

Disponible en ligne sur www.mdn.dz et sur www.atrss.dz /Revue Médicale de l'HMRUO, Volume 8 N°3



Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran
Docteur Amir Mohammed BENAÏSSA
LA REVUE MÉDICALE DE L'HMRUO
B.P 35 AHMED MEDAGHRI ORAN Tél: 041.58.71.79-83
Fax : 041.58.71.90 Email : hmruo@mdn.dz



Article original

Caractérisation et analyse de la survie des patients suivis pour maladie de Hodgkin avec localisation pulmonaire

S. Baghdad⁽¹⁾, Y. Ghassoul⁽¹⁾, MA. Youbi⁽¹⁾, SE. Belakehal⁽²⁾

(1) Service d'Hématologie / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran

(2) Président du Comité de Lutte contre les Cancers / Hôpital Militaire Régional Universitaire d'Oran



Résumé

L'atteinte parenchymateuse pulmonaire est retrouvée dans 20% des cas de lymphome de Hodgkin (LH), trois modes de dissémination sont connus : atteinte par *contiguïté* avec une adénopathie médiastinale, par *extension lymphatique*, ou par *diffusion hématogène*.

Cette atteinte compromet le pronostic de la maladie et est aggravée par les complications liées au traitement du LH : polychimiothérapie comportant la Bléomycine pouvant induire ou aggraver une fibrose pulmonaire préexistante et la radiothérapie médiastinale (dans les formes sus diaphragmatiques), posant ainsi un véritable problème de prise en charge.

Nous décrivons dans cette étude, les aspects cliniques, radiologiques et évolutifs de 11 patients suivis pour un LH avec une localisation pulmonaire. L'extension s'est faite dans 10 cas par diffusion hématogène et dans un seul cas par contiguïté avec des adénopathies médiastinales. Au terme du bilan d'extension, un patient est classé stade II selon la classification d'ANN ARBOR, groupe favorable selon l'EORTC, 10 patients présentent un stade IV (défavorable selon l'IPS : N=9, favorable N=1). Le traitement spécifique a consisté en une polychimiothérapie de type ABVD ou BEACOPP, associée à une radiothérapie. Nous avons obtenu une rémission complète dans 63% des cas, avec un recul moyen de 27 mois, 2 patients sont réfractaires primaires.

Summary:

Pulmonary parenchymal involvement is found in 20% of Hodgkin lymphoma (HL) cases, three modes of dissemination are known: affected by contiguity with mediastinal lymphadenopathy, by lymphatic extension, or by hematogenous diffusion.

This impairment compromises the prognosis of the disease and is aggravated by the complications associated with the treatment of HL: poly chemotherapy comprising Bleomycin which can induce or worsen a pre-existing pulmonary fibrosis and mediastinal radiotherapy (in the sub-diaphragmatic forms), thus posing a real problem of support.

In this study, we describe the clinical, radiological and evolutionary aspects of 11 patients followed for HL with pulmonary localization. Extension was achieved in 10 cases by hematogenous diffusion and in only one case by contiguity with mediastinal lymphadenopathy. At the end of the extension assessment, a patient is classified stage II according to the classification of ANN ARBOR, favorable group according to the EORTC, 10 patients present a stage IV (unfavorable according to IPS: N = 9, favorable N = 1). The specific treatment

consisted of multidrug therapy of the ABVD or BEACOPP type, combined with radiotherapy. We obtained complete remission in 63% of cases, with a mean follow-up of 27 months, 2 patients are primary refractory, they died in progression.

Keywords: Lymphoma, Extension, Radiotherapy, Bleomycin.

©2021. HMRUO.MDN|Tous Droits Réservés

Introduction

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une prolifération maligne lymphoïde B, caractérisée par la désorganisation-destruction de l'architecture ganglionnaire et la présence de cellules de Reed-Sternberg au sein d'un infiltrat inflammatoire réactionnel polymorphe [1].

Le LH est décrit pour la première fois par Thomas Hodgkin en 1832. Il est reconnu comme une pathologie non infectieuse en 1940. Les atteintes viscérales (moelle osseuse, foie, poumon) résultent plus fréquemment d'une dissémination *hématogène* que d'une *atteinte par contiguïté* à partir d'un ganglion envahi ; les atteintes : cutanées, neurologiques, cardiaques, digestives, thyroïdiennes ou gonadiques sont exceptionnelles [2].

L'atteinte thoracique initiale lors du LH est fréquente et peut être classée selon qu'il s'agisse d'un envahissement ganglionnaire médiastinal ou hilair, d'une atteinte du parenchyme pulmonaire, d'une atteinte pleurale ou d'une atteinte bronchique. L'atteinte pulmonaire au cours de cette affection est retrouvée dans 20 % des cas [1].

Objectif : Nous avons évalué les caractéristiques *cliniques, radiologiques et évolutives* des atteintes pulmonaires au cours des lymphomes hodgkiniens.

Matériels et méthode

Notre étude est rétrospective portant sur 102 nouveaux cas de lymphomes hodgkiniens, colligés sur une période de 7 ans : Janvier 2008 à Décembre 2014. Le diagnostic histologique est posé par une biopsie ganglionnaire dans 80% des cas, complété par une analyse immuno-histochimique (CD 15, CD30, CD 20, EMA) dans 70% des cas. Nous avons appliqué la classification de l'OMS qui reconnaît deux entités clinico-pathologiques distinctes : le LH nodulaire à prédominance lymphocytaire ou paragranulome de Poppema et Lennert et le LH classique avec ses 4 variétés histologiques : scléro-nodulaire correspondant au type 2, à cellularité mixte ou type 3, la forme riche en lymphocytes (type 1) et le type à déplétion lymphocytaire (type 4).

Dans le cadre du bilan d'extension, tous nos patients ont bénéficié d'un examen clinique, d'un bilan radiologique (TLT avec calcul de l'IMT et d'une tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne à la recherche d'un syndrome tumoral profond), d'un bilan hépatique (PAL/ γ GT) à la recherche d'un syndrome de cholestase témoignant d'une atteinte hépatique et d'une PBO à la recherche d'une localisation médullaire.

La classification d'Ann Arbor est appliquée à tous nos malades : *stade I* : Atteinte d'une seule aire ganglionnaire sus ou sous diaphragmatique, *stade II* : Atteinte de plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme, *stade III* : Atteinte de plusieurs aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme, *stade IV* : Atteinte viscérale non contiguë à une atteinte ganglionnaire.

L'évaluation des facteurs pronostiques est adaptée en fonction du stade d'Ann Arbor : pour les stades localisés (I-II sus-diaphragmatiques), nous avons opté pour la classification de l'EORTC : âge > 50 ans, aires ganglionnaires envahies >3, symptômes B et VS > 30 mm 1ère heure ou absence de symptômes et VS >50, masse ganglionnaire volumineuse (> 10 cm ou IMT > 0.35) ; le groupe favorable est défini par l'absence de facteurs de mauvais pronostic / groupe défavorable ≥ 1 facteur de mauvais pronostic.

Pour les stades étendus (III – IV), nous avons appliqué le Score Pronostique International (IPS) dans (n=10), il comprend : un âge > 45 ans, le sexe masculin, le stade IV, l'albuminémie <40 g/L, l'hémoglobine <10,5 g/L, le taux de leucocytes > $15 \times 10^9 / L$, une lymphopénie < 0.6×10^9 ; le groupe favorable correspond à l'absence de facteurs de risques, le groupe intermédiaire entre 2 et 3 facteurs et le haut risque pour un nombre > 3 facteurs pronostiques. Dans le cadre du bilan préthérapeutique, l'échographie cardiaque et l'EFR sont systématiquement réalisées. Le traitement repose sur une polychimiothérapie : trois protocoles ont été utilisés dans notre série en fonction du stade anatomo clinique et du groupe pronostique : ABVD, BEACOPP, ESAP, selon les modalités détaillées dans le *tableau I*. Le patient classé stade localisé est traité par 4 cycles d'ABVD suivi d'une radiothérapie à 40 Gy (irradiation des territoires ganglionnaires initialement atteints : IFRT : cervicale et médiastinale).

Les stades disséminés (n=10) ont bénéficié d'une polychimiothérapie exclusive :ABVD : 8 cycles (n=3), BEACOPP :6 cycles (n=1) et 8 cycles (n=3).

Une patiente a reçu un cycle de BEACOPP, suite auquel elle a présenté une toxidermie généralisée liée à la Bléomycine, ce qui a conduit à un changement thérapeutique et la mise en route du protocole ESAP (4 cures), suivi d'une radiothérapie médiastinale.

Résultats

Notre étude a porté sur 102 nouveaux cas de LH, sur une période de 7 ans, 11 cas de localisations pulmonaires sont retrouvés, soit 10,7 % des cas.

Cette série comporte 9 hommes et 2 femmes avec un sex ratio de 4,5, l'âge moyen est de 26 ans avec (20-32). Une exposition au tabac est retrouvée dans 4 cas/11 (36% des cas).

À l'histologie, il s'agissait d'un type 2 (n=7), type 3 (n=2), type 1(n=1) et non précisé dans un cas.

La TDM a objectivé différents aspects radiologiques:des micronodules contigus avec adénomégalies médiastinales (n=2) (Figure 3), un nodule parenchymateux à contours lobulés (n=2), de multiples nodules pulmonaires disséminés aux deux champs pulmonaires «aspect en lâcher de ballon» (n=5) (Figure 2), une masse pulmonaire paracardiaque associée à de multiples lésions nodulaires diffuses (n=1) (Figures 1 et 4), des ADP médiastinales avec extension dans le parenchyme pulmonaire associé à un épanchement péricardique de moyenne abondance (n=1).

Le traitement par polychimiothérapie est instauré chez nos malades ; Le patient classé stade localisé a reçu 4 cycles d'ABVD ;les patients classés stades disséminés (n=10): ABVD: 8 cycles (n=3), BEACOPP: 6 cycles (n=1) et 8 cycles (n=3).Un protocole type ESAP est administré à une seule malade en raison de la toxidermie secondaire à la Bléomycine, deux patients sont réfractaires primaires, un malade a reçu 3 cycles d'ABVD avec échec à l'issue, suivies de 4 cures de BEACOPP sans réponse, un traitement de 3^{ème} ligne type IGEV est instauré, soldé par un échec, puis il est mis sous chimiothérapie type ICE puis Gem-Dexa mais sans aucun bénéfice, l'autre patient est traité par 4 cycles d'ABVD, avec échec à l'issue, puis mis sous protocole BEACOPP, après 2 cures le patient présente un tableau de compression médullaire pour lequel il a bénéficié d'une radiothérapie à visée décompressive à 30 GY, avec un traitement de 3^{ème} ligne de type ESAP, puis un protocole IGEV mais sans résultat.

Un complément de radiothérapie dans un seul cas (stade localisé avec une atteinte pulmonaire contiguë, n=1), avec obtention d'une RC, le patient est VBP. Dans les stades étendus, **8/10** patients sont VBP avec un suivi médian de 26 mois [08 -57mois], nous déplorons 2 décès: patients réfractaires primaires.

La survie sans évènements à 5 ans dans notre série est de 50% (Figure 5) avec une survie globale (à 5 ans) à 76% (Figure 6).

Tableau I :Les différents protocoles de polychimiothérapie

Protocole de CT	ABVD/ 28 jours	BEACOPP/21 jours	ESAP/21 jours
ADRIAMYCINE	25 mg/m ² (J1-15)	35 mg/m ² (J1)	/
BLEOMYCINE	10 mg/m ² (J1-15)	10 mg/m ² (J8)	/
VINBLASTINE	6 mg/m ² (J1-15)	/	/
DACARBAZINE	375 mg/m ² (J1-15)	/	/
ETOPOSIDE	/	200 mg/m ² (J1-2-3)	40 mg/m ² (J1àJ4)
VINCRISTINE	/	1,4 mg/m ² (J8)	/
CYCLOPHOSPHAMIDE	/	1200 mg/m ² (J1)	/
PROCARBAZINE	/	100 mg/m ² (J1àJ7)	/
CISPLATYL	/	/	25 mg/m ² (J1àJ4)
ARACYTINE	/	/	2 g/m ² (J1àJ4)
PREDNISONE	100 mg (J1-15)	40 mg (J1àJ14)	500 mg/j(J1àJ4)

TABLEAU II : ASPECTS THÉRAPEUTIQUES ET ÉVOLUTIFS DES LH AVEC LOCALISATION PULMONAIRE

Patient	CHT	EFR	Résultat	Devenir Évolution	Survie globale	Survie sans évènements
P1	4 ABVD+ RTE	NL	RC	VBP	53 mois	53 mois
P2	8 ABVD	NL	RC	VBP	19 mois	19 mois
P3	8 ABVD	NL	RC	VBP	57 mois	57 mois
P4	8BEACOPP	NL	RP 75%	VBP	14 mois	14 mois
P5	3 ABVD	Sdrestrictif	Échec	Réfractaire primaire DCD	40 mois	(-)
P6	8 BEACOPP	NL	RP 75%	Rechute après 12 mois	21 mois	20 mois
P7	8 ABVD	/	RC	Adressé à Annaba en Fev 2012	12 mois	12 mois
P8	6 BEACOPP	NL	RC	VBP	18 mois	18 mois
P9	1BEACOPP+ ESAP+RTE	NL	RP 55-75%	VBP	8 mois	8 mois
P10	8 BEACOPP	NL	RC	VBP	16 mois	16 mois
P11	3 ABVD	NF	Échec	Réfractaire primaire DCD	42 mois	(-)

ASPECTS RADIOLOGIQUES

Figure 1: P4: opacité paracardiaque gauche (ILT).

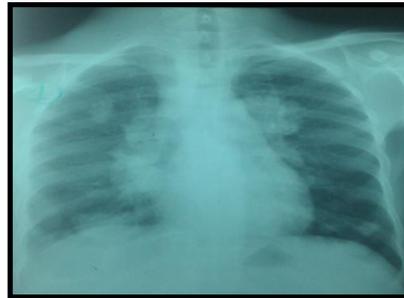


Figure 2: P11: IMT=0,34, macro-nodules pulmonaires bilatéraux (ILT).

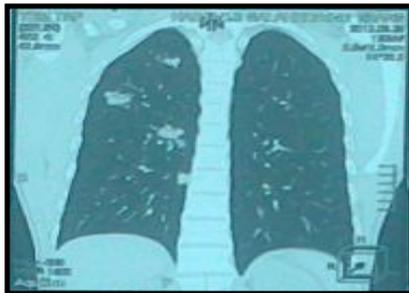


Figure 3: P6: multiples nodules disséminés bilatéraux (TDM)



Figure 4: P11 : masse pulmonaire droite (TDM).

Analyse de la survie à 5 ans des patients atteints d'une maladie de Hodgkin avec localisation pulmonaire

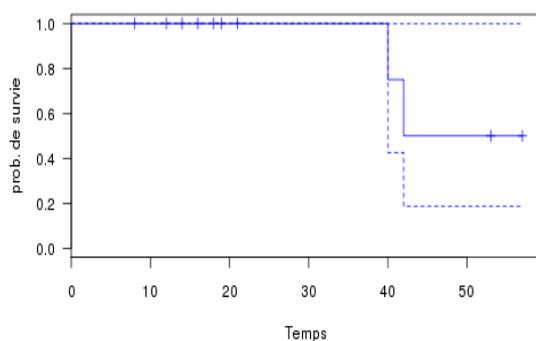


Figure 5: Survie sans évènements à 5 ans

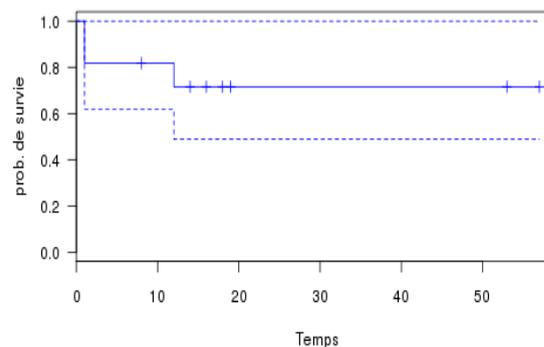


Figure 6 : Survie globale à 5 ans

Discussion

L'atteinte du parenchyme pulmonaire peut survenir par contiguïté avec une adénopathie médiastinale, par diffusion hématogène ou par extension lymphatique. Dans notre série 90 % des cas des atteintes pulmonaires sont dues à une extension hématogène et 10% par contiguïté avec une adénopathie médiastinale.

Cette localisation intéresse 8 à 14 % des malades, selon les séries [4], ce qui concorde avec nos résultats (10%). Une prédominance du type histologique scléro-nodulaire est rapporté par plusieurs auteurs [4,5], dans notre série 63% des patients présentent ce type histologique.

Les différents aspects radiologiques de l'atteinte pulmonaire dans la LH sont représentés par : la forme pseudo-tumorale, le nodule pulmonaire solitaire, des nodules multiples à contours flous, avec ou sans cavitation, la forme pneumonique, avec un aspect de condensation alvéolaire chronique comprenant un bronchogramme aérique, parfois précédé d'une plage en verre dépoli uni- ou pluri-focale, lobaire ou segmentaire, le syndrome interstitiel constitué d'images linaires, septales.

Chez 37 malades avec un envahissement pulmonaire, Diederich a mis en évidence des nodules sur 77 % de radiologie conventionnelle et 88 % des TDM du thorax [4]. Ces nodules étaient multiples dans 86 % des cas, et bilatéraux dans 66 % sur la TDM. Leur taille

variait de 2 à 100 mm avec un aspect irrégulier en périphérie [4].

Nos résultats rejoignent ces données avec : 81 % de lésions nodulaires, multiples dans 46% des cas et bilatérales dans 54%, avec un diamètre allant de 2 à 67 mm.

Selon les données nationales [6], le pourcentage de rémissions complètes des stades étendus est inférieur à 70% avec les schémas classiques (ABVD), avec des taux de survie sans rechute aux alentours de 50%. Avec des protocoles plus agressifs (BEACOPP) la survie sans événements est nettement supérieure avec des taux qui avoisinent les 93% à 5 ans. 10 à 15% des patients sont réfractaires aux différents protocoles de chimiothérapie, pour lesquels d'autres stratégies thérapeutiques doivent être mises en place.

Conclusion

L'extension « extraganglionnaire » aggrave le pronostic de la maladie de Hodgkin (stades IE, IIE ou IIIIE en cas d'extension par contiguïté, surtout dans les stades IV lorsque la diffusion se fait par voie hématogène). Cette atteinte doit être affirmée, car sa présence modifie le stade clinique et de ce fait la prise en charge thérapeutique. Le LH reste un des cancers les plus curables, mais un groupe de patients va rechuter après obtention d'une rémission complète et va être soumis à des traitements plus intensifs et toxiques. Si des progrès

thérapeutiques importants ont été obtenus dans le LH par l'utilisation de traitements combinés (chimiothérapie-radiothérapie), la tendance actuelle est à optimiser les traitements en fonction des caractéristiques évolutives de chaque sous-groupe de patients, afin de limiter les complications à long terme, responsables d'une surmortalité par toxicité des patients traités. Le pourcentage de guérison des formes avancées ou de mauvais pronostic est également élevé mais peut nécessiter des traitements plus agressifs. Ces nouvelles approches thérapeutiques (thérapies ciblées : anticorps anti CD 30), ont effectivement permis d'améliorer notablement le pronostic au cours de ces dernières années [7].

Une surveillance prolongée des patients demeure nécessaire, à la recherche d'une rechute et de complications tardives liées au traitement.

Bibliographie

- [1] Fraser RG: Hodgkin's disease in Lymphoreticular neoplasms and leukemia Diagnosis of diseases of the chest, troisième édition, 1507-685.
- [2] B. El Bied : Localisation pulmonaire de la maladie de Hodgkin». Revue des maladies respiratoires. Vol 24, N° 8-octobre 2007 pp. 999-1012.
- [3] Cracco C., Divine M., Maitre B. Atteintes thoraciques au cours des lymphomes hodgkiniens Rev Mal Respir 2007 ; 24 : 999-1012.
- [4] Diederich S., Link T.M., Zühlsdorf H., Steinmeyer E., Wormanns D., Heindel W. Pulmonary manifestations of Hodgkin's disease: radiographic and CT findings EurRadiol 2001 ; 11 : 2295-2305.
- [5] Hwang GL, Leung AN, Zinck E, Berry GJ. Recurrent lymphoma of the lung: Computed tomography appearance. J Comput Assist Tomogr 2005; 29: 228-30.
- [6] MT Abad, Enquête Epidémiologique Nationale, XIème Congrès National d'Hématologie, Revue Algérienne d'Hématologie, Mai 2014.
- [7] Bartlett NL: A phase 1 multidose study of SGN-30 immunotherapy in patients with refractory or recurrent CD30+ hematologic malignancies. Blood 2008, 111:1848-1854.