

LA MALADIE DE HODGKIN

PLAN

- I- INTRODUCTION – DEFINITION
- II- EPIDEMIOLOGIE
- III- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE HODGKIN CLASSIQUE
 - 1) Origine de la cellule de Reed – Sternberg
 - 2) Implication du virus Epstein Barr EBV
- IV- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE
- V- ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE
 - 1) Macroscopie
 - a. Ganglion lymphatique
 - b. La rate
 - 2) Aspects histopathologiques de la maladie de hodgkin
 - a. Caractères morphologiques des cellules tumorales de la maladie de hodgkin classique
 - b. Variétés morphologiques de la maladie de hodgkin classique
 - 1) Scléro-nodulaire
 - 2) Forme à cellularité mixte
 - 3) Riche en lymphocytes
 - 4) Forme avec déplétion lymphoïde, riche en cellules tumorales
 - c. Aspects phénotypiques de la maladie de hodgkin classique
 - 3) Maladie de hodgkin nodulaire à prédominance lymphoïde
- VI- DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL
 - 1) Lymphome B à grandes cellules
 - 2) Lymphome B à grandes cellules du médiastin
 - 3) Lymphome anaplasique à grandes cellules
 - 4) Lymphome T de type angio-immunoblastique (LAI)
 - 5) Mononucléose infectieuse (figure 8)
 - 6) Syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV
- VII- EVOLUTION
- CONCLUSION

MALADIE DE HODGKIN

OBJECTIFES

Connaitre les différentes entités de la maladie de Hodgkin

Connaitre les aspects morphologiques et immunohistochimiques de la maladie de Hodgkin

Connaitre les éventuels aspects évolutifs

I- INTRODUCTION – DEFINITION

- décrite en 1932 par Thomas Hodgkin, la maladie de Hodgkin ou lymphome de Hodgkin une entité distincte au sein des lymphomes malins.
- Elle correspond à une hémopathie maligne dont le diagnostic repose sur la mise en évidence d'une cellule tumorale particulière qui est la cellule de « **Reed – Sternberg RS** » dans un environnement cellulaire particulier

II- EPIDEMIOLOGIE

- tumeur rare. 2 à 4 cas pour 100.000 habitant par an.
- elle représente 1 % de l'ensemble des tumeurs malignes et 14 à 25 % des lymphomes malins.
- Elle est 1,5 à 2 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme.
- avec un pic à 15 – 35 ans puis un second pic décrit entre 70 et 80 ans.
- L'infection par le virus d'Epstein-Barr (EBV) constitue un facteur environnemental majeur.

III- PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE HODGKIN CLASSIQUE

1) Origine de la cellule de Reed – Sternberg :

L'origine de la cellule de Reed Sternberg est controversée l'origine lymphoïde à partir de lymphocyte B du centre germinatif est la plus probable ; plusieurs arguments confirment cette théorie.

Les cellules de Reed – Sternberg expriment les antigènes B CD20 et/ou CD79a

2) Implication du virus Epstein Barr :

- L'implication du VEB dans la maladie de Hodgkin varie avec le type histopathologique, le sexe, l'existence d'une pathologie associée (sida ou autres déficits immunitaires) et les régions du globe.
- Chez les sujets non immunodéprimés, les taux de détection les plus augmentés s'observent dans les formes à cellularité mixte (50 à 75 % des cas).
- Dans la maladie de Hodgkin survenant au cours du sida, les taux de détection sont proches de 100 %.
- Lorsque le virus d'EBV est mis en évidence dans les cellules de Reed – Sternberg lors du diagnostic, il est toujours retrouvé dans les rechutes même très tardives.

IV- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

-Le LH est révélé dans 80 % des cas par une adénopathie périphérique (cervicale, sus-claviculaire le plus souvent),

-Dans 10 % des cas par des adénopathies médiastinales, découvertes sur une radiographie thoracique systématique ou à l'occasion de signes de compression (toux, dyspnée, douleur),

-Enfin dans 10 à 20 % des cas par des signes généraux, tels que fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement et plus rarement prurit.

-Enfin, le LH peut être découvert par la biopsie d'une adénopathie chez un sujet porteur du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

V- ETUDE ANAPATHOLOGIQUE

1) Macroscopie

a. Ganglion lymphatique :

- hypertrophiques et peuvent atteindre plusieurs centimètres de diamètre, à contours irréguliers ; ils peuvent être contigus et soudés les uns aux autres, mais restent généralement individualisés.
- A la coupe, les ganglions présentent des aspects variés ; les plus volumineux sont mous, pulpeux, rosés et sièges de foyers jaunâtres de nécrose. Parfois ils sont parcourus par des trousseaux fibreux qui circonscrivent des plages pulpeuses.
- les lésions anciennes sont de consistance dure ou fibreuse résultant de la tendance à la fibrose spontanée.

b. La rate :

- Elle est augmentée de volume, à surface lisse ou parsemée de nodule.
- A la coupe la tranche de section est rouge, constellée de foyers multiformes blanchâtres, secs, de taille variable (quelques millimètres à quelques centimètres) réalisant l'aspect d'une rate porphyre.

2) ASPECTS HISTOPATHOLOGIQUE DE LA MALADIE DE HODGKIN :

- La classification actuelle de l'OMS(2016) reconnaît 2 entités clinico-pathologiques distinctes :
- La maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphatique, encore appelé paragangliome de Poppema et Lennert.
- La maladie de Hodgkin classique avec ses 4 variétés morphologique : scléro-nodulaire, à cellularité mixte, riche en lymphocyte, avec déplétion lymphatique.

Ces 2 entités étant distinctes sur le plan clinique, histopathologie, phénotypique et évolutif.

a. CARACTERES MORPHOLOGIQUES DES CELLULES TUMORALES DE LA MALADIE DE HODGKIN CLASSIQUE :

- **Les cellules de Hodgkin** : de grandes cellules mononuclées ressemblant à de grands immunoblastes avec des nucléoles volumineux et un cytoplasme basophile
- **Les cellules de Reed Sternberg** : des cellules volumineuses ou géantes (30-60 microns) avec un cytoplasme abondant et clair, noyau multilobé, des nucléoles multiples et volumineux. L'aspect en miroir ou œil de hibou est rare mais très caractéristique.
- **Les cellules lacunaires** : cellules mononuclées en voie d'apoptose a halo claire perinucléaire .
- Les cellules tumorales induisent des réactions cellulaires réactionnelles quantitativement très importantes, comportant lymphocytes, éosinophiles, plasmocytes, histiocytes et cellules épithélioïdes en nombre variable.

b. VARIETES MORPHOLOGIQUES DE LA MALADIE DE HODGKIN CLASSIQUE :

1. La forme scléro-nodulaire : ou type II

- Un épaissement fibreux de la capsule
 - Un découpage du parenchyme ganglionnaire en nodules entourés par une fibrose annulaire.
 - La composition cytologique des nodules est variable allant d'une prédominance lymphocytaire à la déplétion lymphoïde en passant par l'aspect de cellularité mixte.
- Cette forme scléro-nodulaire est la plus fréquente (environ 70 %), survient le plus souvent chez le sujet jeune avec une présentation cervico-médiastinale.

2. Forme à cellularité mixte : ou type III

- Prolifération cellulaire diffuse et polymorphe,
- Absence de la fibrose et l'organisation nodulaire,

-Le fond est constitué par une majorité de petits lymphocytes T, formant des rosettes autour des cellules tumorale.

Des amas de cellules épithélioïdes peuvent être observés : l'ensemble de cette réaction cellulaire est parfois dénommé « réaction granulomateuse ».

Cette forme représente 20 à 25 % des maladies de Hodgkin classiques. Elle est plus fréquemment associée au virus Epstein-Barr.

3. Riche en lymphocytes : ou type I

Prolifération souvent nodulaire sans fibrose rarement diffuse, constituée par une majorité de petits lymphocytes B, et de cellules RS éparses. Elle ne comporte pas ou peu de réaction granulomateuse. Il s'agit d'une forme rare (environ 5 %)

4. Forme avec déplétion lymphoïde, riche en cellules tumorales : ou type IV

Très rare (environ 1 % des MH), est de diagnostic difficile pose un problème du diagnostic différentiel avec les lymphomes anaplasiques à grandes cellules

c. Aspects phénotypiques de la maladie de hodgkin classique :

Les cellules tumorales expriment les antigènes portés par les cellules lymphoïdes activées, notamment l'antigène CD30.

Les cellules RS expriment dans environ 80 % des cas l'antigène CD15.

Elles n'expriment pas l'antigène commun leucocytaire CD45 et sont EMA négatives.

Elles expriment la protéine de latence LMP-1 et PAX5, Les cellules RS peuvent dans environ 30 % des cas, exprimer CD20 et/ou CD79a, le plus souvent de façon hétérogène.

Expression variable de Bcl-6.

Les cellules tumorales sont entourées de lymphocytes T réactionnels CD3+, réalisant souvent un aspect de rosette.

3) Maladie de hodgkin nodulaire à prédominance lymphoïde :

-Il s'agit d'une forme rare, souvent localisée ayant les caractéristiques d'un lymphome B indolent.

- Elle peut poser un problème de diagnostic différentiel avec la maladie de Hodgkin classique ; dans les formes scléro-nodulaires débutantes et dans la rare variante riche en lymphocytes.

-Les cellules tumorales ont un aspect caractéristique : grandes, avec un noyau volumineux, clair, polylobé (« pop-corn ») comportant plusieurs petits nucléoles.

-L'architecture est nodulaire sans fibrose.

-Les polynucléaires éosinophiles et les plasmocytes sont absents.

-L'immunophénotype des cellules tumorales est caractéristique : elles expriment les antigènes CD20 et CD79a, ainsi que BCL6.

Elles expriment également CD45 et l'EMA alors que l'expression de CD30 est absente.

-Elles n'expriment pas CD15. Le virus EBV est absent.

-L'évolution est lente avec une bonne réponse à la chimiothérapie

-la survie est supérieure à 80% au stade I et II

-un risque de transformation en LMNH a grande cellule

VI-DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1) Lymphome B à grandes cellules Riche en lymphocytes T et/ou en histiocytes :

Prolifération diffuse monomorphe de grandes cellules exprimant les Ag CD20 et CD79a et CD30(-).

2) Lymphome B à grandes cellules du médiastin :

Prolifération de cellules de grande taille, au cytoplasme souvent clair, parsemées de fines travées de fibrose sans caractère annulaire, ayant un phénotype B CD20(+), CD79a(+) sans expression de CD15.

3) Lymphome anaplasique à grandes cellules :

Le meilleur critère diagnostique de lymphome anaplasique est la détection de la protéine ALK (Anaplastic Lymphoma Kinase)

4) Lymphome T de type angio-immunoblastique (LAI)

Prolifération diffuse avec hyperplasie vasculaire et population polymorphe renfermant quelques cellules moyennes d'aspect clair

5) Mononucléose infectieuse

L'immunohistochimie montre que les petits lymphocytes et certains éléments pléomorphes sont des cellules T CD3+ de phénotype cytotoxique (CD8+) et les grandes cellules « atypiques » sont CD20+, EBV+ (LMP1+).

6) Syndromes lymphoprolifératifs associés à l'EBV

Ces lymphoproliférations surviennent typiquement chez les malades immunodéprimés (déficits immunitaires primitifs de l'enfant, transplantés d'organes, SIDA) et sont surtout de phénotype B. Ils sont LMP1+ et souvent CD30+

VII-EVOLUTION

Le pronostic est le plus souvent favorable avec une sensibilité remarquable aux traitements permettant le plus souvent la guérison avec des agressions thérapeutiques modérées

Obtention d'une rémission complète dès la mise en route d'un traitement.

Les signes cliniques disparaissent rapidement en quelques jours. Les adénopathies régressent en quelques semaines

Le taux de rechute est de 10 à 15 % aux stades 1 ou 2. Mais il s'élève à 25-35 % stades 3 ou 4

CONCLUSION

Plus d'un siècle et demi après sa description, la cause exacte du LH demeure inconnue et les gènes impliqués dans sa survenue restent à identifier.

Les progrès dans la connaissance de la physiopathologie de la maladie de Hodgkin permettent de mieux distinguer la maladie de Hodgkin classique de certains lymphomes non hodgkinien et pourraient déboucher sur le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.