formes à début médiastinal sont plus fréquentes chez les femmes, et l'atteinte sous-diaphragmatique initiale est plus fréquente chez les sujets âgés ; les rares formes à début axillaire s'observent chez les sujets exerçant une activité manuelle (Andrieu 1979b). Il est de plus intéressant de noter que les formes à début cervical haut sont le plus souvent de type histologique 1 ou 3, les formes à début médiastinal de type histologique 2, et les formes à début axillaire ou sous-diaphragmatiques de type histologique 3 ou même 4.

Tableau III : Points départ de la maladie, sexe et âge dans 384 cas de maladie de Hodgkin (Andrieu 1979a)

Début	pourcentage	sex ratio	âge moyen
cervical haut	18,2	5,4	29,5 ans
médiastin	64	0,8	26,8 ans
axillaire	5,5	2	40,0 ans
inguinal	3,3	12	43,0 ans

10.2. Évolution non traitée

Spontanément, l'évolution est caractérisée par deux faits : l'*extension de la maladie de proche en proche* et l'existence de poussées évolutives.

A partir du foyer initial, la maladie diffuse selon les voies lymphatiques aux structures ganglionnaires voisines ; pour Kaplan, ce n'est qu'en phase terminale que se fait une dissémination par voie sanguine. Pour d'autres, les cellules malignes circulent à travers les voies lymphatiques et sanguines, mais il y aurait des différences dans la

susceptibilité des différentes chaînes lymphatiques. La controverse est sans solution, mais les recherches qu'elle a soulevé ont conduit à des résultats utiles pour traiter les malades :

. lorsqu'un groupe ganglionnaire est atteint, il y a plus de chances de trouver une atteinte dans les groupes ganglionnaires fonctionnellement proximaux que dans un ou des groupe(s) à distance ; cela a comme conséquence l'intérêt d'irradier préventivement ces groupes proximaux lorsqu'on irradie les groupes manifestement atteints ;

. cette notion est valable lorsque moins de 4 sites sont atteints ; au-delà, la distribution est moins régulière ;

. l'atteinte splénique est associée très fréquemment à une atteinte des groupes ganglionnaires inter-aortico-caves ou du hile splénique. Le pourcentage d'atteintes de plus en plus faible au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la rate conduit à penser que celle-ci est atteinte par voie hémotogène d'autant qu'elle n'a pas de lymphatiques afférents.

. l'atteinte hépatique est constamment associée à une atteinte splénique et le plus souvent ganglionnaire sous-diaphragmatique.

La maladie de Hodgkin évolue par poussées. Elles sont suivies d'épisodes de rémissions spontanées au cours desquelles des ganglions précédemment augmentés de volume peuvent diminuer, voire même disparaître momentanément. Ces rémissions spontanées sont le plus souvent incomplète et toujours de courte durée.

Au terme de cette évolution, de multiples territoires ganglionnaires, des viscères et le squelette sont atteints, les symptômes généraux augmentent d'intensité, des épanchements pleuraux, péricardiques et ascitiques apparaissent, et la mort survient dans un tableau de cachexie profonde, d'asphyxie, d'infection associées au déficit immunitaire propre à la maladie de Hodgkin. C'est actuellement très rarement dans les pays industrialisés mais plus fréquemment dans les pays sous-développés que l'on est amené à examiner les patients dans cet état terminal.

10.3. Évolution après traitement

Il importe par contre de bien connaître l'évolution modifiée par le traitement. En effet, dans les pays développés, au début des années 90, les probabilités de survie au bout de 10 ans sont passées de 1 pour cent, en l'absence de tout traitement, à près de 80 % dans les stades limités, et 50 à 60 % dans les stades étendus.

10.3.1. Il faut cependant signaler qu'un faible pourcentage de patients sont résistants au traitement initial. L'échec du traitement est défini par la non modification, l'augmentation du volume tumoral, ou la repousse ganglionnaire pendant ou dans le mois suivant la fin du traitement. Les traitements de sauvetage peuvent entraîner une rémission, dans un pourcentage croissant de cas et particulièrement si l'échec survient après un nombre limité de cycles de chimiothérapie ou une irradiation isolée.

10.3.2. Une rémission complète est le plus souvent obtenue après le traitement initial. Elle est définie par la disparition de tous les signes et symptômes de la maladie, et la normalisation des valeurs biologiques antérieurement perturbées, à la notable exception des signes de déficit immunitaire : l'intradermo-réaction tuberculinique reste négative, la proportion de lymphocytes CD4+ reste basse. De plus la notion de régression complète des adénopathies doit être nuancée dans le cas de très volumineuses tumeurs médiastinales. Dans ces cas, il est possible que persiste à l'issue du traitement un résidu tumoral, bien identifié par tomodynamométrie plutôt que par la radiographie pulmonaire standard ; le problème posé est alors celui d'une absence de rémission ou d'une masse résiduelle cicatricielle (démontrée dans quelques cas par exérèse) ; c'est la stabilité ou même la disparition progressive de l'image au cours des mois qui suivent la fin du traitement, le maintien de la VS dans des valeurs normales qui authentifieront la persistance de la rémission complète (Glenn 1991). Dans quelques cas, la scintigraphie au Gallium a pu être utile pour différencier masse résiduelle stérilisée et tumeur évolutive.

Le maintien en première rémission complète est capital pour le pronostic ; la survie à long terme des patients en rechute n'excède pas 50%. La prévention des rechutes est donc un des buts du traitement initial.

10.4. Les rechutes

Les rechutes sont définies par la réapparition des signes et symptômes de la maladie ; une accélération progressive de la VS, en particulier, est un signe d'alerte précieux (Henry-Amar 1991). Le *délai d'apparition* des rechutes après radiothérapie exclusive est de trois ans pour 90 % d'entre elles (Kaplan 1980) ; la même proportion s'observe dans un délai de 5 ans après chimiothérapie exclusive ou après traitement combiné. Cependant, de rares rechutes sont observées plus tardivement : dans une série de 1360 patients traités à Stanford, il

persiste après 3 ans un risque de rechutes de 12,9 % (Herman 1985) et 52 patients avaient rechuté entre 3 et 15 ans après la fin du traitement. La rechute la plus tardive publiée a été observée après 29 ans (Hung 1988). Ces notions sont utiles pour fixer le délai de surveillance des patients en rémission. Il est raisonnable de prévoir un délai de l'ordre de dix années.

Quand une rechute est suspectée, elle doit être confirmée par cyto- ou histo-diagnostic, et le patient doit être réévalué soigneusement, y compris avec une nouvelle lymphographie si elle est possible, pour définir soigneusement son extension. On parlera de *rechute in situ* si elle survient dans un des sites initiaux, de *rechute marginale* si elle est située en bordure du champ d'irradiation, de *rechute en territoire non irradié* lorsqu'elle est localisée dans un territoire ganglionnaire situé à distance des champs initialement irradiés, enfin de *rechute disséminée* si elle intéresse des viscères.

Le type de la rechute varie en fonction du traitement utilisé. Après chimiothérapie exclusive, 90 % d'entre elles sont in situ, et le reste à proximité des aires initialement atteintes (Young 1978). Après radiothérapie exclusive, les rechutes en bordure de champ ou en territoire non irradié sont les plus fréquentes. On peut donc penser qu'un traitement combinant chimiothérapie et radiothérapie évitera un maximum de rechutes in situ et en bordure de champ (grâce à une radiothérapie focale étendue aux groupes ganglionnaires proches de ceux atteints), et en territoire non irradié (grâce à la chimiothérapie). Dans le cas de stades cliniques IA-IIIB sus-diaphragmatiques, après traitement combiné par chimiothérapie-radiothérapie focale étendue mais sans irradiation prophylactique sous-diaphragmatique, malgré une laparotomie de contrôle faite pour vérifier la stérilisation histologique de la région lombo-aortique (Andrieu 1985a), plus des deux tiers des rechutes ont eu lieu dans cette région. Ces constatations sont précieuses pour orienter la stratégie thérapeutique : ainsi un traitement par la séquence chimiothérapie-radiothérapie (avec prophylaxie lombo-splénique dans les stades limités sus-diaphragmatiques) évite les trois quarts des rechutes ; celles qui persistent sont probablement le fait des formes étendues et/ou massives.