

Le lymphome de Hodgkin



Pr M.T ABAD
Pr S. TAOUSSI

EHS ELCC - Service d'Hématologie - Blida

Résumé

Le lymphome de Hodgkin est une hémopathie maligne relativement fréquente en Algérie. C'est une affection de l'adulte jeune, qui touche dans les mêmes proportions, autant les hommes que les femmes. Le mode de présentation habituel de la maladie est dominé par l'apparition d'adénopathies cervicales, axillaires, plus rarement inguinales, accompagnées ou non de signes généraux, situation qui doit conduire à une biopsie ganglionnaire et un examen anatomopathologique avec immunomarquage (CD30, CD15) pour assurer le diagnostic. Le bilan d'extension clinique, radiologique et biologique doit conduire à un staging, base indispensable pour indiquer si la maladie est localisée ou généralisée, constat dont dépendra le type de traitement. Sous traitement spécifique, chimiothérapie +/- radiothérapie, son pronostic est excellent, puisque plus de 70% de patients sont guéris. Cependant, près de 20% à 30% de patients ayant soit une maladie étendue soit des facteurs de mauvais pronostic ; ne vont pas répondre de façon optimale au traitement et vont soit résister (réfractaires) soit rechuter précocement (avant un an) et nécessiter alors un traitement très lourd pouvant aller jusqu'à l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

>>> Mots-clés :

Lymphome de Hodgkin, épidémiologie, extension, facteurs pronostiques.

Abstract

Hodgkin's lymphoma is a relatively frequent hematologic malignancy in Algeria. It is an affection of the young adult, which affects the same proportions as men and women. The usual mode of presentation of the disease is dominated by the appearance of cervical lymph nodes axillary lymph nodes, and more rarely inguinal lymph nodes with or without general signs, which should lead to a lymph node biopsy and an anatomopathological examination with immunolabeling (CD30, CD15) for diagnosis. Radiological and biological clinical assessment should lead to staging, a necessary basis for indicating whether the disease is localized or generalized, a finding which will depend on the type of treatment. Under specific treatment, chemotherapy +/- radiotherapy, its prognosis is excellent since more than 70% of patients are cured. This means that between 20% and 30% of patients have either an extended illness or a poor prognosis factor and will not respond optimally to the treatment and will either resist (refractory) or relapse before one year. Then a very heavy treatment that can go as far as the autograft of hematopoietic stem cells.

>>> Key-words :

Hodgkin's lymphoma, epidemiology, staging, prognosis factors

Définition :

Depuis 2008, dans la Classification OMS des hémopathies lymphoïdes, le terme de « Lymphome de Hodgkin » remplace celui de Maladie de Hodgkin. Le lymphome de Hodgkin est une hémopathie maligne bien codifiée : elle est définie comme une tumeur maligne du tissu lymphoïde avec prolifération de cellules anormales, les cellules de Sternberg sur un fond de granulome inflammatoire et un envahissement capsulaire. C'est une affection dont le pronostic est excellent avec des taux importants de guérison allant de 70% dans les formes étendues de la maladie à 95% dans les formes strictement localisées.

Généralités :

Étiologie

Après plus de 180 ans depuis sa première description par Sir Thomas Hodgkin en 1832, la cause exacte de cette affection n'est pas connue même si des facteurs viraux sont mis en cause (*Virus Epstein Bar : EBV*).

Incidence

Les taux d'incidence standards en Europe sont estimés à 2-5 cas pour 100.000 habitants chez l'homme et à 1-2 cas chez la femme⁽¹⁾. Dans les pays en voie de développement le taux d'incidence est mal connu. Il serait faible par comparaison aux pays européens. Une première étude a été faite en Algérie ; elle a porté sur une période de 10 ans (1996- 2005) et a montré une incidence de 0 ,7 cas pour 105 habitants et par an. En 2012, elle est passée à 1,8 cas pour 10⁵ habitants⁽²⁾. La fratrie de patients atteints du LH a un risque supérieur - par rapport à la population générale - d'être atteinte de cette maladie.

Répartition selon le sexe

En Algérie, le LH atteint de la même manière l'homme et la femme (sex-ratio=0,99), alors qu'en Europe la prédominance masculine est notée dans toutes les études.

Répartition selon l'âge

L'âge moyen au diagnostic est 31,7 ans (16-99) (hommes = 33,2 ans (16-99) ; femmes = 30,2 ans (16-88)). Il existe un seul pic de fréquence entre 16 et 34 ans. En Europe, un deuxième pic est observé vers 70 ans⁽¹⁾.

Délai diagnostique

Le retard pour le diagnostic est important puisque le délai diagnostique moyen est de 7 mois⁽¹⁻⁴⁸⁾.

Manifestations cliniques

Circonstances de découverte

Le premier symptôme est représenté par :

- Les adénopathies superficielles : 78,5%
- Une toux rebelle au traitement symptomatique : 8,6%

- Des signes généraux : 5,7% : fièvre au long court, amaigrissement, sueurs nocturnes

Localisation initiale des adénopathies :

Cervicale	(71%)
Médiastinale	(13,4%)
Axillaire	(6,8%)
Inguinale	(5,2%)
Abdominale	(3,1%)
Splénomégalie	(0,3 %)

Diagnostic de LH :

Il est facile dans la majorité des cas. Il est soupçonné sur une étude cytologique du produit de ponction ganglionnaire (GP) ; il est confirmé obligatoirement par une étude anatomopathologique sur une biopsie ganglionnaire superficielle ou profonde : étude morphologique et immunomarquage par CD 30, CD15.

La cellule de Sternberg est une grande cellule de 30-40µ de diamètre, avec un noyau mono ou plurilobé, peu dense, parfois en miroir, possédant un à plusieurs nucléoles proéminents. Ces cellules présentent habituellement les marqueurs CD30 et CD15 et parfois le CD20. Le type histologique scléro-nodulaire (type 2) est le plus fréquent avec 75% des cas, suivi du type à cellularité mixte (type 3) dans 19,4% des cas.

Bilan d'extension de la maladie :

Il est indispensable pour évaluer l'étendue de la maladie, de définir le pronostic et par conséquent le traitement adapté surtout par rapport à l'indication de la radiothérapie.

Il est basé sur de nombreuses explorations cliniques, radiologiques, et biologiques. L'examen clinique complet doit répertorier toutes les atteintes ganglionnaires périphériques, mesurer la taille de la rate et du foie, identifier les signes généraux (fièvre au long court >38° C, sueurs nocturnes profuses mouillant le linge, amaigrissement récent de plus de 10% du poids du corps, prurit rebelle au traitement en absence d'affection dermatologique prurigineuse). Les examens radiologiques comprennent une radiographie thoracique de face, tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne avec au mieux une tomographie par émission de positrons (TEP) au 18 fluorodésoxyglucose couplée à la TDM qui permet de mieux classer 10 à 30% des patients classés par la TDM seule en augmentant le stade de la maladie au diagnostic⁽⁷⁾. Le bilan biologique doit

comporter un hémogramme, un frottis sanguin, une VS, un taux d'albumine, une électrophorèse des protéines, un bilan hépatique avec un taux de phosphatases alcalines, les sérologies VIH, VHB, VHC, un bilan rénal, un bilan de l'hémostase. La biopsie ostéo-médullaire (PBO) est nécessaire pour préciser un envahissement médullaire.

Évaluation pronostique :

Le traitement du lymphome de Hodgkin doit être adapté non seulement au stade anatomoclinique mais aussi aux facteurs pronostiques.

La classification clinique de Ann Arbor modifiée par Costwolds en 4 stades (localisés I et II, étendus III et IV) est toujours en vigueur⁽³⁾. Elle est la base du traitement passé et actuel du lymphome de Hodgkin.

Les facteurs pronostiques sont évalués par plusieurs classifications, celle de l'EORTC⁽⁴⁾ distingue pour les stades I et II sus diaphragmatiques 2 groupes : favorable et défavorable, la deuxième classification basée sur le plus grand nombre de patients et qui concerne tous les stades est la classification allemande du GHSG (German Hodgkin Lymphoma Study Group), qui stratifie l'ensemble des 3 stades cliniques selon 3 groupes pronostiques : précoce, intermédiaire et avancé⁽⁵⁾, cette classification en fait individualise le stade II B haut risque comportant soit une masse médiastinale volumineuse ($\geq 10\text{cm}$ ou rapport médiastino-thoracique : $\text{IMT} \geq 0,35$) et/ou une atteinte extra ganglionnaire et l'inclue dans les stades avancés au même titre que les stades étendus III et IV, ce qui influe sur l'orientation thérapeutique. Par contre l'utilisation du SPI (Score Pronostique International) dans les stades étendus III et IV⁽⁶⁾ pour déterminer des groupes de risque et une stratégie thérapeutique adaptée au risque, ne fait pas consensus.

Traitement du lymphome de Hodgkin

1. Lymphome de Hodgkin au stade localisé favorable : il est recommandé une chimiothérapie par trois cycles d'ABVD, suivie d'une radiothérapie de type IFRT (aires ganglionnaires initialement atteintes) à 30 Gy en cas de rémission complète⁽⁷⁾.

2. Lymphome de Hodgkin, stade localisé défavorable (selon classification GHSG) : il est recommandé d'utiliser 4 cycles d'ABVD associés à une radiothérapie IFRT à 30 Gy ou un schéma de 2 cycles de BEACOPP renforcé suivis de deux cycles d'ABVD en association à une radiothérapie IFRT à 30 Gy⁽⁸⁾.

3. Dans les stades avancés ou disséminés regroupant (GHSG) tous les stades II B haut risque et les stades III et IV), le schéma classique est l'ABVD 6 à 8 cycles⁽⁹⁾, l'autre schéma BEACOPP escaladé basé sur le concept de dose intensité développé par le GHSG comportant

8 cycles, a été actuellement réduit à 6 cycles permettant d'obtenir une survie globale (OS) comparable avec une diminution de la toxicité⁽¹⁰⁾. La place de la radiothérapie dans ses formes avancées, durant un certain temps non recommandée, est actuellement utilisée à la dose de 30 Gy lorsque persistent des masses résiduelles de plus de 1,5 cm à la TDM, car elle s'est révélée efficace pour prévenir le risque de rechute⁽¹¹⁾.

La TEP occupe une place importante dans le suivi de la réponse immédiate (après 2 cures) au traitement dans l'ensemble des études cliniques récentes. Elle apporte selon le résultat (négatif ou positif) une réponse indispensable à la poursuite du traitement en termes de désescalade ou d'escalade thérapeutique⁽¹²⁾.

Références :


1. A. Mohnereau, X. Troussard, M. Maynadie. Estimation nationale de l'incidence des cancers en France entre 1988 et 2012. Revue de l'Institut National du Cancer, Septembre 2013.
2. Abad M.T et al. Epidémiologie de la maladie de Hodgkin en Algérie. Première journée d'hématologie de Blida, 2006.
3. Lister. TA, Crowther. D, Sutcliffe SB et al. Report of a committee convened to discuss the evaluation and staging of patients with Hodgkin's disease: Costwolds meeting. J Clin Oncol 1989;7: 1630-6.
4. Tubiana. M, Henry Amar. M, Carde. P et al. Toward comprehensive management tailored to prognostic factors of patients with clinical stades I and II in Hodgkin's disease. The EORTC Lymphoma Group Controlled Clinical Trials: 1964-1987 Blood 1998;73: 47-56.
5. Sieber. M, Engert. A, Diehl. V. Treatment of Hodgkin's disease results and current concepts of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group Ann Oncol 2.000; 11 (SUPPL.1) 81-5.
6. Hasenclever D, Diehl V. A prognostic score for advanced Hodgkin's disease. International Prognostic Factors Project on Advanced Hodgkin's Disease. N Engl J Med 1998; 339 :1506-14.
7. Fermé. C, Eghbali. H, Meerwaldt. J H et al. Chemotherapy plus involved-field radiation in early – stage Hodgkin's disease N. Engl. J. Med 2007;357: 1916-27.
8. Von Treschow. B, Plutschow. A, Fuchs. M et al. Dose intensification in early unfavorable Hodgkin's lymphoma final analysis of the German Hodgkin's Study Group HD14 trial J. Clin Oncol 2012;30: 907.
9. Gordon. LI, Hong. F, Fisher. RI et al. Randomized phase III trial of ABVD versus Stanford V with or without radiation therapy in locally extensive and advanced. stage Hodgkin lymphoma: an intergroup study coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group. J. Clin Oncol 2013;31: 684-91.
10. Engert. A, Haverkamp. H, Kobe. C et al. Reduced intensity Chemotherapy and PET- guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD 15 trial): a randomized, open -label, phase 3 non-inferiority trial Lancet 2012;379: 1791-9.
11. Borchman. P, Haverkamp. H, Diehl. V et al. Eight cycles of escalated –dose BEACOPP compared with four cycles of escalated-dose BEACOPP followed by four cycles of base-line dose BEACOPP with or without radiotherapy in patients with advanced-stage hodgkin's lymphoma final analysis of the HD12 trial of the German. Hodgkin Study Group. J. Clin Oncol 2011;29: 4234-42.
12. Raemaekers. JM, André. MP, Federico. M et al: Omitting radiotherapy in early positron emission tomography- negative stage I/II Hodgkin lymphoma is associated with an increased risk of early relapse. Clinical results of the preplanned interim analysis of the randomized EORTC/LYSA/FIL HD trial J.Clin Oncol 2014;32: 1188-94.



Revlimid[®]
(lénalidomide) gélules



**Myélome
multiple[#]**



REVLIMID[®] est indiqué pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe

REVLIMID[®] est indiqué, en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur

REVLIMID[®] est indiqué dans d'autres indications thérapeutiques, pour une information complète, veuillez consulter les mentions légales du produit
Date de préparation: mars 2016 MENA-ALG-REV 16 002

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Revlimid (Lenalidomide) gélules. **2. COMPOSITION :** chaque gélule contient 5, 10, 15 ou 25 mg de lénalidomide. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Gélules portant l'inscription « REV 5 mg » ou « REV 10 mg » ou « REV 15 mg » ou « REV 25 mg ». **4. DONNÉES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques :** -Revlimid est indiqué pour le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les patients adultes non éligibles à une greffe. -Revlimid est indiqué, en association avec la dexaméthasone, pour le traitement du myélome multiple chez les patients adultes ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. -Revlimid est indiqué pour le traitement des patients présentant une anémie avec dépendance transfusionnelle due à un syndrome myélodysplasique à risque faible ou intermédiaire 1 associé à une anomalie cytogénétique de type délétion 5q isolée, lorsque les autres options thérapeutiques sont insuffisantes ou inappropriées. **4.2 Posologie et mode d'administration :** Le traitement par Revlimid doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux. Posologie: Myélome multiple non préalablement traité : 1) Lénalidomide administré en association avec la dexaméthasone jusqu'à la progression de la maladie chez les patients non éligibles à une greffe. Dose initiale recommandée: 25 mg de lénalidomide par voie orale en une prise/jour de J1 à J21 de chaque cycle de 28 jours. Dose recommandée de dexaméthasone : 40 mg en une prise par jour par voie orale J1, J8, J15, J22 de chaque cycle de 28 jours. Le traitement par le lénalidomide et la dexaméthasone peut être poursuivi jusqu'à la progression de la maladie ou une toxicité. La posologie est maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques, des analyses biologiques, de l'âge, de la fonction rénale et de la toxicité du traitement. 2) Lénalidomide en association avec le melphalan et la prednisone suivis d'une monothérapie d'entretien chez les patients non éligibles à une greffe. Dose initiale recommandée : 10 mg par jour de lénalidomide par voie orale de J1 à J21 de chaque cycle de 28 jours pendant 9 cycles au maximum, de 0,18 mg/kg de melphalan par voie orale de J1 à J4 de chaque cycle de 28 jours et de 2 mg/kg de prednisone par voie orale de J1 à J4 de chaque cycle de 28 jours. La posologie est maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques, des analyses biologiques, de l'âge et de la fonction rénale. 3) Myélome multiple chez les patients ayant reçu au moins un traitement antérieur : Dose initiale recommandée : 25 mg de lénalidomide par voie orale en une prise par jour de J1 à J21 de chaque cycle de 28 jours. Dose recommandée de dexaméthasone : 40 mg en une prise par jour par voie orale J1-J4, J9-J12, J17-J20 de chaque cycle de 28 jours pour les 4 premiers cycles de traitement, puis de 40 mg en une prise par jour J1 à J4 tous les 28 jours pour les cycles suivants. La posologie est ensuite maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques, des analyses biologiques, en tenant compte de la pathologie et du statut de la maladie du patient. 4) Syndromes myélodysplasiques : Dose initiale recommandée: 10 mg de lénalidomide par voie orale en une prise par jour J1 à J21 /cycle de 28 jours. La posologie est maintenue ou modifiée en fonction des résultats des examens cliniques, des analyses biologiques, de l'âge, de la fonction rénale et de la toxicité du traitement. Chez tous les patients : En cas de toxicités de grade 3 ou 4 jugées comme étant liées au lénalidomide, le traitement doit être interrompu et ne doit être repris à la dose immédiatement inférieure que lorsque la toxicité a atteint un grade ≤ 2 et selon l'appréciation du médecin. Il convient d'envisager d'interrompre ou d'arrêter définitivement le traitement par le lénalidomide en cas d'éruption cutanée de grade 2 ou 3. Le traitement par le

lénalidomide doit être suspendu en cas d'angioedème, d'éruption cutanée de grade 4, d'éruption exfoliative ou bulleuse ou de suspicion de nécrolyse épidermique toxique (TEN), syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou syndrome de Lyell, et ne doit pas être repris après la résolution de ces réactions. Populations particulières : Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Revlimid chez les enfants âgés de 2 à 17 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Population âgée : Une diminution de la fonction rénale étant plus fréquente chez les patients âgés, le choix de la posologie devra être fait avec précaution et il est recommandé de surveiller leur fonction rénale. Patients présentant une insuffisance rénale: Le lénalidomide est essentiellement excrété par les reins ; la tolérance du traitement peut être diminuée chez les patients présentant un degré élevé d'insuffisance rénale. Le choix de la posologie devra être fait avec précaution et il est recommandé que la fonction rénale soit surveillée. Les ajustements de posologie sont recommandés en début de traitement et pendant tout le traitement en cas d'insuffisance rénale modérée ou sévère ou en cas d'insuffisance rénale terminale. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients, Femmes enceintes, Femmes en âge de procréer, à moins que toutes les conditions requises par le programme de prévention de la grossesse soient remplies. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** Mise en garde relative à la grossesse : Le lénalidomide est structurellement proche du Thalidomide. Le thalidomide est un tératogène humain connu, provoquant des anomalies congénitales graves, potentiellement létales chez l'enfant à naître. Le lénalidomide induit chez les singes des malformations similaires à celles décrites avec le thalidomide. - Si le lénalidomide est pris pendant la grossesse, un effet tératogène du lénalidomide est attendu chez l'être humain. Les conditions du programme de prévention de la grossesse doivent être remplies par toutes les patientes, à moins de pouvoir affirmer avec certitude que la patiente est dans l'impossibilité de procréer. Infarctus du myocarde : Une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque connus (parmi lesquels un antécédent de thrombose). Evénements thrombo-emboliques artériels et veineux : L'utilisation concomitante du Lenalidomide et de la Dexaméthasone est associée à un risque accru de thrombo-embolie veineuse ou artérielle. Une surveillance étroite s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque connus. La décision de mettre en place des mesures prophylactiques antithrombotiques devra être prise au cas par cas. Neutropénie et thrombopénie : Incidence accrue de neutropénie de grade 4, de thrombopénie de grade 3 et 4. Les principales réactions de toxicité du lénalidomide pouvant limiter la dose utilisée sont la neutropénie et la thrombopénie. Cancers secondaires au traitement : une augmentation de l'incidence a été observée chez les patients sous Lenalidomide/Dexaméthasone (3,98 pour 100 années-patients par rapport aux témoins (1,38 pour 100 années-patients). Affections hépatiques : Une insuffisance hépatique a été rapportée, des cas d'insuffisance aiguë, d'hépatite toxique. Une hépatopathie virale préexistante, des enzymes hépatiques élevées préalablement au traitement peuvent constituer des facteurs de risque. **5.1 Propriétés pharmacodynamiques :** agent immunomodulateur. Durée de conservation : 3 ans. **6. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Celgene Europe Ltd, 1 Longwalk Road, Stockley Park, Uxbridge, UB11 1DB, Royaume Uni Pour de plus amples informations, se référer aux mentions légales complètes disponibles sur le stand ou à la demande. Pour toute déclaration de cas relevant de la pharmacovigilance, merci de contacter Celgene Drug Safety MEA: Telephone : +41 (0) 32 729 67 70 ; Fax : +41 (0) 32 729 68 02; E-mail : drugsafetymea@celgene.com