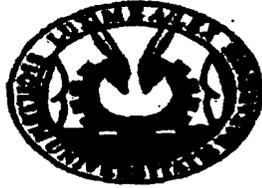


Université Cheikh Anta Diop de Dakar

Faculté de Médecine, de Pharmacie et d'Odonto-Stomatologie

2005-2006



Année Universitaire 2005-2006

Mémoire de Certificat d'Etudes Spéciales en Médecine Interne

**MALADIE DE HODGKIN ASSOCIEE A LA MALADIE DE CASTLEMAN
A PROPOS D'UNE OBSERVATION**

MEMOIRE DE CES DE MDECINE INTERNE

Soutenu publiquement le 27 Octobre 2005

Par

Docteur Fatou Samba Diago Ndiaye épouse Sène

Directeur de mémoire : Professeur Philippe Colombat

(Service Oncologie-Hématologie Tours-France)

Président du jury : Thérèse Moreira DIOP Professeur

**Membres du jury : Lamine DIAKHATE Professeur
Mamadou Mourtalla KA Professeur**

Directeur de Mémoire : Mamadou Mourtalla KA Professeur

PLAN

INTRODUCTION

PREMIERE PARTIE

LA MALADIE DE HODGKIN

I-INTRODUCTION

II-EPIDÉMIOLOGIE

III-DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

A-PHENOTYPE

B- GENOTYPE

C- ORIGINE

IV-PRESENTATION CLINIQUE

A-EXAMEN CLINIQUE

B- BILAN PARACLINIQUE

V-PRINCIPES THERAPEUTIQUES

A-CHEZ L'ADULTE

1- dans les formes localisées.

2- dans les formes avancées

3-traitement des formes résistantes à la chimiothérapie et des rechutes

B- CHEZ L'ENFANT

LA MALADIE DE CASTLEMAN

I-INTRODUCTION

II-EPIDEMIOLOGIE

III-CLINIQUE

A-CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

IV-DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

V-FORMES CLINIQUES

A- localisation cutanée de la MC

B-MC associé au VIH

C- MC et POEMS syndrome

VI-TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CASTELMAN

A- la résection chirurgicale

B- La radiothérapie

C-La chimiothérapie

D- Les Immuno- modulateurs

a- les stéroïdes

b- l'interféron

c- l'acide tout-trans-rétinoïque (ATRA)

d- les anticorps monoclonaux

-anti-IL-6

-rituximab

e-le traitement anti-rétroviral

VII-EVOLUTION ET PRONOSTIC

DEUXIEME PARTIE :

I--NOTRE OBSERVATION :

A- ANTECEDENTS

a- MEDICAUX

b- CHIRURGICAUX

c- MODE DE VIE

B-HISTOIRE DE LA MALADIE

C-EVOLUTION ET TRAITEMENT

II-DISCUSSION

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

La maladie de Hodgkin est un lymphome malin décrit depuis 1832 par Thomas Hodgkin comme étant une maladie des ganglions caractérisée par la présence des cellules de Reed Sternberg dont l'origine lymphoïde est admise mais d'étiologie encore inconnue (Fermé, 1997).

La maladie de Castleman est autrement appelée hyperplasie angiofolliculaire. Elle a été décrite récemment en 1956 comme étant une hyperplasie des follicules lymphoïdes avec ou sans formation de centre germinatif, associée à une prolifération capillaire, et hyperplasie endothéliale (Shahidi et al, 1995). Cette pathologie peut se présenter sous deux formes cliniques différentes :

- la forme multicentrique : individualisée par Leibetseder et Thurner en 1973 ;
- la tumeur unique : de siège classiquement médiastinal.

Nous rapportons l'observation d'un jeune patient chez qui le diagnostic de maladie de Hodgkin été posé en même temps que celui de maladie de Castleman devant l'apparition d'un tableau clinique évoquant certes une maladie de Hodgkin , mais dont les signes cliniques faisaient penser à une maladie systémique.

L'objectif de notre travail est d'étudier à partir des données de la littérature d'une part, la fréquence de cette association (maladie de Castleman – maladie de HODGKIN) et d'autre part de déterminer l'existence ou non de lien entre ces deux pathologies : La maladie de Hodgkin peut- elle être la cause ou une conséquence de la maladie de Castleman ?

PREMIERE PARTIE

LA MALADIE DE HODGKIN

I- INTRODUCTION

Décrite en 1832 par Thomas Hodgkin, la maladie de Hodgkin est une hémopathie maligne caractérisée par la présence des cellules de Reed Sternberg qui sont de grandes cellules à noyaux polylobés et multinucléolés chez des patients présentant une atteinte primitivement ganglionnaire .

II - ÉPIDÉMIOLOGIE

Le taux d'incidence de la maladie de Hodgkin en 2000, était estimé à de 2,4 pour 100.000 habitants par an en France. Une décroissance nette est observée par rapport à 1980 toujours en France, où ce taux était égal à 2,9 pour 100.000 habitants (Andon et al, 2003)

Le taux de mortalité est passé de 1/100.000 habitants en 1980 à 0,3/100.000 en 2000.

La maladie de HODGKIN est 1,5 à 2 fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme. Son incidence augmente à partir de la puberté avec un premier pic entre 20 et 30 ans puis un deuxième pic entre 70 et 80 ans (Andon et al, 2003). Plusieurs formes épidémiologiques ont été décrites (Fermé, 1997) :

- La forme observée dans les pays en voie de développement, plus fréquente chez les âges extrêmes : enfants et personnes âgées ;

- La forme observée dans les pays industrialisés dont l'incidence est élevée au cours des troisième et huitième décennies de la vie ;

Enfin, une forme intermédiaire plutôt observée dans les zones rurales des pays industrialisés.

La cause de la maladie de Hodgkin reste inconnue (Fermé, 1997 ; Gandhi, et al, 2004). Les études cytogénétiques et les enquêtes familiales n'ont pas permis de démontrer une origine génétique. Cependant un risque relatif d'incidence plus important chez les jumeaux homozygotes que chez les jumeaux dizygotes a été rapporté.

La survenue de plusieurs cas de la maladie de Hodgkin au sein d'un même groupe d'individus et certaines données épidémiologiques sont en faveur de l'hypothèse d'une origine infectieuse de la maladie.

L'implication possible du virus Epstein Barr (EBV) dans le développement de la maladie de Hodgkin repose sur plusieurs éléments (Gandhi, et al, 2004) :

- les études séro-épidémiologiques
- les études de biologie moléculaire : qui ont montré la localisation intracellulaire du génome viral, la présence de l'EBV étant démontrée dans 30 à 50 % des cas de maladie de Hodgkin. Il s'agit plus d'une MDH à cellularité mixte que sclero-nodulaire.

Deux pics sont observés : avant l'âge de 10ans et après 45ans. Le pronostic est sévère au-delà de 45 ans.

Par ailleurs, la preuve de la clonalité des cellules infectées, le taux de détection de l'EBV, varient avec : le type histologique (cellularité mixte : 50 à 75%), l'âge des patients, l'existence de déficit immunitaire (ex : SIDA : près de 100%), les régions du monde.

Les observations épidémiologiques suggèrent que l'EBV ne serait pas l'agent causal direct de la maladie et pourrait jouer un rôle dans environ 1/3 des cas, en particulier chez les enfants et les adultes âgés de plus de 50 ans.

Les cas de maladie de Hodgkin survenant chez les sujets porteurs du Virus de l'immunodéficience humaine (VIH) n'ont pas apporté de preuve formelle d'un rôle étiologique direct du VIH, mais suggèrent que les personnes infectées par le virus présenteraient un risque accru de développement de la maladie de Hodgkin.

Le rôle des facteurs environnementaux tels qu'un niveau socio économique élevé, une fratrie peu nombreuse, ont été corrélés à la survenue des formes juvéniles de la maladie (Andon et al, 2003 ; Fermé, 1997). La maladie de Hodgkin pourrait représenter la réponse finale d'un processus multi-étapes impliquant un ou plusieurs virus, des facteurs environnementaux et peut être certains facteurs génétiques.

III - DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de cellules de Reed Sternberg (CRS) ou de variantes cytologiques au sein d'un environnement cellulaire particulier après ponction ganglionnaire. La CRS typique permet le diagnostic de la maladie de Hodgkin (MdH), cependant l'examen histologique est indispensable pour préciser le sous-type histologique.

L'immunohistochimie est, dans certains cas indispensable pour confirmer le diagnostic, en particulier dans les formes à prédominance lymphocytaire et certaines formes avec déplétion lymphoïde, riches en cellules tumorales, pour les distinguer des lymphomes anaplasiques à grandes cellules.

A-La cellules de Reed Sternberg (CRS)

La CRS est caractéristique par sa grande taille, 25 à 50 μm de diamètre, son noyau clair monlobé, parfois bilobé ou polylobé, avec de volumineux nucléoles et un cytoplasme abondant, plus ou moins coloré. Il existe plusieurs variantes :

- la cellule lacunaire à cytoplasme rétracté ;
- les cellules de Hodgkin précurseurs de CRS dont l'aspect est proche des grands immunoblastes ;
- les cellules tumorales géantes ou anaplasiques.

1- Phenotype

Les cellules de Reed Sternberg sont des cellules activées qui expriment un grand nombre d'antigènes non spécifiques, mais dont certains sont utiles au diagnostic. L'antigène Ki-1 (CD 30) est plus connu et est souvent associé à d'autres antigènes

d'activation tels que le récepteur à l'interleukine (CD 25), le récepteur de la transferrine (CD 71).

Les CRS possèdent également la molécule CD 15/ leu- M1 (positivité dans 80% des cas), la molécule CD 40 ainsi que les antigènes HLA de classe II.

Certains antigènes rarement exprimés, ont surtout un intérêt diagnostique : c'est le cas de l'antigène épithélial membranaire (EMA).

L'antigène commun leucocytaire (CD 45) le plus souvent n'est pas exprimé par la CRS alors que les cellules lymphoïdes environnantes sont fortement positives.

Les CRS expriment également des oncogènes. L'expression de BCL-2 est détecté dans environ la moitié des cas de MDH mais ne semble pas corrélée à la présence de la translocation t (14,18).

D'autres gènes associés à l'apoptose sont exprimés par la CRS. L'expression de P-53 ne paraît pas corrélée à une agressivité clinique plus importante, les CRS expriment des cytokines et des facteurs de croissance des cellules hématopoïétiques (G-CSF, GM-CSF, M-CSF) leur rôle pathogénique est désormais mieux connu. Ainsi, les interleukines (Il-1, Il-2, Il-5, Il-6, Il-9) peuvent expliquer en partie la lymphocytose et l'éosinophilie ; le tumor nécrosis factor (TNF) est impliqué dans l'amaigrissement, le TGF (Transforming growth factor) intervient dans la constitution de la fibrose des formes scléro - nodulaires

2- Génotype

Les anomalies rapportées sont des hyperploïdies, les trisomies 5, 9, 15 et les anomalies de structure. La translocation t (14,18) (q32, q21) caractéristique des lymphomes folliculaires, a été rapportée dans une faible proportion de cas de MdH. Cependant son siège sur les CRS n'a pas été démontré et sa présence n'est pas corrélée à une surexpression du gène BCL-2

3- Origine

La cellule transformée à l'origine de la CRS n'a pas été identifiée. Cependant de nombreux arguments convergent en faveur d'une origine lymphoïde.

B - Histologie

Elle définit quatre sous-types histologiques classiques.

- Les formes à prédominance lymphocytaire (type 1) représentent moins de 10% des MdH, touchent plutôt les sujets jeunes, souvent localisées, et de meilleur pronostic.

Elles comportent deux formes : diffuse et nodulaire.

- La forme diffuse est constituée de petits lymphocytes ronds, en majorité de type T, elle peut être difficile à distinguer sur les seules données morphologiques d'un lymphome non hodgkinien à petits lymphocytes B ou d'un lymphome T de Lennert. La forme nodulaire, appelée paragranoïde nodulaire par Poppema est désormais considérée comme un lymphome malin B de bas grade de malignité, et correspond à une entité morphologique, immunohistochimique (CD20+, CD30-, CD15-, EMA+) et clinique bien définie.

- La forme scléro-nodulaire (type 2) est caractérisée par la présence de cellules lacunaires, l'aspect nodulaire du parenchyme ganglionnaire, la formation d'une fibrose annulaire puis en bandes épaisses, l'épaississement fibreux de la capsule. Cette forme représente jusqu'à 60% des cas, atteint plus souvent les adolescents et les adultes jeunes et envahit préférentiellement les ganglions médiastinaux et cervicaux. Un grade histo-pronostique basé sur le nombre de cellules tumorales et l'importance de la déplétion lymphoïde a été proposé pour distinguer un grade I de bon pronostic (65% des cas) et un grade II de mauvais pronostic (35% des cas).

- La forme à cellularité mixte (type 3) est habituellement de diagnostic aisé, les CRS sont nombreuses et le granuloïde réactionnel abondant.

- La forme avec déplétion lymphoïde (type 4), classiquement décrite comme riche en cellules de Sternberg est rare ; son existence lors du diagnostic initial est actuellement reconsidérée. L'aspect fibrohistiocytaire s'observe plutôt au cours d'une MdH traitée ; la

variété Hodgkin-sarcome ou MdH riche en cellules tumorales est actuellement interprétée comme un lymphome malin de type anaplasique à grandes cellules.

La nouvelle classification anatomopathologique des lymphomes : REAL (Revised European American Lymphoma), individualise la forme à prédominance lymphocytaire nodulaire (paragranulome) comme une entité (lymphome malin B folliculaire de bas grade) , et distingue la sclérose nodulaire , la cellularité mixte , la déplétion lymphocytaire et une MdH de type classique riche en lymphocytes (distincte du type à prédominance lymphocytaire), cette dernière étant considérée comme une entité provisoire.

IV- PRESENTATION CLINIQUE

Il s'agit d'un patient qui peut présenter depuis quelques temps :

→ Des signes généraux à type de :

- Fièvre ;
- Sueurs nocturnes ;
- Sensation de fatigue générale

→ L'apparition d'un ou de plusieurs ganglions cervicaux pouvant être douloureux, douleur déclenchée par l'ingestion d'alcool.

→ La maladie peut également se révéler par des signes trompeurs telle qu'une compression médullaire, un prurit, une hépatomégalie, une splénomégalie, une dyspnée, un syndrome cave supérieur.

→ Plus rarement le diagnostic est évoqué lors d'un bilan systématique radiographique devant l'existence d'une masse médiastinale antérieure

A-EXAMEN CLINIQUE

L'examen clinique mettra en évidence les localisations de la maladie : il s'agit :

- d'adénopathies fermes pouvant être volumineuses, élastiques sans péri-adénite non douloureuses, devenant confluentes formant de grosses masses tumorales. Les principales aires ganglionnaires concernées sont : la région cervicale, les creux axillaires, le médiastin antérieur, la région lombo-aortique ;
- l'atteinte médiastinale peut entraîner un syndrome cave supérieur ;
- l'extension peut se faire vers la plèvre, le péricarde, les poumons, la paroi thoracique.

B- BILAN PARACLINIQUE

L'hémogramme est souvent normal, mais il est possible d'avoir une hyperleucocyte, une anémie, une hyperplaquettose, une éosinophile ou une lymphopénie .

Il faut rechercher un éventuel syndrome inflammatoire avec :

- une vitesse de sédimentation accélérée ;
- une hyperleucocytose ;
- une C-réactive protéine augmentée ;
- une hyperfibrinémie ;
- une alpha 2 globulinémie augmentée ;
- un fer sérique diminué.

Le dosage des LDH dont l'augmentation est le témoin d'une évolutivité.

L'augmentation des phosphatases alcalines oriente vers une atteinte hépatique.

Microbiologie : à la recherche d'une infection par les virus de l'hépatite B ou C, l'EBV, le HIV et l'Herpès (HHV-8).

Aspects cytologiques et immunohistochimiques (voir diagnostic histologique).

Anatomie - pathologie (voir diagnostic histologique).

L'imagerie montre :

- l'exploration du thorax et de l'abdomen par la radiographie thoracique standard et la tomодensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne sont indispensables quelle que soit la présentation clinique initiale ;

- la radio pulmonaire met en évidence un comblement de l'espace clair retrocardiaque en rapport avec l'existence d'ADP médiastinale, on calculera l'Index-Cardio-Thoracique (ICT) qui est le rapport entre le plus grand diamètre de la tumeur médiastinale et le diamètre thoracique mesuré en D6 ; cet ICT est un véritable facteur thérapeutique et donc pronostic dans la prise en charge de la MDH ;

- l'échographie cervicale nous permettra de mesurer les ADP de l'étage cervical ;

- l'échographie abdominale peut être utile notamment pour un suivi rapproché ou en cas de lésions nodulaires hépatiques ; sa sensibilité est cependant inférieure à celle du scanner pour les ADP abdominales; et en plus l'échographie ne dispense pas du scanner ;

- le Scanner thoraco- abdomino pelvien ;

- depuis quelques années, la tomographie par émission de positons au fluoro- desoxy- glucose marqué au fluor 18 (TEP- FDG ou TEP scanner) constitue la véritable révolution dans le diagnostic et surtout dans le suivi de la maladie de Hodgkin.

Il faut rechercher un envahissement médullaire non pas seulement par le myélogramme mais aussi par la Biopsie ostéo-medullaire.

C-BILAN D'EXTENSION

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

Ce bilan sera cliniquement apprécié à la recherche des signes généraux d'évolutivité : fièvre ; sueurs nocturnes, amaigrissement qui sont des indicateurs de l'évolutivité de la maladie.

L'examen clinique précise les zones ganglionnaires atteintes, la taille du foie et de la rate. Ce bilan d'extension clinique, une fois réalisé va permettre de donner une classification de la maladie ; réalisée selon Ann Arbor en 1971, cette classification prend en compte de :

- l'extension de la maladie ;
- les signes généraux ;
- l'éventuelle extension aux organes de voisinage ;
- l'extension est classée en quatre stades selon Ann arbor.

a- Classification de Ann Arbor

STADE I : atteinte d'une seule région ganglionnaire ou d'une seule structure lymphocytaire (rate, thymus, anneau de Waldeyer).

STADE II : atteinte de deux ou plusieurs régions ganglionnaires situés du même côté du diaphragme. Le médiastin supérieur moyen et inférieur est considéré comme une seule région mais les hiles pulmonaires sont considérés indépendamment du médiastin.

STADE III : atteinte du ganglion ou des structures lymphocytaires de part et d'autre du diaphragme. Ce stade est subdivisé en stade III1 (atteinte sous diaphragmatique limitée à la rate aux ganglions du hile splénique, coeliaque ou du tronc porte) et en stade III2 (atteinte des ganglions latéro aortiques, iliaques mésentériques aortiques), s'associant ou non à l'envahissement des structures du stade III 1.

STADE IV : Atteinte d'un viscère (non lié à une atteinte ganglionnaire) ou de plusieurs viscères. Il existe des éléments complémentaires à cette classification.

→ A : absence de d'évolutivité (fièvre)

B : Présences des signes généraux cliniques d'évolutivité

E : envahissement d'un seul viscère par contiguïté à une atteinte ganglionnaire

X : volumineuse masse ganglionnaire tumorale définie par :

une masse ganglion supérieure à 10 cm

une masse médiastinale de diamètre égal ou supérieur au 1/3 du diamètre transverse thoracique au niveau du disque intervertébrale D5 – D6 sur un cliché thoracique debout de face.

b- Classification de Costwolds

Elle repose sur des modifications de la classification d'Ann Harbor de 1971. La Classification en stades de la maladie de hodgkin repose sur les éléments complémentaires qui tiennent compte de l'existence des signes généraux et du volume tumoral, pour déterminer les sous - groupes thérapeutiques.

STADE I : atteinte d'un seul groupe ganglionnaire

STADE II : atteinte de 2 ou plusieurs groupes ganglionnaires d'un seul diaphragme
(le médiastin représente un seul territoire, les ganglions sont comptés des 2 côtés)

STADE III : atteinte ganglionnaire des 2 côtés du diaphragme

1 : avec ou sans atteinte des ganglions du hile splénique, coeliaque

2 : avec atteinte des ganglions latéro- aortiques, iliaques, mésentériques

STADE IV : atteinte d'un ou plusieurs viscères, distincte d'une localisation contiguë

- A Absence des signes généraux
- B Présence de fièvre, sueurs ou amaigrissement
- X Tumeur volumineuse

Elargissement médiastinal supérieure à un tiers du diamètre

(Niveau disque intervertébral D5 – D6)

masse ganglionnaire supérieure à 10 cm

- E Atteinte d'un seul viscère contigu ou à proximité d un territoire atteint

Cette classification tient également compte du :

- Stade clinique (SC)
- Stade pathologique après laparotomie exploratrice (SP)

La classification de Cotswolds intègre la présence d'une masse ganglionnaire abdominale supérieure ou égale à 10 cm, ou d'un gros médiastin défini par rapport médiastin thorax (M/T) supérieure à un tiers. Enfin, on distingue au sein des stades II limités, avec atteinte ganglionnaire splénique, coeliaque, portale, témoignant de l'extension splénique et lombo-aortique d'une maladie à point de départ diaphragmatique, plus rarement de l'extension au territoire sus-claviculaire sous-diaphragmatique ; et les stades étendus, définis par l'atteinte de lymphoïdes sus et sous diaphragmatiques.

V – PRINCIPES THERAPEUTIQUES

Les progrès réalisés durant les 30 dernières années dans le traitement de la MDH ont été spectaculaires. La mortalité induite par la MDH est passée aux Etats-Unis de 1,8/100.000 habitants en 1950 à 0,47 en 1994 avec une survie à 5ans à 81%, tout ceci est bien entendu dû aux progrès réalisés dans le domaine de la prise en charge thérapeutique de la MDH. Cette prise en charge va tenir compte de plusieurs paramètres dont l'âge du patient, le stade Ann Arbor, l'importance de la masse tumorale. Ces éléments vont nous permettre de classer la maladie en stade I, II, III, IV associés aux suffixe A,B, ou X selon la présence, l'absence des signes généraux et la taille de la tumeur.

Le traitement repose sur une association de chimiothérapie et de radiothérapie des aires envahies, le type de chimiothérapie dépendant, comme nous venons de le voir de

l'âge du patient, du stade clinique, de la présence ou non des facteurs de mauvais pronostic (tels que l'existence ou non des signes généraux, d'une anémie, d'une lymphopénie) et de la masse tumorale.

A- Chez l'Adulte

La chimiothérapie standard actuellement reconnue est l'ABVD (Adriamycine, Bléomycine, Vinblastine, Déticène), la chimiothérapie de type MOPP (Caryolysine, Oncovin, Procarbazine, prednisone) étant actuellement abandonnée de par les risques carcinogènes à long terme.

1-Dans les stades localisés

Elle associe 1 à 3 cures de chimiothérapie. En absence de forte masse tumorale, et en cas de bonne réponse à la chimiothérapie, elle sera suivie d'une irradiation des aires ganglionnaires initialement envahies.

En cas de réponse insuffisance, une chimiothérapie plus agressive de rattrapage est nécessaire.

2-ans les stades avancés

Dans les formes sans forte masse tumorale, le traitement associe, selon les protocoles 4 à 8 cures de chimiothérapie avec ou sans irradiation des aires ganglionnaires envahies selon le nombre de cures.

Dans les formes à forte masse tumorale avec critères de mauvais pronostic, il apparaît nécessaire d'intensifier la chimiothérapie conventionnelle.

Des protocoles plus agressifs que l'ABVD ont été ou sont en cours d'évaluation : le BEACOPP des protocoles allemands, le VABEM du GOELAMS, avec des résultats supérieurs à l'ABVD.

La place du PET-scanner dans l'évaluation précoce de la réponse au traitement reste encore à déterminer précisément.

3-Traitement des formes résistantes à la chimiothérapie initiale et des rechutes

Quelle que soit la chimiothérapie initiale utilisée, un faible pourcentage de patients ne répondra pas à celle-ci. Dans d'autres cas, on peut observer une réévolution en fin de chimiothérapie ou en cours de radiothérapie.

Pour les patients en rechute, le pronostic est lié à la précocité de la rechute, à son caractère localisé ou disséminé, au fait qu'elle survienne après chimiothérapie ou dans un territoire déjà irradié.

Dans tous les cas (chimiorésistance précoce, rechute précoce), il s'agit de forme de mauvais pronostic nécessitant la mise en route d'une chimiothérapie de rattrapage pour obtenir une bonne réponse thérapeutique associée à une autogreffe de cellules souches hématopoïétiques.

Des protocoles plus expérimentaux associant une double autogreffe ou une autogreffe et une allogreffe à conditionnement atténué, sont en cours d'évaluation en particulier dans les formes de plus mauvais pronostic.

B- Chez l'enfant

L'objectif est de diminuer au maximum la toxicité à la fois de la chimiothérapie en utilisant des drogues au risque carcinogène minimal (exemple : VBVP associant Vinblastine, Bléomycine et VP16) et des doses de radiothérapie les plus faibles possible pour diminuer les conséquences sur la croissance et le risque de cardiopathie. Les doses utilisées en cas de réponse supérieure à 70%, sont alors de 20 grays.

Les résultats chez l'enfant sont excellents (Connors,2003 ; Lascar et al,2004) :

- dans les formes localisées, la survie globale à 5 ans est de 97,5% et la survie sans récurrence de 91% ;
- dans les stades III, la survie à 5 ans est de 95% et la survie sans récurrence de 86 % ;
- dans les stades IV, la médiane de survie est estimée à 30 mois.

LA MALADIE DE CASTLEMAN

I- INTRODUCTION

La maladie de Castelman (MC) est caractérisée par une hyperplasie angiolymphoïde. Sa dénomination histologique est variable : hyperplasie lymphoïde angio-folliculaire, hyperplasie ganglionnaire géante, et moins fréquemment Hématome lymphoïde bénin (Shahidi et al 1995).

La MC dont l'observation princeps date de 1956, a été initialement décrite comme une masse médiastinale unique, de taille variable, le plus souvent clivable (Castleman et al, 1956). La même lésion fut ultérieurement retrouvée dans l'abdomen et en d'autres sites, mais de façon plus rare. Sa forme localisée est de bon pronostic. A l'inverse la forme multifocale est plus agressive. Deux types histologiques ont été identifiés, en 1972, par Keller : la forme hyaline- vasculaire de loin la plus fréquente et la forme plasmocytaire plus rare (Shahidi et al 1995).

II- EPIDEMIOLOGIE

L'incidence de la maladie de Castleman est identique dans les deux sexes. Tous les patients chez qui, le diagnostic de la maladie de Castleman a été posé, ont présenté dans la forme localisée un tableau clinique bénin. L'exérèse chirurgicale complète de la masse avait conduit à une disparition complète des signes cliniques présents au diagnostic avec rarement des récurrences locales. Quatre vingt pour cent des maladies de Castleman sont vasculo- hyalines et 20% sont plasmocytaires. Rarement il a été décrit dans la littérature une forme mixte de la maladie de Castleman (Corey Casper 2005 ; Shahidi et al 1995).

La plupart des patients présentant une forme localisée de la MC donc cellulaire plasmocytaire, sont des enfants et des adultes jeunes, et présentent des localisations abdominales ou médiastinales.

Sur le plan biologique, ces patients présentaient soit une anémie, une hypoalbuminémie et/ou, une hypergammaglobulinémie et une élévation de la vitesse de sédimentation.

Le premier cas de la MC multicentrique a été rapporté bien des années plus tard (Keller et al, 1972 ; Gaba et al, 1978).

La plupart des patients présentant une forme multicentrique de la MC qui ont été rapportés dans la littérature, présentaient une forme cellulaire plasmocytaire, cependant les formes vasculo-hyalines et mixtes étaient rarement rapportées. La forme multicentrique cellulaire plasmocytaire est histologiquement la même que la forme localisée plasmocytaire typique. Cependant, les tableaux cliniques sont différents contrairement à la forme localisée, la MC multicentrique est une maladie systémique avec une prolifération ganglionnaire. L'évolution est marquée par l'apparition d'un tableau clinique sévère et de mauvais pronostic associé à des complications infectieuses et à un risque de survenue de tumeurs malignes comme le sarcome de Kaposi ou la maladie de Hodgkin (Vasef et al, 1992). La MC a aussi été décrite en association avec le virus de l'immunodéficience humaine.

III - CLINIQUE

A- CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

Il s'agit d'un patient qui présente :

- des adénopathies de localisation : axillaire, sus claviculaire, cervicale, rétropéritonéale ou médiastinale ;
- une altération de l'état général : avec asthénie, anorexie, amaigrissement ;
- des signes généraux à type de fièvre, sueurs nocturnes ;
- une pâleur des muqueuses en rapport avec une anémie

Un syndrome cave supérieur avec œdème en pèlerine en rapport avec une compression médiastinale.

Le bilan paraclinique recherchera :

- Hémogramme : anémie inflammatoire, thrombopénie, leucopénie ;

- vitesse de sédimentation accélérée ,
- biochimie : hypo albuminémie, hypergammaglobulinémie ;
- augmentation de l'interleukine 6 (IL-6), protéinurie, élévation de la créatinine
- échographie : formations homogènes de faible densité ;
- le scanner thoraco-abdomino- pelvien : masse solide prenant le contraste surtout dans sa forme hyaline vasculaire ;
- l'angiographie témoigne de l'existence d'une tumeur hypervascularisée avec des vaisseaux anormaux un blush dense et homogène typique dans la forme hyaline.

B-DIAGNOSTIC HISTOLOGIQUE

Il existe deux types histologiques :

- la forme hyaline vasculaire la plus fréquente (90% des cas) se caractérisant sur le plan histopathologique par une hyperplasie lymphoïde folliculaire avec disposition concentrique en bulbe d'oignon de lymphocytes matures centrés sur un ou plusieurs vaisseaux à paroi épaissie hyaline (voir schéma) . Elle touche plus particulièrement une population d'adulte jeune d'âge moyen 20ans ;

- la forme plasmocytaire plus rare (10% des cas) caractérisée par un stroma folliculaire peu vascularisé, siège d'une hyperplasie folliculaire plasmocytaire diffuse (voir schéma). Dans 10% des cas, elle est localisée et atteint alors préférentiellement le sujet jeune.

L'immunomarquage peut mettre en évidence des anticorps anti-HHV-8 avec des taux très élevés d'Interleukine-6 (IL-6) chez les patients présentant une maladie de Castleman multicentrique et de surcroît infectés par le VIH (Oksenhendler et al, 2000).

Cet examen peut également mettre en évidence la présence d'anticorps anti-LMP-1

V-FORMES CLINIQUES

A- Localisations cutanées de la MC

Elle a été décrite depuis longtemps par différents auteurs (Grossin et al, 1985 ; Lemon et al, 1997). Elle peut se manifester sous la forme d'une pseudo tumeur sous-cutanée, d'un pemphigus ou d'un lichen plan pemphigoïde, ou pemphigus paranéoplasique avec atteinte muqueuse, ulcération membranaire et desquamation cutanée pouvant être papulo-squameuse et/ou nécrotique.

B- MC associée au VIH

Il s'agit de la forme multicentrique de la MC qui est le plus souvent observé chez un patient immunodéprimé au VIH.

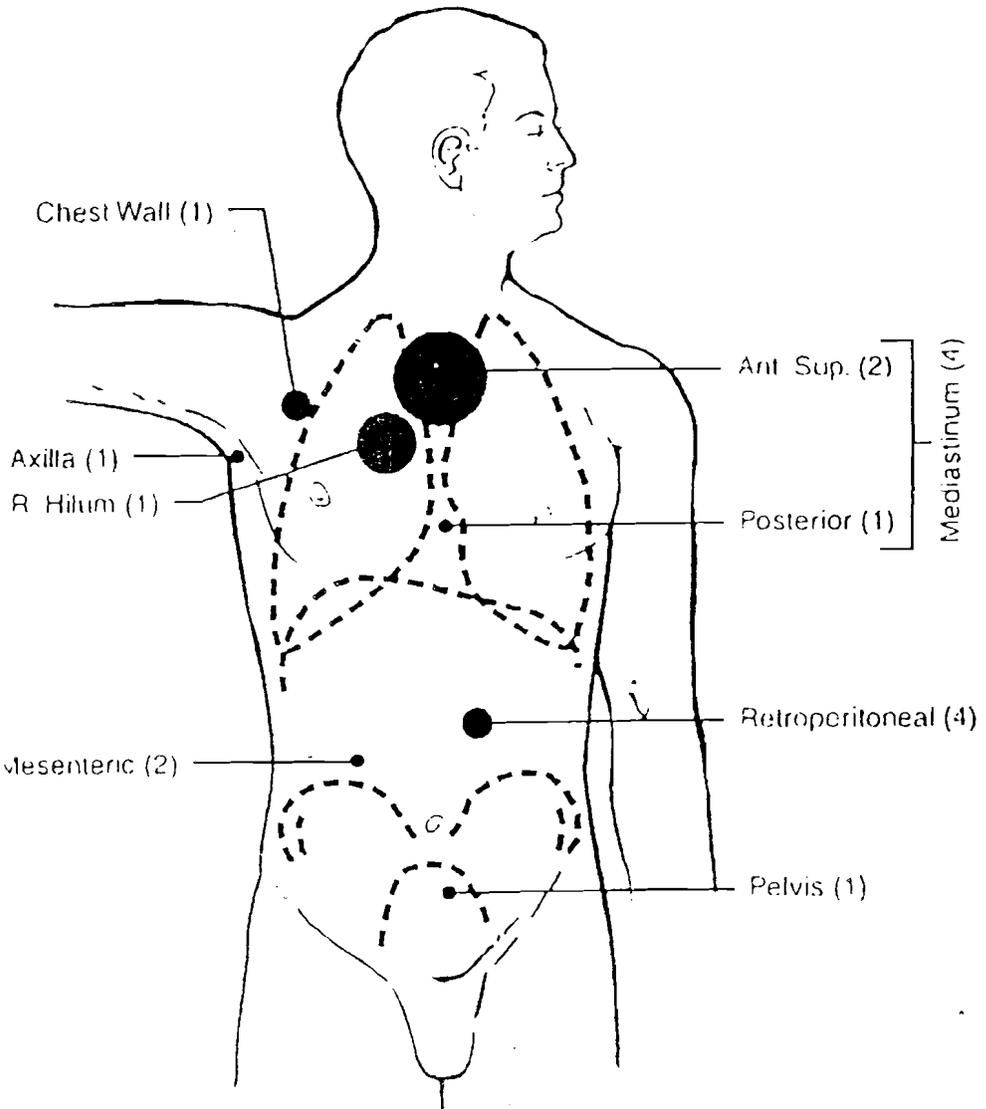
Il a été noté une forte prévalence de l'association avec le sarcome de Kaposi.

C- MC et POEMS syndrome

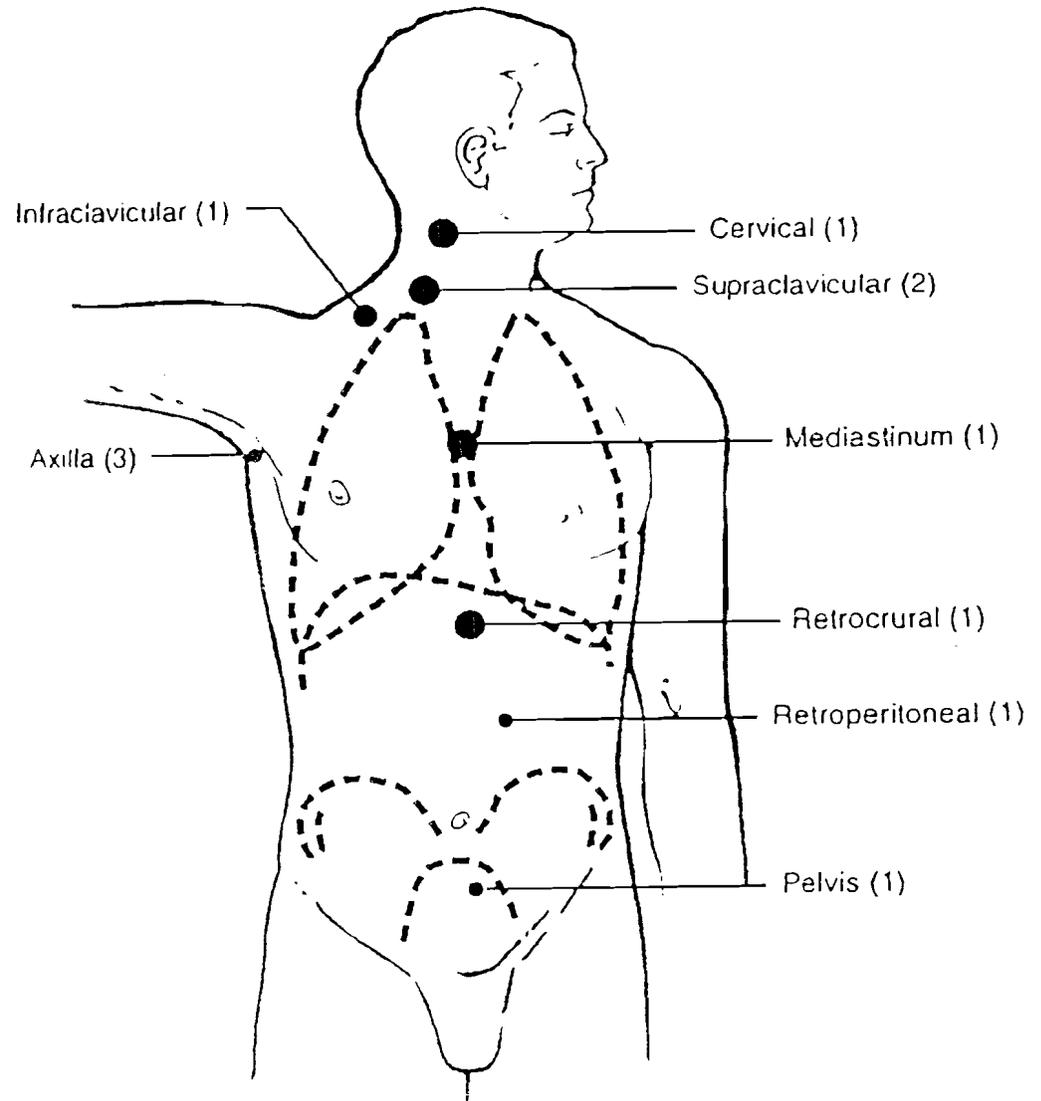
Il s'agit d'une affection multisystémique associant poly neuropathie, organomégalie, gammopathie monoclonale et manifestations cutanées (Rose et al, 1997). Il existe une prolifération plasmocytaire dans les ganglions lymphatiques.

Il est mis en évidence une hyperplasie angiofolliculaire ressemblant, dans la plupart des cas, à la description anatomopathologique de la maladie de Castleman dans sa forme plasmocytaire

Unicentric



Multicentric



VI-TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CASTELMAN

Le traitement de la MC repose sur :

A-La résection chirurgicale

Elle est réservée à la forme localisée de la MC. Il est rarement indiqué de faire une exérèse chirurgicale dans la MC multicentrique du fait de l'atteinte disséminée de la maladie. Dans la forme localisée, l'exérèse chirurgicale de la masse entraîne une normalisation des constantes biologiques (CRP, IL6, syndrome inflammatoire non spécifique) et une amélioration du tableau clinique (Bowne et al, 1999 ; Iyoda et al, 2000 ; Chronowski et al, 2001).

B-La radiothérapie

Dans une étude de Chronowski en 2001 à propos de 18 cas de MC traitées par radiothérapie, 13 patients soit 72% ont obtenu une réponse partielle ou complète. Cependant, 3 patients parmi les 13 répondeurs (soit 23%) présentaient une MC multicentrique. La réponse chez ces 3 patients est attribuée à la chimiothérapie associée à la corticothérapie qu'ils auraient reçu.

C-La chimiothérapie

C'est une chimiothérapie cytoréductrice. La plupart des études dans la littérature rapporte l'efficacité dans les formes multicentriques de la MC de type CHCP (Cyclophosphamide, Doxorubicine, Oncovin et Prednisone) ou CHVD (Cyclophosphamide Hydrocortisone Vincristine et Dexamethasone).

Certains auteurs associent cyclophosphamide, vincristine procarbazine et prédnisone. Cependant ce protocole semble donner de moins bons résultats que les précédents d'après une étude réalisée par Peterson et collaborateurs en 1999.

Au total : la chimiothérapie, tout comme la physiopathologie de la maladie de Castleman ne semble être une donnée bien étudiée. Des études à grande échelle sur un grand nombre de patients devraient être faites pour aboutir à des protocoles bien définis.

D-Les immuno- modulateurs

a- Les stéroïdes

Leur utilisation dans la MC multicentrique semble être efficace. Cependant il n'existe pas d'essais cliniques randomisés pour affirmer cette efficacité (Corey Casper, 2005).

b- L'interféron

Son action associe à la fois une action immuno régulatrice et des propriétés anti-rétrovirales justifiant leur utilisation dans la MC chez le sujet immunodéprimé au VIH ou au virus herpès simplex.

Des cas de rémission complète chez des patients porteurs d'infection HSV-8 atteints de MC, après des doses de 5 millions d'unités, 3 fois par semaine ont été rapportés dans la littérature (Kumari et al, 2000).

Un cas de MDH, HIV négatif traité par l'Interferon 3 à 5 M 3 fois par semaine pendant un an avait été rapporté dans la littérature. Une rémission complète avait été noté durant 4 ans chez ce patient (Andres et al, 2000).

c- L'acide Tout - trans - retinoïque (ATRA)

Connu pour ses effets anti-prolifératifs et pouvant entraîner une décroissance du taux de l'Il 6 (Zancaï et al, en 2004). Ces deux propriétés pourraient être bénéfiques dans le traitement de la MC.

d- Les anticorps monoclonaux.

- l'anti-Il6 : ayant une action positive sur l'inflammation et les manifestations cliniques présentées par le patient ;

- le Rituximab : la zone du manteau des cellules plasmocytaires de certains patients présentant une MC et porteur du virus HSV-8 est reconnue par sa capacité d'exprimer le marqueur CD 20 sur la surface des cellules (Hall et al, 2003 ; Dupin et Al, 2000 ; Gholam et Al, 2003).

e-Le traitement anti-rétroviral.

Certains anti-rétroviraux tels que le Ganciclovir, le Foscarnet ou le Cidofovir ont été utilisés chez des patients présentant une MC avec une sérologie HSV-8 positive.

VII - EVOLUTION ET PRONOSTIC

Dans la forme localisée, la maladie de Castleman est de bon pronostic. Après excision de la tumeur, il existe une disparition des signes cliniques et une normalisation des constantes biologiques (vitesse de sédimentation, anémie, gammaglobulinémie et IL-6).

Dans la forme multicentrique, l'évolution de la maladie est marquée par la possibilité

de récurrence après traitement par chimiothérapie ; les deux formes histologiques décrites ne sont-elles que deux formes évolutives d'une même maladie ou à l'inverse, la maladie de Castleman est-elle nosologiquement hétérogène ?

En faveur de la première hypothèse, il a été décrit des formes mixtes suggérant donc une évolution d'une forme à une autre. Mais en faveur de la seconde hypothèse les caractères cliniques évolutifs et histologiques opposés, évoquent deux affections différentes dont la cause reste dans tous les cas, inconnue.

D'apparition d'un nouveau cancer (Lymphome malin non Hodgkinien, lymphome de Hodgkin, sarcome de Kaposi...)

Globalement la survie à 5 ans est estimée à 80 % dans les formes localisées, alors qu'elle est moins bonne dans la forme multicentrique (autour de 30 %).

DEUXIEME PARTIE

I- NOTRE OBSERVATION

Monsieur PL âgé de 24 ans demeurant a Châteaudun, est hospitalisé au Centre Hospitalier de Châteaudun puis en médecine C au CHRU de Bretonneau à Tours pour prise en charge d'un syndrome fébrile chronique évoluant depuis Octobre 2003 avec un accès fébrile à 40° sans frissons dans un tableau d'altération de l'état général.

I-1 Antécédents

a- Médicaux

- ❖ Oreillons dans l'enfance ;
- ❖ Blessure à la paupière avec section du canal lacrymal par morsure de chien en 1994 ;
- ❖ Asthme dans la petite enfance.

b- Chirurgicaux

Appendicectomie en 1984

c- Mode de vie

Il est chauffeur et vit avec ses parents

I-2. Histoire de la maladie

Le début remonterait au début du mois d'octobre 2003 marqué par la survenue d'un syndrome infectieux fébrile avec des pics vespéraux à 40°C sans frissons, le tout évoluant dans un tableau d'altération de l'état général avec

présence d'adénopathies axillaires. Le patient consulte au centre hospitalo-universitaire de Châteaudun ou un bilan biologique est effectué et montre un syndrome inflammatoire non spécifique et le malade est mis sous antibiotiques mais sans résultat.

En février 2004, le malade est hospitalisé dans le service de médecine C au CHRU de Bretonneau à Tours dans un tableau d'altération de l'état général avec cachexie malgré une polyphagie. L'examen clinique retrouve une adénopathie axillaire gauche de 3cm de diamètre une adénopathie sus claviculaire gauche de 2 cm de diamètre, une splénomégalie modérée sans hépatomégalie chez un patient présentant des accès fébriles vespéraux à 40°C. Le reste de l'examen clinique est normal.

Le bilan biologique retrouve :

- une anémie microcytaire à 7,6g/dl ;
- un syndrome inflammatoire important avec :
- fibrinogène à 12, 2g/l
- une C – réactive protéine à 190mg/ l
- une vitesse de sédimentation supérieure à 140 mm à la première heure
- une ferritinémie augmentée à 1100mg /l
- la biochimie retrouve
- des LDH normales à 250UI/l
- une cholestase anictérique avec des phosphatases alcalines à 3 fois la normale, des gammaglutamate transpeptidases à 5 fois la normale sans cytolysé hépatique.
- le taux de prothrombine était bas à 50% par probable déficit en vitamine K (facteur V normal et facteur II bas).

Le bilan infectieux (hémocultures, sérologies VIH, hépatite B et C, sérologie ; de la tularémie, de la syphilis, de la bartonelle, du cytomégalovirus, de la cellose, de la yersinia et des chlamydia est négatif.

L'imagerie montrait :

- l'échographie abdominale retrouve une splénomégalie homogène ;
- l'échographie cardiaque retrouve une fraction d'éjection du ventricule gauche à 62%, un discret prolapsus de la grande valve mitrale sans insuffisance mitrale, pas d'argument pour une endocardite.
- le scanner thoraco-abdomino-pelvien : retrouve la splénomégalie homogène avec une flèche splénique à 13 cm sans adénopathies profondes.
- la biopsie d'un ganglion retro-pectoral gauche d'abord lue par le Pr Guyetant puis relue par le Pr Delsol à Toulouse : met en évidence une maladie de Hodgkin (cellules évoquant des cellules de Sternberg CD30+ , CD15+) associée à une modification des follicules lymphoïdes (grande richesse vasculaire et plasmocytaire) évoquant une maladie de Castleman multicentrique.

Au total :

Il s'agit d'un patient de 34 ans présentant une maladie de Hodgkin scléro-nodulaire associée à une maladie de Castleman multicentrique

C-EVOLUTION ET TRAITEMENT

Le patient est hospitalisé au CHRU de Bretonneau en oncologie du 16 février au 5 Mars 2004 pour traitement qui associe :

Un corticothérapie : 1mg/kg/j

Le 20 février 2004 : une première cure d'ABVD (Velbe Bleomycine-Etoposide Prednisone)

Du 21 au 25 février 2004 : le patient est hospitalisé en réanimation pour décompensation cardiaque gauche avec cardiomyopathie dilatée (fraction d'éjection à 15% avec une hypokinésie globale) régressive sous Dobutex et introduction d'inhibiteur de l'enzyme de conversion 4 mars 2004 : Echographie de contrôle avant le J15 d'ABVD : montre une cardiomyopathie dilatée avec une très importante

hypokinesie globale et une fraction d'éjection à 17%. Le patient est transféré alors en cardiologie.

En Mars 2004 : le patient est transféré alors en cardiologie pour bilan de cette cardiomyopathie devant un tableau de tachycardie à 130/mn avec présence d'un bruit de galop gauche , le bilan cardiologique effectué montrait :

- électrocardiogramme effectué montre un rythme sinusal à 132 avec un aspect d'hypertrophie ventriculaire gauche
- l'échographie cardiaque : montre une oreillette gauche dilatée à 24 cm, une aorte à 26 mm, un diamètre télédiastologique du ventricule gauche à 60 mm et téléystolique à 60 mm, un facteur de raccourcissement à 0,09
- la gamma – angiographie : fraction d'éjection du ventricule gauche à 20%, une fraction d'éjection ventriculaire droite à 45%
- l'enregistrement holter- ECG : rythme sinusal permanent avec une fréquence moyenne à 120, une fréquence minimale à 70 et une fréquence maximale à 171 pas d'autre anomalie
- l'imagerie par résonance magnétique cardiaque est sans anomalie
- bilan hemodynamique : le cathéterisme cardiaque droit, montrait des pressions dans l'oreillette droite à 3mm de mercure, dans le ventricule droit à 25-0-6, dans l'artère pulmonaire à 16-88-11, la pression capillaire pulmonaire était à 5, l'index cardiaque gauche montrait des pressions dans le ventricule gauche 92-0 8, dans l'ordre à 87-61-72, il n'y a pas de fuite aortique sur l'aortographie.
- la coronarographie est normale
- la ventriculographie montre une hypokinésie globale.
- la biopsie cardiaque est normale

Devant ce tableau d'insuffisance cardiaque gauche sur une cardiopathie dilatée dans les suites d'une cure de chimiothérapie contenant de l'Adriamycine (j1 d'ABVD), le

malade est mis sous traitement (Cardensiel 2,5mg /J, Triatec 5mg le matin et 2,5mg le soir, Digoxine 1cp/J et Solumédrol 40mg /j.

Le patient est ensuite transféré au service d'oncologie pour la poursuite du traitement.

A l'entrée, on note une nette amélioration de son état général avec un OMS= 1 et une absence des signes cliniques d'évolutivité avec une disparition de l'adénopathie sus claviculaire gauche, diminution de la taille et de l'inflammation de l'adénopathie axillaire gauche mesurant alors 1,5cm.

L'examen cardio-pulmonaire est normal en dehors d'une tachycardie régulière à 100/ mn. Le bilan biologique montrait un taux d'hémoglobine à 101g/l, un taux de plaquettes à 334000/mm³ et un taux de leucocytes à 13200/mm³ dont 9300 polynucléaires neutrophiles par mm³. LDH = 235 UI/l CRP=70mg/l, albumine = 32g/l, créatinine 43mol/l, avec cependant gammaGT à 8fois la normale et des phosphatases alcalines à 5 fois la normale sans cytolyse hépatique ni ictère. Après discussion en staff et avis auprès du Professeur Andrieux, il est décidé de surseoir au traitement et de réaliser un Pet scanner pour une évaluation du traitement. Le Pet scanner réalisé le 1^{er} Avril 2004 montre la présence de deux adénopathies sus claviculaire et axillaire gauche. Il existe une hyperfixation intense du FDG au niveau de la cardiomégalie sans que l'on puisse en préciser l'étiologie.

Le scanner thoraco- abdomino pelvien de contrôle réalisé en Mai 2004 ne montre que quelques petits ganglions médiastinaux profonds sans anomalie parenchymateuse pulmonaire associée avec une petite splénomégalie homogène.

Devant la positivité du Pet scanner il a été décidé de poursuivre le traitement sans Antracyclines et sans hyperhydratation avec des cures de VBVP associant :
VINBLASTINE 10 mg/ m² soit 17 mg le j1

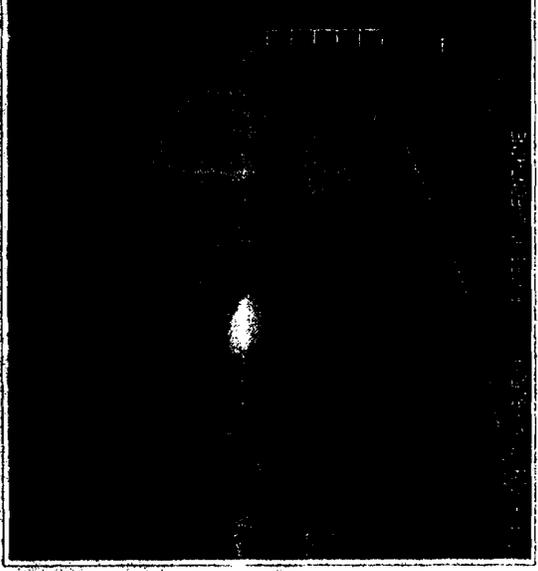
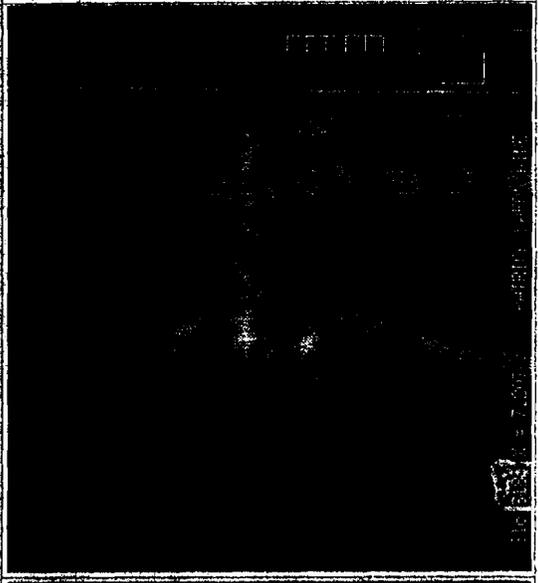
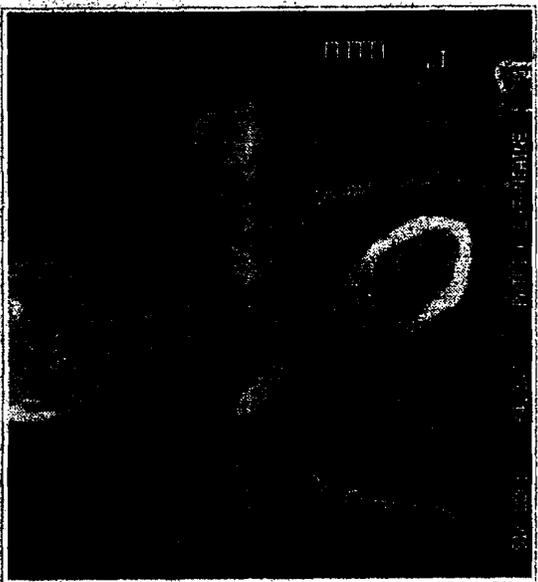
Bléomycine 10 mg / m² soit 17 mg le j1

Etoposide 100 mg / m² /j soit 170mg du j1 au J5

Cortancyl 40mg/ m²/j soit 70mg du j1 au J7

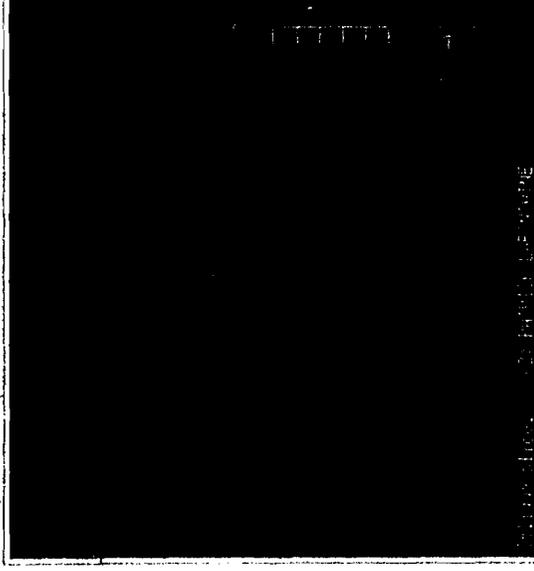
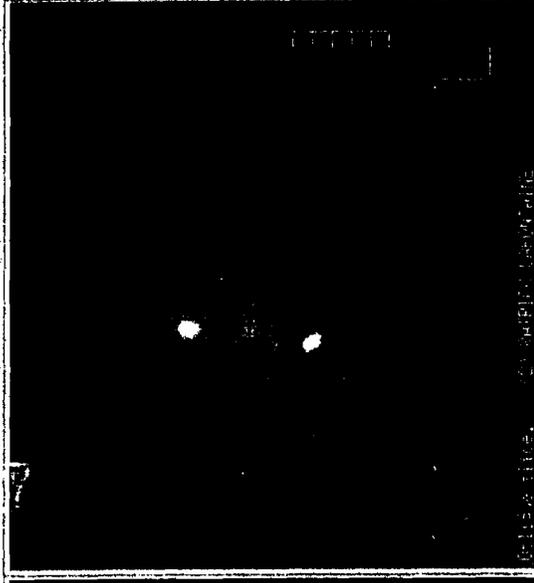
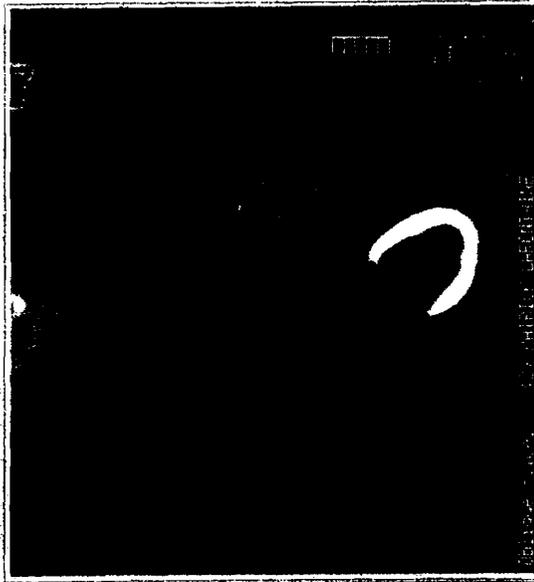
Le bilan pratiqué après 4 cycles de chimiothérapie de types VBVP montre une réponse complète clinique avec un contrôle au Pet scanner négatif. Ce traitement est complété par une irradiation dans le territoire cliniquement pathologique au diagnostic (sus diaphragmatique) à la dose de 40Gy (fin de traitement : début Septembre 2004). L'évaluation clinique à la fin du traitement est satisfaisante avec un OMS à zéro sans aucun signe général et un examen clinique normal. Le bilan biologique montre un taux d'hémoglobine à 13 g/dl des leucocytes à 5000/mm³ » dont 56 % des polynucléaires neutrophiles et 9 % de lymphocytes et les plaquettes à 259000/mm³. L'évaluation de la fonction cardiaque réalisée en juin 2004 montre une fonction ventriculaire satisfaisante.

Six mois après la fin du traitement associant chimiothérapie puis radiothérapie le patient reste en rémission complète clinique et scannographie.

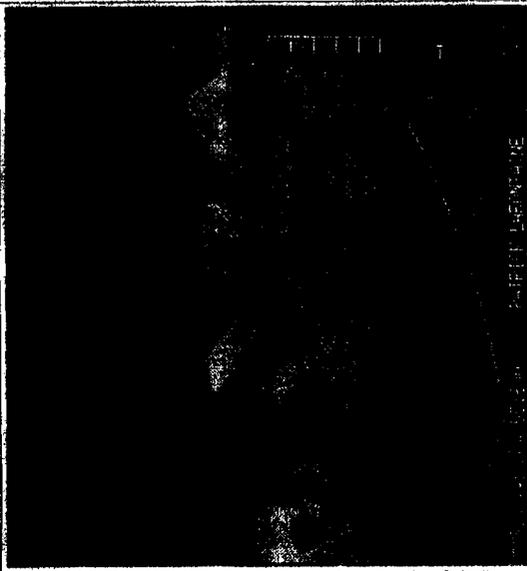
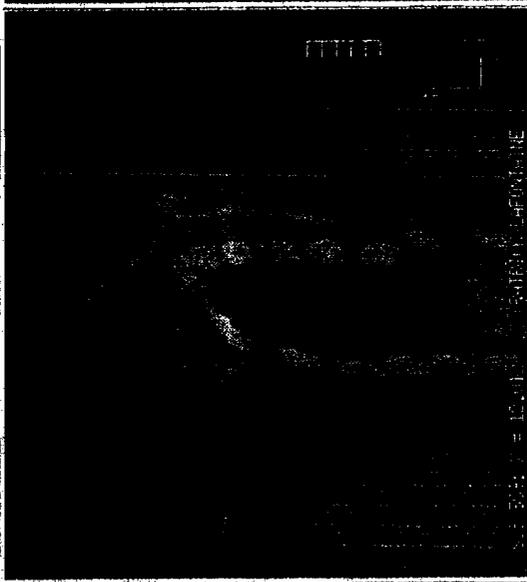


Synchronize Windows
De-Synchronize Windows

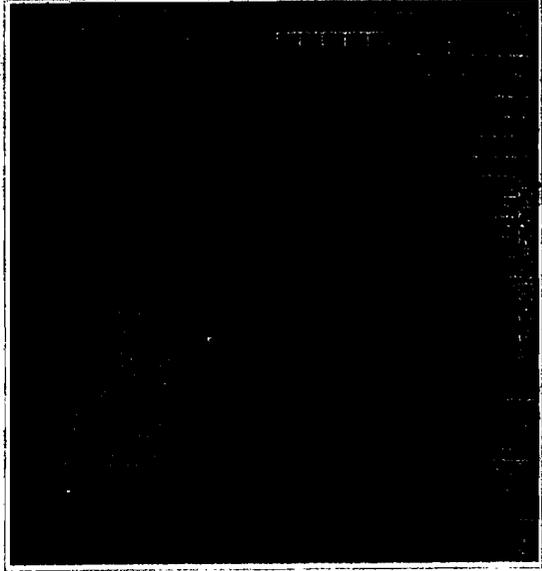
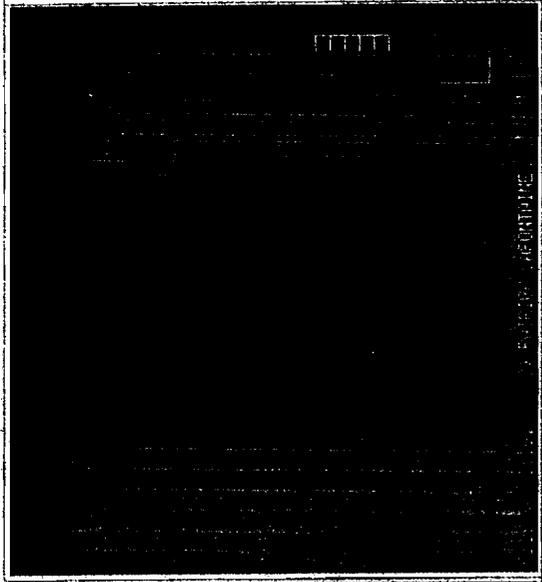
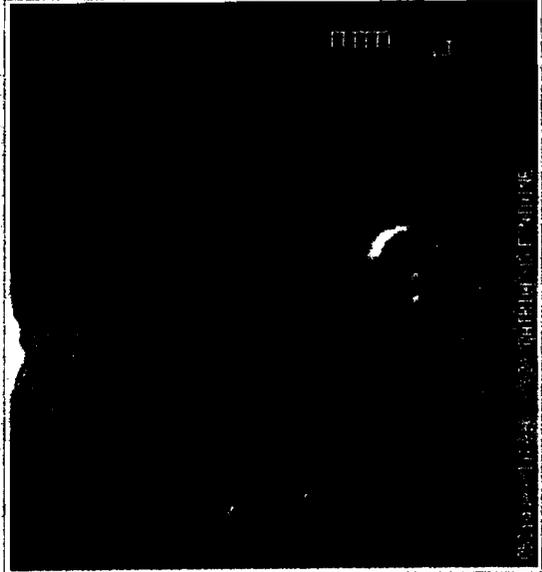
Primary Secondary Fusion
Reset to T/S/C



Primary Secondary Fusion
Reset to T/S/C



Synchronize Windows
De-Synchronize Windows



Primary Secondary Fusion
Reset to T/S/C

Primary Secondary Fusion
Reset to T/S/C

DISCUSSION

La maladie de Castleman est un modèle d'étude d'hyperplasie angiofolliculaire lymphoïde. Deux types histologiques ont été décrits dans la littérature, la forme hyaline vasculaire et celle plasmocytaire. Dans la forme vasculo-hyaline, les follicules lymphoïdes contiennent des petits centres germinatifs dont certains présentent une déplétion lymphocytaire et sont composés des cellules éosinophiles, de disposition concentrique vascularisé entourés par des petits vaisseaux capillaires également appelé lésion vasculo-hyaline. Dans certains cas, les petits lymphocytes sont disposés en bulbe d'oignon. Il existe également une prolifération dans la zone interfolliculaire.

Dans la forme plasmocytaire les cellules matures plasmocytaires sont disposées entre les follicules lymphoïdes et les centres germinatifs larges, normaux ou petits, et certains de ces centres germinatifs peuvent avoir des atteintes vasculo-hyalines.

Dans certaines atteintes histologiques de la MC plasmocytaire ou vasculo-hyaline, on peut retrouver une réaction lymphoïde ganglionnaire qui peut être attribuée à plusieurs étiologies. En fait en 1956, Castleman et Coll faisant le point sur une centaine de biopsies d'hyperplasie lymphoïde ganglionnaire, ont découvert des lésions similaires des follicules dans certains ganglions. D'autres maladies dont les aspects histologiques ressemblent à la maladie de Castleman peuvent être retrouvées dans les ganglions d'un patient atteint de VIH ou de sarcome de Kaposi ou de maladie de Hodgkin.

Dans notre travail, nous rapportons un cas de maladie de Castleman associée à une maladie de Hodgkin chez un jeune patient de 36ans. Le diagnostic de la maladie de Hodgkin a été établi d'emblée lors de la 1^{ère} lecture de la lame de biopsie

ganglionnaire, aspects histologique associés cependant à une modification des follicules lymphoïdes qui faisait évoquer la possibilité d'une association avec une maladie de Castleman multicentrique.

Il s'agit d'une association rare. Zarate-Osorno dans son étude rapportait trois cas de lésions histologiques de maladie de Hodgkin qui ressemblaient à celles observées dans la maladie de Castleman. Il s'agissait dans les deux cas, d'une prédominance de lésions plasmocytaires avec prolifération vasculaire dans la région interfolliculaire, associée à une déplétion des cellules lymphoïdes ; ces lésions plasmocytaires sont entourées par des petits lymphocytes disposés de manière concentrique en bulbe d'oignon. Dans le 3^e cas, on met en évidence dans les ganglions des réactions lymphoïdes folliculaires avec des petits centres hyalins (Zarate-Osorno et al 1994).

Il n'a pas été mis en évidence une prédominance histologique d'une forme histologique plasmocytaire ou vasculo hyaline dans l'association MC et MDH. En fait peu d'études ont été réalisés concernant cette association. Cependant il existerait une plus grande fréquence de la forme plasmocytaire par rapport à la forme vasculo-hyaline, il n'a pas non plus été décrit une fréquence selon l'âge ou le sexe.

Dans cette association, il n'existe pas de cause décrite dans la survenue de l'association MC et MDH, cependant il existe des facteurs étiologiques tel que l'état d'immunodéficience, l'inflammation chronique, ; le virus Epstein Barr, l'herpes simplex virus, myobactérium tuberculosis etc

Concernant le diagnostique paraclinique de l'association, il repose essentiellement sur l'histologie devant l'existence d'une hyperplasie angiofolliculaire de type plasmocytaire le plus souvent associée à la présence des cellules de Reed Sternberg et de Hodgkin avec à l'immunophénotypage une positivité spécifique des marqueurs, CD 15/leu- M1, CD40 CD30 ou antigène Ki-1, CD25, CD71, les antigènes HLA de classe II.

Le diagnostic peut être difficile comme en témoigne les cas rapportés par Zarate-Osorno.

En fait chaque cas rapporté par ces auteurs avait été adressé pour un diagnostic de la maladie de Castleman. Ce n'est que deux ans plus tard que le diagnostic a été corrigé avec la mise en évidence de lymphocytes disposés dans la région interfolliculaire ganglionnaire, une prolifération vasculaire, une réaction lymphoïde folliculaire avec des petits centres germinatifs et disposition en bulbe d'oignon des lymphocytes matures autour des centres folliculaires. Ces lésions avaient été interprétées initialement comme étant une maladie de Castleman dans sa forme plasmocytaire. Les aspects histologiques de l'association de la maladie de Castleman et celle de HODGKIN sont particuliers, ainsi il s'agit :

De la forme sclero-nodulaire de la maladie de HODGKIN qui est le plus souvent rencontrée ;

Les cellules de HODGKIN et de Reed Sternberg occupent la région interfoliculaire entre les lésions hyalino-vasculaires de la Maladie de Castleman

Il n'a pas été rapporté dans la littérature, l'association de la maladie de Castleman et de la maladie de Hodgkin dans sa forme avec une prédominance lymphocytaire (type I)

Dans les autres types histologiques, à savoir la forme scléro-nodulaire (type II), la forme à cellularité mixte (type III) ou la forme avec déplétion lymphocytaire (type IV) n'ont pas été décrites dans la littérature comme pouvant s'associer à une maladie de Castleman.

C'est dire toutes les difficultés diagnostiques rencontrées par l'anatomopathologiste devant ces aspects histologiques d'autant plus que la maladie de Castleman peut évoluer vers un lymphome malin (Hodgkinien ou non Hodgkinien) surtout dans sa forme vasculo-hyaline.

La question la plus intéressante concerne la physiopathologie : la maladie de Hodgkin peut-elle être la cause ou la conséquence de la maladie de Castleman ?

Dans les associations décrites :

- il n'est pas observé de prédominance selon l'âge ou le sexe ;

- il existerait une plus grande fréquence de la forme plasmocytaire par rapport à la forme vasculo-hyaline ;
- il n'a pas été rapporté d'association de maladie de Castleman avec une maladie de Hodgkin dans sa forme avec prédominance lymphocytaire (type 1).

L'association la plus fréquente est observée avec la forme scléro-nodulaire (type2).

Les cellules de Hodgkin ou de Reed Sternberg occupent la région interfolliculaire entre les lésions hyalino-vasculaire de la maladie de Castleman.

La biologie retrouve une anémie hypochrome microcytaire avec un syndrome inflammatoire non spécifique.

Par ailleurs, il existe une élévation importante d'une cytokine : l'interleukine-6 produite par le centre folliculaire, responsable des signes cliniques importants observés dans la MC multicentrique. L'IL -6 a plusieurs fonctions parmi lesquelles l'induction de l'activation des lymphocytes B et leur maturation dans les cellules plasmocytaires.

Par ce mécanisme, L'IL-6 peut entraîner l'extension plasmocytaire interfolliculaire dans la MC. L'élévation de L'IL-6 dans le sérum ou les tissus peut être aussi le mécanisme commun expliquant la large variété des désordres dont l'apparition des signes histologiques rencontrés lors de la biopsies généralement de la MC depuis que les cellules de Reed Sternberg et de Hodgkin sont connues comme étant des cellules qui sécrètent diverses cytokines, peut être que la sécrétion d'Il-6 par des ces cellules, peut expliquer certains aspects histologiques qui ressemblent à la MC dans les atteintes généralement observées lors de la maladie de Hodgkin.

La question qui se pose est de savoir si Il-6 serait-elle capable d'être un cofacteur de la carcinogénèse de la maladie de Castleman précédant la maladie de Hodgkin ?

Dans les modèles animaux et chez les patients, il à été décrit une implication importante de l'interleukine-6 (IL-6), surtout dans les manifestations de la MC

multicentrique associée à une maladie de Hodgkin ; la forme localisée de la MC étant rarement associée à une élévation de l'Il-6 et donc à des manifestations systémiques. Dans notre travail, nous avons décrit des manifestations systémiques chez notre patient à type d'altération de l'état général, de syndrome infectieux fébrile associés à des adénopathies axillaires gauches, sus claviculaires gauche et une splénomégalie modérée. Ces manifestations systémiques sont décrites dans la littérature et peuvent être associées à des facteurs de co-morbidité tels qu'une neuropathie, une hypothyroïdie ou une amylose. Chez notre patient, il n'existait pas de facteur de co-morbidité associé.

En dehors de l'importance des signes généraux au diagnostic, notre observation apparaît singulière par la survenue dès la première cure de chimiothérapie, d'une insuffisance cardiaque avec à l'échographie, une cardiomyopathie dilatée associée à une hypokinesie globale et une fraction d'éjection du VG estimée à 17%. S'agit d'une cardiomyopathie toxique secondaire à la chimiothérapie ou d'une localisation cardiaque de la maladie de Castleman ?

Plusieurs arguments plaident pour la 2^{ème} hypothèse : la cardiomyopathie survenant dès la première cure de chimiothérapie et le TEP Scanner réalisé deux mois après la mise en route du traitement, montrait une hyperfixation anormale du muscle cardiaque avec une déviation standard de plus 1,04.

Dans tous les cas, les biopsies du muscle cardiaque qui ont été réalisées n'ont pas mis en évidence d'argument en faveur ni de la 1^{ère} hypothèse, ni de la 2^{ème} hypothèse. Par ailleurs, nous n'avons pas de données dans la littérature sur les aspects du PET Scanner dans la MC, lié au fait de l'introduction récente de cet outil diagnostique et surtout pronostique dans notre pratique hospitalière.

CONCLUSION

Dans ce travail nous rapportons une association maladie de Hodgkin-maladie de Castleman, chez un jeune patient.

Il s'agissait d'une maladie de Hodgkin dans sa forme sclero-nodulaire associée à une maladie de Castleman multicentrique c'est-à-dire vasculo-hyaline.

Ce travail nous a permis de confirmer :

- l'existence de l'association de la maladie de Castleman- Maladie de Hodgkin en que peu de cas ait été rapportés à ce jour ;
- que la maladie de Castleman multicentrique est la forme histologique la plus rencontrée en cas d'association ;
- la régression des deux maladies sous chimiothérapie.

Ce travail rapporte également la survenue d'une insuffisance cardiaque aigüe dès la mise en route de la chimiothérapie laissant à penser la possibilité que la maladie de Castleman ait joué un rôle dans la physiopathologie de cette insuffisance cardiaque.

BIBLIOGRAPHIE

AISENBERG A.C. Problems in Hodgkin's disease management .Blood 1999; **93**;761-779

ALEMEN BMP, VAN DEN BELT-DUSEBOUT A.W, KLOKMAN WJ,et al Long-term cause specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease. J Clin Oncol 2003; **21**: 3431-3439.

ANDRES, E & MALOISEL, F interferon- alpha as first -line therapy for treatment of multicentric Castleman's disease. Annals of oncology, 2000; **11**: 1613-614

CAROLYN PETIT, JUDITH A. FERRY AND NANCY L. HARRIS simultaneous Occurrence of Hodgkin's Disease and Angiofollicular hyperplasia (Castleman's Disease):Report of 3cases. Lab Invest. 1991; **64**: 81A abstract

CASTLEMAN B, IVERSON L, MENENDEZ VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma Cancer 1956; **9**:822

COREY CASPER " the aetiology and management of castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to care" British journal of Haematology 2005; **129**, 3-17

CONNORS J.M. Hodgkin's lymphoma: the hazards of success. Editorial. J. Clin Oncol 2003, **21** n°18, 3388-3390

GABA, A.R.STEIN, R.S. SWEET, D.L. ,VARIAKOJIS,D.Multicentric giant hyperplasia. 1978, American journal of clinical pathology,**69**,86-90.

GANDHI M. K. Epstein- Barr Virus- associated Hodgkin's lymphoma 2004 british journal of Haematology, **125**, 267-281

GROSSIN M., CRICKX B. , AIKEN G. , BELAÏCH S., Les localisations sous-cutanées du pseudo-lymphome de Castleman. Ann .Dermatol. Venereol ;1985, **112** : 497-506

HOMAYOUN SHAHIDI, JEFFREY L. MYERS, PAUL A. KVALE. VALSO Subject Review " Castleman's disease" Mayo Clin Proc; **70**:969-977

HELLER, A.R.,HOCHHOLZER,L.,CASTLEMAN Hyaline-vascular and plasma-cell types of giant lymph node hyperplasia of th mediastinum and other localizations, 1972,Cancer,**29**,670-683

LUMARI, P., SCHECHTER, G.P., SAINI, N. & BENATOR, D.A Successful treatment of human immunodeficiency virus-related Castleman's disease with interferon-alpha. Clinical Infectious diseases, 2000; **31**, 602-604.

LASKAR S., GUPTA T., VIMAL S., M.A.M. MUCKADEN, SAIKIA T.K, PAI S.K, K.N. NARESH, AND DINSHAW K.A. Consolidation Radiation after Complete Remission in Hodgkin's following six cycles of Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastine, and Dacarbazine Chemotherapy: Is There a need? *J.clin oncol* 2004; **22**:62-68

LEMON M.A., WESTON W.L., HUFF J.C., Childhood paraneoplastic Pemphigus associated with castleman tumour, *British Journal of Dermatology* 1997; **136**: 115- 117

NORIHIRO NISHIMOTO SASAI, YOSHIHITO SHIMA, MASASHI NAKAGAWA, TOMOSHIGE MATSUMOTO, TOSHIKAZU SHIRAI, TADAMITSU KISHIMOTO AND KAZUYUKI. Improvement in castleman's disease by humanized anti- interleukin -6 receptor antibody therapy *Blood*. 2000; **95**: 56-61

CASTLEMAN B, IVERSON L, MENENDEZ VP. Localized mediastinal lymph-node hyperplasia resembling thymoma *Cancer* 1956; **9**:822

COREY CASPER " the aetiology and management of castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to care" *British journal of Haematology* 2005; **129**, 3-17

SASAI, YOSHIHITO SHIMA, MASASHI NAKAGAWA, TOMOSHIGE MATSUMOTO, TOSHIKAZU YOSHIKAZU, PETERSON BA, FRIZZERA G .Multicentric Castleman disease. *Semin Oncol* 1993; **20**: 637-47.

ROSE C, M.MAHIEU, HACHULLA E., FACON T., HATRON P.Y., FBAUTERS, BDEVULDER, le Poems syndrome, *rev Med Interne* 1997. **18**: 553-562

TERRI TEN HOOR, KARLENEHEWAN- LOWE, JOSEPH I. MILLER, and MARC MOSS, *chest*. 1999; **115**; 285-288

VASEF MOHAMMED, WILLIAM E.KATZIN, PH D,GEOFFREY MENDELSON, and MELVIN REYDMAN, « Report of a case of localized castleman's disease with progression to Malignant Lymphoma » *Amjclin pathol* 1992; **98**; 633-636

WILBUR B. BOWNE, JONATHAN J. LEWIS,DANIEL A. FILIPPA,RUBEN NIESVIZKY ARI D. BROOKS,MICHAEL E. BURT, MURRAY F.BRENNAN,The management of unicentric and multicentric castleman's disease.1999 American Cancer Society.

ZANCAI, P., CARIATI, R., QUAIA, M., GUIDOBONI, M., RIZZO, S., BOIOCCHI, M.& DOLCETTI, R. (2004) Retinoic acid inhibits IL-6 dependent but not constitutive STAT3 activation in Epstein-Barr virus-immortalized B lymphocytes. *International journal of Oncology*, **25**, 345-355
ZARATE-OSORNO A ; MEDEIROS L.J ;DANON A.D ;NERMAN R.S.
Hodgkin's disease with coexistent Castleman -like histologic features, a report of three cases. *Arch Pathol Lab Med*. 1994 ; **118**:270-274.