



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

148762

Double.



UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY 1
2001

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° |

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Agnès VEAUVY-JUVEN

Le 8 Janvier 2001

**LES MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES
AU COURS DE LA MALADIE DE HODGKIN :
11 observations pédiatriques**

Examineurs de la thèse :

Mme le Professeur SOMMELET

Présidente

M. le Professeur LEDERLIN

M. le Professeur MONIN

Mme le Docteur SCHMITT

}
}
}

Juges

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1



D

007 184360 6

118 f 255 réf.

UNIVERSITE HENRI POINCARÉ, NANCY1
2001

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Agnès VEAUUVY-JUVEN

Le 8 Janvier 2001

**LES MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES
AU COURS DE LA MALADIE DE HODGKIN :
11 observations pédiatriques**

Examineurs de la thèse :

Mme le Professeur SOMMELET

Présidente

M. le Professeur LEDERLIN

}

M. le Professeur MONIN

}

Mme le Docteur SCHMITT

}

Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs

du 1er Cycle :

du 2ème Cycle :

du 3ème Cycle :

de la Vie Facultaire :

Mme le Docteur Chantal KOHLER

Mme le Professeur Michèle KESSLER

Mr le Professeur Jacques POUREL

Mr le Professeur Philippe HARTEMANN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY - François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT
Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET
Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE - Michel BOULANGE - Michel DUC - Claude HURIET - Pierre LANDES
Alain LARCAN - Gérard VAILLANT - Max WEBER - Daniel ANTHOINE - Pierre GAUCHER - René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ - Jean-Claude HUMBERT - Jacques LECLERE - Francine NABET

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -
PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, Cytogénétique*)

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT

Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Professeur Alain BERTRAND - Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et Biologie Moléculaire*)

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUEANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : (*Biologie cellulaire*)

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : (*Maladies infectieuses - maladies tropicales*)

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN

Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : (*Médecine du travail et des risques professionnels*)

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : (*Médecine légale*)

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (*Biostatistiques et informatique médicale*)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI -

Professeur Pierre LEDERLIN

(*Génie biologique et médical*)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : (*Cancérologie*)

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(*Radiothérapie*)

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : (*génétiq*

ue

Professeur Philippe JONVEAUX

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : (*Psychiatrie d'adultes*)

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : (*Pédopsychiatrie*)

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Daniel SCHMITT - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique*)

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : (*Pneumologie*)

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : (*Cardiologie et maladies vasculaires*)

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : (*Chirurgie vasculaire*)

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : (*Hépatologie, gastro-entérologie*)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : (*Chirurgie digestive*)

3ème sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : (*Urologie*)

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

**53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE
MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE**

1ère sous-section : (*Médecine interne*)

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : (*Chirurgie générale*)

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

**54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN
REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT**

1ère sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Paul VERT - Professeur Danièle SOMMELET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Pierre MONIN
Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : (*Gynécologie et obstétrique*)

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : (*Biologie du développement et de la reproduction*)

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : (*Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale*)

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : (*Histologie, Embryologie, cytogénétique*)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : (*Biophysique et traitement de l'image*)

Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

2ème sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : (*Bactériologie, Virologie-Hygiène*)

Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI

2ème sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

1ère sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : (*Hématologie*)

Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN

3ème sous-section : (*Immunologie*)

Docteur Marie-Nathalie SARDA

4ème sous-section : (*Génétique*)

Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT

3ème sous-section : (*Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique*)

Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE

Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972) <i>Université de Stanford, Californie (U.S.A)</i>	Professeur Mashaki KASHIWARA (1996) <i>Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)</i>
Professeur Paul MICHIELSEN (1979) <i>Université Catholique, Louvain (Belgique)</i>	Professeur Ralph GRÄSBECK (1996) <i>Université d'Helsinki (FINLANDE)</i>
Professeur Charles A. BERRY (1982) <i>Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)</i>	Professeur James STEICHEN (1997) <i>Université d'Indianapolis (U.S.A)</i>
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982) <i>Brown University, Providence (U.S.A)</i>	Professeur Duong Quang TRUNG (1997) <i>Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)</i>
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982) <i>Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)</i>	
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982) <i>Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)</i>	
Professeur Harry J. BUNCKE (1989) <i>Université de Californie, San Francisco (U.S.A)</i>	
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989) <i>Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)</i>	
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996) <i>Université de Pennsylvanie (U.S.A)</i>	

À notre Maître et Président de Thèse

Madame le Professeur D. SOMMELET

Professeur de Pédiatrie

Officier de l'Ordre des Palmes Académiques

Nous vous sommes reconnaissant de nous faire
l'honneur de présider le jury de notre thèse.

Nous avons pu apprécier votre grande
expérience, et avons été impressionnés par l'étendue de vos connaissances
et la finesse de votre sens clinique.

Nous avons bénéficié de la qualité de votre
enseignement passionné et rigoureux.

Qu'il nous soit permis de vous témoigner notre
respectueuse considération et notre admiration, ainsi que notre sincère
gratitude.

À notre Maître et juge,

Monsieur le professeur P. LEDERLIN

Professeur de Médecine interne

Nous avons pu apprécier la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger ce travail.

C'est un grand honneur pour nous de vous voir participer à notre jury de thèse.

Nous tenons à vous en remercier et à vous exprimer notre plus profond respect et notre sincère reconnaissance.

À notre Maître et Juge,

Monsieur le Professeur P. MONIN

Professeur de Pédiatrie

Vous nous avez fait l'honneur de participer à
notre jury de thèse.

Nous avons pu apprécier votre gentillesse et
de votre disponibilité tout au long de nos stages hospitaliers.

Nous avons bénéficié de la diversité et de la
richesse de votre enseignement.

Qu'il nous soit permis de vous témoigner notre
vive reconnaissance et notre gratitude.

À notre Juge,

Madame le Docteur C. SCHMITT

Médecin Praticien Hospitalier

Nous avons apprécié la spontanéité avec laquelle vous nous avez proposé ce sujet de thèse.

Nous avons pu apprécier votre compétence, votre sens clinique et la qualité de votre approche relationnelle avec les enfants et leurs parents.

Que ce travail soit l'expression de notre profond respect et de notre admiration.

À nos Maîtres d'internat et aux médecins que nous avons rencontré tout au long de notre formation,
Pour leur enseignement, leur disponibilité et la passion de la Pédiatrie.

Aux équipes soignantes (infirmières et auxiliaires), pour leur travail, leur patience et leur dévouement.

Aux enfants, pour leur joie de vivre et leur courage.

À Pascal,
Pour sa présence, sa patience et ses encouragements.

À mes parents, pour leur soutien tout au long des ces années.

À mes sœurs Isabelle et Cécile,
À mon frère Jérôme,
À Jacques

À mes beaux-parents,

À Sophie,
À ma grand-mère Thérèse,

À mes amis : Anne-Flore et Daniel, Marie, Alexis, Frédéric, Nadia, Marie-Thérèse, Geneviève, Corinne, Sandrine, Djamila, Claire, Fabienne, Valérie, Laurent.

Je dédie ce travail.

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

I.INTRODUCTION

p 18

II.LES MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES AU COURS DE LA MALADIE DE HODGKIN DE L'ADULTE : REVUE DE LA LITTERATURE

p 20

A. MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES

p 20

1) Anémie hémolytique auto-immune

p 20

2) Purpura thrombopénique auto-immun

p 22

3) Neutropénie auto-immune

p 23

4) Érythroblastopénie

p 23

B. MANIFESTATIONS RENALES

p 24

Syndrome néphrotique

C. MANIFESTATIONS NEUROLOGIQUES

p 26

1) Système nerveux central

p 27

a) Dégénérescence cérébelleuse

p 27

b) Myélite

p 29

c) Encéphalite limbique

p 29

2) Système nerveux périphérique

p 30

a) Syndrome de Guillain-Barré

p 30

b) Mononévrite/polynévrite

p 31

- polyneuropathie axonale

p 31

- neuropathie sensitive

p 32

- neuropathie motrice

p 33

3) Jonction neuro-muculaire : neuromyotonie

p 34

D. MANIFESTATIONS ENDOCRINIENNES

p 35

1) Hypercalcémie

p 35

2) Hypoglycémie/diabète insulino-dépendant

p 38

E. MANIFESTATIONS RHUMATOLOGIQUES ET MUSCULAIRES.

P 39

1) Atteintes astéo-articulaires : ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie

p 39

2) Atteintes musculaires

p 40

a) Myasthénie gravis

p 40

b) Polymyosite et dermatomyosite

p 41

3) Atteintes systémiques

p 42

a) Lupus érythémateux disséminé

p 42

b) Syndrome de Gougerot-Sjögren

p 42

F. MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES	p 43
1) Vascularite urticariante	p 43
2) Pemphigus	p 44
3) Pyoderma gangrenosum	p 45
4) Acrokératose	p 46
5) Ichthyose acquise	p 47
6) Sclérodermie	p 47

III.OBSERVATIONS PERSONNELLES **p 48**

A. METHODE DE L'ETUDE **p 48**

B. OBSERVATIONS **p 49**

C.RESUME DES OBSERVATIONS **p 63**

- | | |
|--|------|
| 1) Caractéristiques des patients étudiés | p 63 |
| 2) Caractéristiques de la maladie de Hodgkin | p 65 |
| 3) Caractéristiques des manifestations auto-immunes | p 67 |
| a) Manifestations hématologiques : purpura thrombopénique auto-immun et anémie hémolytique auto-immune | p 67 |
| b) Manifestations rénales : syndrome néphrotique | p 69 |
| c) Manifestations endocriniennes : diabète insulino-dépendant | p 71 |
| d) Manifestations dermatologiques : épidermolyse généralisée et érythème noueux | p 71 |

IV.DISCUSSION DES OBSERVATIONS : LES MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES AU COURS DE LA MALADIE DE HODGKIN DE L'ENFANT **p 72**

A. MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES **p 73**

- | | |
|--------------------------------------|------|
| 1) Anémie hémolytique auto-immune | p 73 |
| 2) Purpura thrombopénique auto-immun | p 76 |

B. MANIFESTATIONS RENALES **p 79**

C. MANIFESTATIONS ENDOCRINIENNES **p 82**

D. MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES **p 83**

- | | |
|-----------------------------|------|
| 1) Epidermolyse généralisée | p 83 |
| 2) Erythème noueux | p 84 |

<u>V. LES MECANISMES DE L'AUTO-IMMUNITE DANS LA MALADIE DE HODGKIN</u>	p 85
<i>A. LE STATUT IMMUNITAIRE DANS LA MALADIE DE HODGKIN</i>	<i>p 86</i>
1) La cellule de Reed-Sternberg : rappels	p 86
a) Antigènes exprimés par les cellules de Reed-Sternberg : cellule B ou cellule T ?	p 87
b) Cytogénétique et translocations chromosomiques	p 88
c) Expression des cytokines par les cellules de Reed-Sternberg	p 89
d) Implication du virus d'Epstein-Barr	p 89
2) Les perturbations immunologiques dans la maladie de Hodgkin	p 90
a) Hypersensibilité retardée cutanée	p 90
b) Numération des lymphocytes sanguins et de leurs sous-populations	p 91
c) Interleukine 2	p 92
3) Le système Fas	p 93
<i>B. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES</i>	<i>p 94</i>
1) Théorie du conflit hôte-tumeur	p 95
a) Réaction de la tumeur	p 95
b) Réaction de l'hôte	p 96
2) Hypothèse d'un déficit immunitaire sous-jacent prédisposant à la maladie de Hodgkin et aux pathologies auto-immunes	p 97
<u>VI. CONCLUSION</u>	p 99
<u>VII. BIBLIOGRAPHIE</u>	p 100
<u>VIII. ABREVIATIONS</u>	p 117

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'association manifestations auto-immunes et maladie de Hodgkin est décrite.

Les désordres de l'immunité dans la maladie de Hodgkin sont de mieux en mieux étudiés.

Néanmoins, les mécanismes de cette association ne sont pas clairs.

Chez l'adulte, les pathologies auto-immunes au cours de la maladie de Hodgkin sont rares et leur incidence globale n'est pas connue.

Les plus fréquemment décrites sont les manifestations hématologiques avec en premier lieu l'anémie hémolytique auto-immune dont l'incidence varie entre 1,7 % (5) et 2,7 % (57) et le purpura thrombopénique auto-immun dont l'incidence est de 1,5 % (158).

Le syndrome néphrotique est rapporté dans 0,4 % des cas de maladie de Hodgkin (104, 146).

Les autres atteintes sont plus rares. Sur le plan neurologique, les plus fréquentes sont la dégénérescence cérébelleuse et le syndrome de Guillain-Barré.

Les atteintes endocriniennes, rhumatologiques (lupus érythémateux disséminé, dermatomyosite, polymyosite, syndrome de Gougerot-Sjögren...), dermatologiques sont rarissimes.

Chez l'enfant, les complications auto-immunes sont exceptionnelles et semblent, comme chez l'adulte, être dominées par les manifestations hématologiques et rénales.

L'intérêt de notre étude est de préciser l'incidence des manifestations auto-immunes au cours de la maladie de Hodgkin de l'enfant en France à partir de la série de 610 patients enregistrés dans un protocole multicentrique de 1982 à 1999 et de préciser ces manifestations.

Pour cela, nous avons réalisé une étude rétrospective au niveau des 34 centres regroupés au sein de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) et de la Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP) portant sur les enfants inclus entre 1982 et 1999 dans les protocoles thérapeutiques MDH82 (238 patients) et MDH90 (372 patients).

Ce travail comporte :

- une revue de la littérature chez l'adulte
- les observations personnelles
- la discussion des observations personnelles avec revue de la littérature pédiatrique
- les mécanismes de l'auto-immunité dans la maladie de Hodgkin

**LES MANIFESTATIONS
AUTO-IMMUNES AU
COURS DE LA MALADIE
DE HODGKIN DE
L'ADULTE :
REVUE DE LA LITTERATURE**

LES MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES AU COURS DE LA MALADIE DE HODGKIN DE L'ADULTE : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Les manifestations auto-immunes au cours de la maladie de Hodgkin (MH) bien que rares sont plus largement décrites chez l'adulte.

Aussi, nous commencerons notre travail, par une revue de la littérature publiée chez l'adulte avant de nous intéresser plus spécifiquement à l'enfant.

Par souci de clarté, nous les classerons par ordre de fréquence.

A. Manifestations hématologiques

Il s'agit de l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI), du purpura thrombopénique auto-immun (PTI) ou de la neutropénie auto-immune.

Leur association à la MH est rare avec cependant une incidence un peu plus élevée par rapport à l'incidence dans la population générale.

Parmi celles-ci, l'anémie hémolytique auto-immune (AHAI) est le plus fréquemment rencontrée.

1) Anémie hémolytique auto-immune

Dès 1967, EISNER et al. attirent l'attention sur l'association AHA et MH dont l'incidence est de 2,7 % sur une population de 219 adultes porteurs d'une MH (57).

Elle est de 1,7 % pour la série de ANDRIEU et al en 1981 (5).

Les auto-Ac dirigés contre les constituants antigéniques du globule rouge du patient ne sont habituellement pas spécifiques. Il s'agit d'IgG ou d'IgM avec participation ou non du complément au mécanisme hémolytique.

Les auto-Ac peuvent être "chauds" (généralement de type IgG, exceptionnellement de type IgM ne fixant pas le complément). Ils peuvent être "froids" (habituellement de type IgM, avec participation ou non du complément par agglutination). Enfin, ils peuvent être biphasiques (de type IgG agglutinant le complément).

Ils sont mis en évidence par le test de Coombs direct ou indirect, complété par l'étude du sérum qui permet d'analyser le type d'auto-Ac et d'en préciser le titre (111, 174).

GARRATY et al. en 1972 et LEVINE et al. en 1980, ont mis en évidence des auto-Ac spécifiques, isolés dans les AHAI associées à la MH ou au lymphome malin non hodgkinien : il s'agit d'IgG anti-I_t (70, 117). Ces Ig appartiennent au système antigénique "I_i" d'origine néonatale. Ce système antigénique subit des modifications ; ainsi, à la naissance et dans les 4 premiers mois de vie, les antigènes sont de façon prédominante "I_i" pour devenir en majorité "I_t" avec l'âge adulte. L'antigène "I_t" est un antigène intermédiaire entre l'antigène "I_i" d'origine foetale et l'antigène "I_t" d'origine adulte ("t" signifiant transitionnel). L'origine de cet antigène n'est pas connue.

Une étude réalisée en 1981 par ANDRIEU et al., reprenait 560 adultes ayant une MH (5). neuf sur 560 présentaient une AHAI avec un test de Coombs toujours positif. Il s'agissait d'Ac de type IgG ou C3 de type chauds ou IgM de type froids.

Cependant, la présence d'un test de Coombs direct positif n'est pas synonyme d'anémie franche.

LEVINE et al. observent chez 4,2 % des patients (3 patients/7) un test de Coombs positif sans hémolyse vraie (117).

De même ANDRIEU observe 168/176 patients porteurs d'un Coombs positif avec un taux d'Hb supérieur à 10 g/dl.

La survenue de l'AHAI peut précéder ou révéler une MH. Elle peut aussi annoncer une rechute ou encore évoluer pour son propre compte.

Elle pourrait témoigner de la sévérité de la MH. Ainsi, les stades les plus fréquemment retrouvés sont les stades III ou IV (57, 117). Les patients présentent souvent les symptômes « B ».

Les types histologiques les plus couramment rencontrés sont les formes scléro-nodulaires et à cellularité mixte (163).

La présence d'une AHAI n'est pas un facteur péjoratif en ce qui concerne l'évolution de la MH ou sa réponse au traitement (34, 57).

Généralement, l'AHAI disparaît avec le traitement spécifique du lymphome (chimiothérapie et radiothérapie) et le test de Coombs direct se négative (5). D'autres traitements ont pu être essayés : splénectomie, corticothérapie, immunoglobulines intraveineuses, avec des succès mitigés. Habituellement, ils ne négativent pas le test de Coombs (117).

2) Purpura thrombopénique auto-immun

Chez l'adulte, l'incidence du PTI au cours de la MH rapportée par RUDDERS et al. est de 1,5 % (158).

DIFINO et al. ont pu noter une prédominance masculine (2,4 hommes/1 femme) contrairement à ce que l'on peut observer dans le PTI idiopathique (50).

La nature immunologique de ces manifestations est évoquée sur la constatation d'Ig et de complément à la surface des plaquettes.

Habituellement, il s'agit d'Ig de type IgG.

Certains auteurs ont pu mettre en évidence des auto-Ac plus spécifiques tels que des Ac dirigés contre les glycoprotéines de membrane des plaquettes de nature IgG anti-glycoprotéine Ib (189).

Mais leur origine reste un mystère.

D'autre part, BERKMAN et al. observent que le taux d'Ac anti-plaquettes (IgG) n'est pas forcément corrélé au taux de plaquettes ou autrement dit, la présence d'Ac anti-plaquettes n'implique pas forcément une thrombopénie. L'explication donnée est que la moelle assure une production plaquettaire suffisante pour compenser la destruction auto-immune.

Le PTI peut survenir avant le diagnostic de MH, révéler une MH ou encore apparaître après, voire après la mise en rémission de la MH (200).

Tous les types histologiques de MH sont concernés.

Pour certains auteurs (17, 103, 200), le PTI n'est pas relié à l'activité de la maladie contrairement à l'AHAI. Mais BERKMAN et al. démontrent le contraire : il existe une étroite corrélation entre la présence d'Ac anti-plaquettes et l'activité et le stade avancé de la maladie. Cette constatation autorise les auteurs à penser que le taux d'Ac anti-plaquettes pourrait être considéré comme un marqueur tumoral.

Son pronostic est lié à la réponse au traitement du lymphome sous-jacent (14, 17, 200). Ainsi, tous les auteurs sont d'accord pour dire que la réponse du PTI à la corticothérapie seule n'est que partielle en présence d'une MH active (50, 103).

3) Neutropénie auto-immune

La neutropénie auto-immune est souvent associée à d'autres manifestations auto-immunes hématologiques, le plus souvent à l'AHAI, parfois au PTI ou encore aux deux à la fois.

Elle est peu décrite dans la MH.

Chez l'adulte, HUNTER et al. rapporte un cas de neutropénie isolée associée à une MH (89).

FERNANDEZ et al. rapportent le cas d'une patiente présentant un PTI, une AHA et une neutropénie respectivement 24, 11 et 3 ans avant la survenue d'une MH (62).

WEITBERG et al. décrivent l'association neutropénie et AHA chez un jeune patient de 26 ans, traité 8 ans auparavant pour une MH (196). Le bilan met en évidence la présence d'un test de Coombs direct positif de type IgG et C3, un test de Coombs indirect positif de type IgG et des Ac anti-neutrophile de type IgG. Le diagnostic de rechute de la MH est posé, de stade IV scléro-nodulaire. Après chimiothérapie, on observe une disparition de la neutropénie, de l'AHAI ; le Coombs direct et indirect, les Ac anti-neutrophile se sont plus retrouvés.

4) Erythroblastopénie

L'érythroblastopénie acquise est une pathologie rare du système hématopoïétique associée à certaines infections virales, aux maladies auto-immunes et à certains médicaments.

Chez l'adulte, les cas associant une érythroblastopénie et une MH sont rarissimes (132).

Des études ont permis, in vitro, la mise en évidence d'Ac anti-précurseurs des érythrocytes ou anti-érythropoïétine circulants (48, 69).

Son traitement repose sur la corticothérapie à doses conventionnelles ou en bolus. Les Ig IV peuvent être envisagée devant l'échec des corticoïdes ou encore d'autres traitements immunosuppresseurs.

B. Manifestations rénales : syndrome néphrotique

Le syndrome néphrotique est une manifestation rénale de la MH dont les causes peuvent être variées : compression de la veine cave inférieure ou des veines rénales, amylose ou encore atteinte auto-immune. Cette dernière touche la barrière glomérulaire et se traduit parfois par une glomérulonéphrite le plus souvent à changements minimes.

Bien que rare, elle fait partie des manifestations auto-immunes décrites dans la MH.

Dans 2 séries concernant environ 1700 adultes porteurs d'une MH, la fréquence de survenue du syndrome néphrotique est établie à 0,4 % (104, 146).

Le syndrome néphrotique est souvent pur.

En anatomopathologie, la biopsie rénale montre des lésions minimes ou un aspect normal.

Dans les cas les plus typiques, il s'agit d'une glomérulonéphrite à changements minimes (39) alors que la glomérulonéphrite membraneuse est plus suggestive d'un carcinome. Il peut y avoir des exceptions.

Sur la moitié des 43 patients de la série de DEVULDER et al., des dépôts granuleux d'IgG, M ou A, de C3, C4 et de fibrinogène sont retrouvés en immunofluorescence (49). Ces constatations ne sont pas spécifiques de la MH.

Des glomérulonéphrites prolifératives ont également été décrites (3).

SHAPIRO et al. rapportent le cas de 2 patients ayant présenté une néphrose lipoïdique 9 et 11 ans après le traitement, avec succès, d'une MH (166). Ces 2 patients présentaient une diminution des LT4 (helpers) et une augmentation des LT8 (suppressors), fait qui est connu pour persister chez les patients en rémission prolongée de leur MH (113).

L'amylose est également une cause de lésions glomérulaires et de syndrome néphrotique chez les patients dont la MH est plus avancée ; leur pronostic est alors péjoratif (187).

Le fondement immunopathologique de ce syndrome reste un mystère. Il suppose un rôle joué par les cellules du système lymphoïde ou par leurs produits (lymphokines) comme médiateurs potentiels des anomalies glomérulaires (45, 131, 138).

Ainsi, les lymphokines pourraient être responsables des lésions conduisant à la perméabilité vasculaire (45, 108).

LONG et al. supposent que les CIC participent au processus pathologique, d'autant que certains complexes sont dirigés contre des Ag portés par des cellules malignes cultivées à partir de tumeur hodgkinienne (121).

Plusieurs cas sont rapportés chez l'adulte : ROSSI et al. décrivent le cas d'un homme de 59 ans présentant une MH associée à un syndrome néphrotique qui va récidiver à deux reprises sans récurrence de la MH (156).

Le patient de DELMEZ et al. développe un syndrome néphrotique 2,7 et 4 ans après traitement, avec succès, d'une MH (45). Le premier épisode est traité par corticothérapie, les deux suivants nécessitent le recours à une chimiothérapie type MOPP malgré l'absence d'éléments évoquant une rechute de la MH.

BARON et al. rapportent le cas d'un homme de 28 ans présentant une MH à cellularité mixte et un syndrome néphrotique. Le traitement par chimiothérapie (MOPP, ABVD) permet la rémission de la MH et la disparition de la protéinurie (8).

Aucun profil de patients atteints de MH n'est mis en évidence pour être susceptible de développer un syndrome néphrotique.

Cependant, pour certains, les patients sont en majorité des hommes et l'histologie de la MH à cellularité mixte.

Classiquement la réponse du syndrome néphrotique à la corticothérapie est médiocre (166).

L'évolution de ce syndrome est fonction de la réponse de la MH à son traitement (chimiothérapie et radiothérapie) ; dans la majorité des cas, la récurrence du syndrome néphrotique s'accompagne d'une nouvelle poussée de la MH.

La protéinurie peut alors, être un marqueur d'évolutivité de la MH. Cependant, pour MARTINEZ-VEA et al. et ROSSI et al., les deux n'évoluent pas toujours de façon parallèle (127, 156).

Globalement, l'association des deux ne modifie ni le pronostic de l'un, ni celui de l'autre (3).

C. Manifestations neurologiques

Les manifestations auto-immunes neurologiques sont rapportées dans 1 à 5 % des cancers ; elles sont exceptionnellement associées à la MH.

Les premiers cas, associés à la MH, sont décrits par MALAMUD en 1957 (125) et plus tard, par REWCASTLE en 1963 (152) : il s'agit d'une dégénérescence cérébelleuse.

Les pathologies neurologiques auto-immunes les plus fréquemment associées à la MH sont le syndrome de Guillain Barré et la dégénérescence cérébelleuse.

Les neuronopathies sensitives ou motrices, subaiguës ou chroniques, sont plus rares (86).

Nous aborderons ces différentes manifestations non pas par ordre de fréquence mais par atteinte du système nerveux central d'une part, du système nerveux périphérique d'autre part et de la jonction neuro-musculaire.

1) Système nerveux central

a) Dégénérescence cérébelleuse (DC)

Il s'agit d'un trouble cérébelleux subaigu progressif caractérisé par une ataxie des membres inférieurs. Elle s'associe à une dysarthrie, des vertiges, une diplopie, un nystagmus et des signes pyramidaux.

De nombreux patients présentent également une démence pour laquelle les bases anatomiques ne sont pas bien établies.

Le premier cas de DC associée à une MH est décrit, chez l'adulte, par MALAMUD en 1957 (125).

La DC est, dans la plupart des cas, pan cérébelleuse.

Généralement, les examens complémentaires (EEG, PL, TDM, IRM) sont normaux.

Parfois la TDM peut révéler une atrophie cérébelleuse (20).

À l'examen anatomopathologique, on observe une déplétion diffuse en cellules de Purkinje à travers tout le cortex cérébelleux avec des modifications dégénératives des cellules de Purkinje restantes. On note également, une prolifération réactionnelle d'astrocytes.

Occasionnellement, cette dégénérescence peut atteindre les cordons postérieurs et latéraux de la moelle épinière (157).

La première étude évoquant un mécanisme auto-immun est réalisée par TROTTER et al. en 1976 qui identifie des Ac anti-cellules de Purkinje dans le sérum d'un patient porteur d'une DC et d'une MH (186).

Actuellement, l'Ac spécifique a été identifié par GRAUS et al., appelé Ac anti-Tr (73, 74).

Cependant SMITT et al. décrivent très récemment un nouvel auto-Ac anti-récepteur au glutamate (172).

L'absence d'Ac détectables suggère plusieurs explications possibles : soit le titre des Ac est trop bas pour être mis en évidence, soit l'Ag contre lequel il est dirigé est très labile et l'Ac est détruit par les procédures standardisées d'analyse tissulaire, soit l'Ac est lié aux tissus avec une haute

affinité et donc indétectable dans le sérum ou encore le désordre immunitaire n'est pas médié par le système humoral.

Parmi les causes de DC, la MH est le 3^e cancer le plus fréquent chez l'adulte, après le cancer du poumon et de l'ovaire.

Néanmoins, elle reste la plus fréquente des complications cérébrales.

HAMMACK et al. ont effectué une revue de 21 patients, 18 hommes et 3 femmes âgés de 20 à 77 ans, porteurs d'une MH associée à une DC (80).

Pour la majorité des patients (17/21), la MH précède l'atteinte cérébelleuse de 1 à 54 mois.

Dans cette série, un patient associe à la DC une encéphalopathie et 2 autres une neuropathie sensitive.

Le stade et l'activité de la MH ne sont pas corrélés à la sévérité de l'atteinte neurologique.

L'étude de leur sérum permet de rechercher des Ac anti-neurone par immunohistochimie et Western Blot. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de différence clinique quant au stade ou à l'évolutivité de la MH entre les patients séropositifs et les séronégatifs. La plupart des cas décrits atteignent les hommes, mais l'on sait que la MH est deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme, tous âges confondus. 3/21 se sont améliorés : un après Clonazepam et corticoïdes, deux spontanément.

Cela peut s'expliquer, d'après les auteurs, par le fait qu'au stade de la maladie où ils étaient les lésions des cellules de Purkinje étaient encore réversibles.

b) Myélite

Dans la plupart des cas rapportés la myélite se traduit par une paraplégie ou une quadriplégie diagnostiquée en même temps ou lors d'une rechute de la MH.

Les lésions sont souvent asymétriques.

HUGHES et al. (85) recensent seulement 8 cas décrits dans la littérature de myélite paranéoplasique associée à une MH. Pour 4 d'entre eux l'atteinte neurologique est présente au diagnostic de la MH (3 patients de stade I, 1 de stade IV et 1 non précisé), pour les 4 autres, la myélite survient lors d'une récurrence tumorale (1 stade II, 1 stade III et 2 non précisés).

Sept patients/8 sont des hommes.

Sept/8 décèdent avec une myélite progressive.

L'autopsie réalisée sur les 8 patients révèle une myélite nécrosante.

Habituellement cette myélite est progressive et ne s'améliore pas avec le traitement spécifique de la MH (85).

La dexaméthasone intrathécale permet parfois une amélioration neurologique (42, 85).

c) Encéphalite limbique

Elle atteint des structures limitées comme l'hippocampe ou l'amygdale se traduisant par des modifications affectives de la personnalité (anxiété, syndrome dépressif avec agitation, perte de mémoire élective des faits récents ou syndrome confusionnel et hallucinations) jusqu'à un tableau de démence.

Chez l'adulte, les cas sont rarissimes. Cette présentation neurologique est plus volontiers associée aux cancers bronchiques.

2) Système nerveux périphérique

a) Syndrome de Guillain Barré

Le premier cas de syndrome de Guillain Barré associé à une MH a été décrit chez l'adulte en 1958 par CAMERON et al. (28).

Depuis, plusieurs cas ont été répertoriés (38, 94, 119).

Il s'agit d'une névrite aiguë démyélinisante, se présentant comme une paralysie ascendante associée à une aréflexie, une perte de la sensibilité qui est souvent modérée par rapport aux signes moteurs et une élévation caractéristique de la protéinorachie sans pléiocytose.

JULIEN et al. rapportent le cas d'un patient âgé de 46 ans, traité pour une MH de stade I qui, 5 ans après présente une polyradiculonévrite de Guillain Barré associée à une rechute de sa MH. Il présentera également une AHA et un PTI alors que la MH va échapper au traitement (94).

L'analyse de la biopsie nerveuse montre une démyélinisation segmentaire avec remyélinisation axonale. On note des cellules mononuclées pénétrant les cellules de Schwann, qui sont hypertrophiées.

Cette constatation, faite par plusieurs auteurs, les conduits à supposer une nature auto-immune responsable de la destruction de la myéline des nerfs périphériques.

b) Mononévrite/Polynévrite

Chez l'adulte, les neuropathies périphériques sont observées dans 0,1 à 2 % des patients atteints de lymphome (38). L'association avec une MH est encore plus rare.

Parmi ces neuropathies, les plus fréquemment rencontrées sont les neuropathies démyélinisantes inflammatoires aiguës ou chroniques (28, 94,119).

Parmi les atteintes nerveuses de la MH (infiltration nerveuse par la tumeur, atteinte post-radiothérapique ou atteinte inflammatoire aiguë idiopathique du syndrome de Parsonage-Turner), les manifestations auto-immunes sont très peu décrites (106).

● Polyneuropathie axonale

Elle se manifeste par une démyélinisation asynchrone d'un ou plusieurs troncs nerveux entraînant un déficit sensitivomoteur, asymétrique des racines associé à une hyporéflexie (193). Un déficit sensitivomoteur distal et une xérostomie peuvent l'accompagner.

LACHANCE (106) rapporte le cas d'un patient âgé de 36 ans, porteur d'une MH de stade IIA, qui présente une névrite du plexus brachial sensitivo-motrice, bilatérale, asymétrique avec atteinte prédominante droite et proximale.

La biopsie nerveuse révèle une atteinte inflammatoire démyélinisante des structures nerveuses périphériques. L'administration d'une corticothérapie orale permet l'amélioration puis la récupération totale des fonctions sensitivomotrices des 2 membres supérieurs.

VICKERS rapporte le cas d'un patient de 22 ans porteur d'une MH IA à cellularité mixte présentant 6 ans plus tard une récurrence tumorale associée à une polyradiculonévrite progressive nécessitant une trachéotomie pour aide ventilatoire (193). Après traitement associant chimiothérapie, radiothérapie et chirurgie, le patient est mis en rémission ; la récupération neurologique est considérable.

- Neuronopathie sensitive

Chez l'adulte, plusieurs cas de neuronopathie sensitive aiguë ou subaiguë associée à une MH ont été décrits (22, 128, 147).

La symptomatologie traduit une atteinte des ganglions rachidiens dorsaux, qui sont le siège d'une perte neuronale et d'infiltrats inflammatoires (41). Elle se manifeste typiquement au début par des paresthésies et des dysesthésies douloureuses des extrémités, volontiers asymétriques et touchant fréquemment les mains d'emblée. Elles peuvent s'étendre à l'ensemble des membres, au tronc et plus rarement à la face. À un stade avancé, le plus souvent au bout de quelques semaines, il existe une ataxie proprioceptive sévère rendant la marche et la station debout très difficile voire impossible, responsable d'un état grabataire. Après plusieurs mois, le tableau peut évoluer vers une encéphalomyélite.

La preuve d'une origine auto-immune est parfois confirmée par la présence d'Ac antineuronaux anti-Hu (41).

Parfois, il existe une atteinte modérée du motoneurone.

La neuropathie précède 3 fois sur 4 la découverte du cancer, en moyenne de plusieurs mois (41).

Le traitement de la MH améliore les symptômes neurologiques. Mais le pronostic reste sombre avec une médiane de survie de moins de 1 an, le plus souvent lié à la maladie neurologique et non à la progression tumorale (43).

- Neuronopathie motrice

La neuronopathie motrice subaiguë est plus fréquente (7). Elle se manifeste cliniquement par un déficit moteur des membres inférieurs, volontiers asymétrique et d'installation subaiguë, s'accompagnant d'une amyotrophie, de fasciculations et d'une hyporéflexie dans le territoire concerné.

SCHOLD et al. rapportent, dans de rares cas, une perte neuronale au niveau de la corne antérieure de la moelle à l'autopsie (161).

Souvent, l'évolution est marquée par une stabilisation de la neuropathie au bout de plusieurs mois sans rapport avec l'évolution de la tumeur.

3) Jonction neuro-muculaire : neuromyotonie (NM)

La NM est une pathologie acquise de l'excitabilité du nerf périphérique. Elle se présente sous la forme de crampe, de spasme ou de faiblesse musculaire. Elle peut être idiopathique (syndrome d'Isaac) ou secondaire (30).

Il existe, dans la NM idiopathique, de façon évidente expérimentalement, des auto-Ac dirigés contre les canaux potassiques situés au niveau des axones des nerfs périphériques, évoquant une origine auto-immune (169).

Les formes secondaires sont associées à différents cancers : thymome, cancer pulmonaire, plasmocytome ou MH mais le mécanisme reste encore inconnu (30). Dans ces derniers cas, la recherche d'auto-Ac n'a pas été réalisée.

En 1997, CARESS (30) rapporte le cas d'une femme âgée de 38 ans présentant des crampes dans les mollets, d'abord à la marche puis au repos. Ces symptômes s'étendent ensuite aux mains et aux avant-bras, associés à des épisodes intermittents de diplopie. Elle constate également une diminution de la sensibilité dans les mêmes territoires, des paresthésies, une fatigabilité, des difficultés à avaler. À l'examen, on note des fasciculations des deux mains et une position en griffe intermittente et involontaire des doigts. La coordination fine des mouvements est diminuée. Les examens complémentaires neurologiques concluent à une neuromyotonie. Dans le même temps, l'examen histologique d'une adénopathie médiastinale révèle une MH.

D. Manifestations endocriniennes

Bien que souvent rapportées à d'autres cancers, les manifestations auto-immunes endocriniennes sont rarement associées à la MH.

La littérature rapporte des cas d'hypercalcémie par sécrétion exagérée de 1,25 dihydroxy vitamine D3 ; les cas de diabète insulino-dépendant sont très peu nombreux.

De façon surprenante, la thyroïde ou les surrénales ne sont pas le siège de telles complications.

1) Hypercalcémie

La présence d'une hypercalcémie n'est pas habituelle dans la MH et quand elle existe, elle est généralement attribuée à une lyse osseuse (96, 99).

L'hypothèse d'un syndrome paranéoplasique est évoquée dès 1957 par KABAKOW et al. (96).

Par la suite, de nombreuses publications décrivent des cas similaires (99, 134, 168, 181).

Cependant, le mécanisme de cette hypercalcémie est mal compris. Dans tous ces cas, il n'est pas observé de lyse osseuse ni d'augmentation des phosphatases alcalines chez les patients porteurs d'une MH confirmant ainsi que l'hypercalcémie n'est pas liée à une lyse osseuse (44, 58, 136, 155, 159, 201).

MUNDY et al. observent une augmentation des réactions ostéoclastiques au niveau des biopsies osseuses réalisées à distance de la tumeur et en l'absence d'un excès de PTH ou de substance PTH-like dans plusieurs cas de lymphomes. Le taux de prostaglandine E (puissant facteur stimulant des cellules ostéoclastiques), dans les cellules lymphomateuses ou dans le sang circulant, n'est pas augmenté. Par contre une lymphokine activant les ostéoclastes (OAF) est produite par certaines lignées de cellules lymphomateuses (134), mais vraisemblablement celle-ci ne peut être responsable de l'hypercalcémie dans les lymphomes, car l'OAF est localement active. Elle nécessite pour exercer son action un contact étroit avec l'os (133, 183).

Dans un deuxième temps, l'hypothèse d'une hypercalcémie secondaire à un taux de 1,25 dihydroxy vitamine D3 (calcitriol) élevé est évoquée. La 1,25 dihydroxy vitamine D3 serait produite par stimulation de la 1 α hydroxylase rénale ou par les lymphocytes (44, 136, 155, 159, 201).

Chez tous les patients étudiés, porteurs d'une MH, le taux de calcitriol est élevé, se normalisant après corticothérapie ou chimiothérapie ou les deux. Chez un des patients, le calcitriol a été un marqueur de récurrence (159). Cette hypercalcémie associée à un excès de production de 1,25 dihydroxy vitamine D3 est également observée dans la sarcoïdose dans 11 % des cas (167). L'hypothèse avancée est celle d'une hyperactivité des lymphocytes T helpers entraînant la production de lymphokines par les monocytes et macrophages (88).

Il semble exister des similarités entre lymphomes hodgkiniens et non hodgkiniens et les maladies granulomateuses.

Dans les maladies granulomateuses, les cellules mononuclées activées présentes dans les ganglions peuvent produire une enzyme : la 1 α hydroxylase, qui habituellement n'est exprimée que dans le tubule rénal et le placenta et qui entraîne la conversion en 1,25 dihydroxy vitamine D3. De plus, on note des ressemblances histologiques entre les cellules mononuclées observées dans la MH et celles qui sont présentes dans la sarcoïdose.

Dans la MH, en dehors des cellules cancéreuses représentées par la cellule de Reed-Sternberg et ses variantes, il existe un infiltrat cellulaire (composé de cellules histiocytes-like, d'histiocytes épithélioïdes et de cellules géantes multinuclées de type Langerhansiennes) ressemblant à celui observé dans la sarcoïdose.

Cette hypercalcémie s'accompagne d'une conversion excessive de la 25 hydroxy vitamine D3 en 1,25 dihydroxy vitamine D3, pouvant être encore majorée par la prise orale de vitamine D ou l'exposition solaire.

DAVIES et al., dans une expérience intéressante, montrent l'induction d'une hypercalcitriolémie chez des patients porteurs d'une MH après exposition aux ultraviolets. Par contre cela n'est plus possible après 2 cycles de chimiothérapie les mettant en rémission.

BAR-SHAVIT et al. démontrent que chez l'homme la 1,25 dihydroxy vitamine D3 induit, in vitro, la transformation des cellules HL60, lignée leucémique promyélocytaire, en cellules macrophage-like mono et multinuclées. Quand celles-ci sont placées dans la moelle osseuse, in vitro

elles possèdent des caractéristiques ostéoclastiques. Cela pourrait expliquer à la fois l'hypercalcémie et la résorption osseuse.

Bien que les mécanismes ne soient pas tous élucidés, le calcitriol est probablement une hormone régulant à la fois les progéniteurs et la maturation des cellules hématopoïétiques.

Il est possible que les populations de cellules mononuclées associées à la tumeur soient la source de production du calcitriol (44, 136, 155, 159, 201).

Jusqu'à présent, on compte 6 cas de MH associés à une hypercalcémie par altération du métabolisme de la vitamine D. Cinq patients /6 ont normalisé leur calcémie avec la mise en rémission de la MH ; un patient a présenté une récurrence de l'hypercalcémie au moment de la rechute tumorale.

LAFORGA et al. rapportent le cas d'un homme de 64 ans présentant une hypercalcémie sans augmentation de 1,25 dihydroxy vitamine D3 et avec un taux de PTH et PTHrp abaissé. L'administration d'indométacine 150 mg/j permet la normalisation de la calcémie. Huit mois plus tard, on découvre une MH à déplétion lymphocytaire. Les auteurs suggèrent que l'hypercalcémie résulte d'une synthèse de prostaglandine par les cellules tumorales ou les cellules environnant la tumeur (107).

2) Hypoglycémie/diabète insulino-dépendant

Depuis la première description par FLIER (65) en 1978 plusieurs cas ont été rapportés.

BRAUND et al. rapportent en 1987 le cas d'un homme âgé de 76 ans présentant des hypoglycémies sévères, témoin de la présence d'un autoAc érythrocytaire anti-récepteur de l'insuline. Les plasmaphérèses ou l'azathioprine n'ont pas été efficaces. Seule la corticothérapie a permis une stabilisation. Vingt et un mois plus tard, le patient décède. L'autopsie révèle une MH stade IV avec envahissement médullaire à déplétion lymphocytaire (19).

La présence d'autoAc anti-récepteur de l'insuline se traduit soit par des hypoglycémies soit par une insulino-résistance en stimulant ou en bloquant la transmission du signal. Les hypoglycémies sont provoquées par une activité insuline-like, déclenchée par la fixation de l'auto-Ac au récepteur érythrocytaire. Cet autoAc peut lier l'insuline sécrétée en phase post-prandiale et relarguer celle-ci plus tard provoquant des hypoglycémies plusieurs heures après un repas. Les récepteurs érythrocytaires à l'insuline sont complètement occupés ou régulés par cet autoAc.

De la même façon, il existe des auto-Ac anti-insuline provoquant soit des hypoglycémies soit des hyperglycémies et donc un diabète insulino-dépendant.

Ces manifestations endocriniennes peuvent être observées dans d'autres maladies auto-immunes ou, en tout cas, chez des patients porteurs de marqueurs sériques de telles maladies (65, 184).

Ces manifestations auto-immunes ont également été décrites associées aux lymphomes non hodgkiniens, aux leucémies ou encore aux gammopathies monoclonales.

L'origine de ces autoAc n'est pas clairement élucidée. Ils pourraient être produits par un ou des clones de cellules tumorales aberrants (116).

E. Manifestations rhumatologiques et musculaires

De nombreux cancers sont associés à des manifestations auto-immunes rhumatologiques telles que l'ostéoarthropathie hypertrophiante, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la polymyosite, le lupus érythémateux disséminé ou la polyarthrite.

Néanmoins, dans le cas de la MH, cette association reste peu rapportée à travers la littérature.

Nous les classerons en atteintes ostéo-articulaires, musculaires et systémiques.

1) Atteintes ostéo-articulaires :

Ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique de Pierre-Marie (OHP)

Elle est décrite pour la première fois par BAMBURGER en 1889 et MARIE en 1890.

Il s'agit d'une polyarthralgie subaiguë ou chronique, symétrique, affectant les grosses articulations, associée à une hypertrophie pseudo-acromégalique des mains et des pieds, un hippocratisme digital et une prolifération périostée des os longs (55).

Elle est souvent associée, chez l'adulte, aux cancers pulmonaires.

L'OHP peut révéler une MH, survenir secondairement ou annoncer une récurrence ou des métastases (177).

Habituellement, le traitement du lymphome permet la disparition de l'OHP (55, 91, 177).

2) Atteintes musculaires

a) Myasthénie gravis

Il s'agit d'une maladie qui touche la jonction neuromusculaire se traduisant par une faiblesse et une fatigabilité. Elle concerne préférentiellement les muscles crâniens, en particulier ceux des paupières et oculomoteurs, puis gagne les muscles des membres avec un déficit proximal et souvent asymétrique.

Chez l'adulte, une étude reprenant 1243 patients porteurs d'une MG retrouvait l'association MG et cancer dans 7,5 % (143). Les auteurs notent que la survenue de la MG est concomitante du cancer ou le précède d'une durée pouvant aller jusqu'à 2 ans.

L'association à un lymphome reste exceptionnelle.

Dans 4 cas rapportés dans la littérature de MG associés à un lymphome (3 lymphomes malins non hodgkiniens et 1 MH), les symptômes musculaires ont disparu après chimiothérapie anti-cancéreuse (16, 82, 120, 140).

Dans tous les cas, le diagnostic de MG a précédé celui du lymphome. La tumeur intéressait le thymus ou le médiastin.

En 1995, ABREY rapporte le cas d'une femme âgée de 44 ans présentant une MG avec des Ac anti-récepteurs de l'acétylcholine positifs et des Ac anti-muscle lisse négatifs (1). 3 ans plus tard, l'exérèse chirurgicale d'une adénopathie cervicale révèle une MH de stade IIIA de type histologique à cellularité mixte. La myasthénie est résolutive après chimiothérapie. Le taux d'Ac anti-récepteurs de l'acétylcholine diminue, sans se normaliser.

b) Polymyosite et dermatomyosite

Trente à 50 % des patients de plus de 40 ans présentant une polymyosite ont une néoplasie occulte, préférentiellement un cancer gastrique, du sein, du poumon ou de l'ovaire, plus rarement un lymphome (198).

Il s'agit d'une atteinte inflammatoire à caractère lymphocytaire des muscles (polymyosite) associée éventuellement à une atteinte cutanée (dermatomyosite).

Les anomalies musculaires précèdent habituellement l'apparition de la tumeur et sa sévérité est parallèle à celle du cancer (53).

3) Atteintes systémiques

a) Lupus érythémateux disséminé (LED)

NETTO et al. (137) rapportent en 1991, le cas d'une femme âgée de 45 ans présentant un LED avec atteinte cutanée, vascularite, arthrites, épanchements séreux, leucopénie et augmentation des Ac anti-nucléaires, rapidement compliqué par la survenue d'une hémorragie digestive conduisant au décès de la patiente. L'autopsie révélera la présence d'une MH envahissant les ganglions sus et sous diaphragmatiques, le foie, la rate et la moelle osseuse de type histologique à déplétion lymphocytaire. D'autres auteurs rapportent cette association (4, 29, 37, 75, 139).

La description de patients atteints de LED précédant la survenue d'une MH a renforcé l'idée d'une possible association " dysimmunité et MH " (137).

b) Syndrome de Gougerot-Sjögren

L'association lymphome malin non hodgkinien et syndrome de Gougerot-Sjögren est relativement fréquente, évaluée à 7 % (77).

Moins fréquente, l'association MH et syndrome de Gougerot-Sjögren, est également rapportée (126, 135, 194).

Son incidence n'est pas connue.

En 1990, MARTINS-SANTOS et al. rapportent le cas d'une patiente âgée de 57 ans où la MH est diagnostiquée 13 ans après les premiers symptômes d'un syndrome de Gougerot-Sjögren (126).

VIVANCOS et al. décrivent également 2 cas en 1992 (194).

F. Manifestations dermatologiques

Les manifestations dermatologiques auto-immunes associées à la MH sont rares chez l'adulte.

Parmi celles-ci, on distingue les vascularites et notamment la vascularite urticariante et le pemphigus paranéoplasique qui sont fréquemment rencontrés au cours de la MH.

1) Vascularite urticariante

Elle est caractérisée sur le plan histopathologique par une inflammation et une altération des vaisseaux sanguins. Le groupe des vascularites est hétérogène. La vascularite urticariante fait partie des vascularites d'hypersensibilité : les lésions sont déclenchées par une réaction d'hypersensibilité à un Ag donné ou à une substance endogène. Elle est caractérisée par l'atteinte des vaisseaux de petit calibre où l'atteinte cutanée est prédominante.

STRICKLAND et al. supposent un processus auto-immun dans la pathogénèse de cette vascularite sans qu'il y ait d'agent mis en évidence (182).

Les biopsies de peau montrent classiquement des infiltrats périvasculaires contenant des polynucléaires neutrophiles, des dépôts de fibrine dans et autour des parois vasculaires, une hypertrophie des cellules endothéliales et l'extravasation de globules rouges (13).

2) Pemphigus

Le pemphigus décrit des lésions érosives douloureuses des muqueuses associées à des éruptions papulo-squameuses prurigineuses qui se transforment souvent en bulles. L'atteinte des paumes et des plantes est fréquente. Les biopsies révèlent une association variable d'acantholyse, de nécrose des kératinocytes et de lésions vacuolaires. L'immunofluorescence directe de la peau montre des dépôts d'IgG et de complément sur la membrane des kératinocytes ainsi qu'au niveau de la membrane basale.

Chez l'adulte, depuis 1990, première description de pemphigus paranéoplasique compliquant une MH par ANHALT et al., 45 nouveaux cas ont été rapportés (6, 68).

ANHALT et al. retrouvent chez ses patients des auto-Ac circulants de type IgG, révélés par immunofluorescence indirecte, dirigés contre le complexe antigénique de la membrane basale des kératinocytes (desmoplakin I-II), caractéristique des pemphigus paranéoplasiques, appelés Ac anti-MB2.

3) Pyoderma gangrenosum

Les lésions sont caractérisées par des ulcérations superficielles extensives de façon concentrique, récidivantes.

Chez l'adulte, l'association d'un pyoderma gangrenosum et d'une hémopathie n'est pas rare et a été largement décrite dans la littérature (54, 148, 162).

Elle survient en général lorsque la maladie hématologique est déjà connue. Elle est un élément de mauvais pronostic.

Il s'agit le plus souvent d'un syndrome myéloprolifératif ou d'une dysglobulinémie monoclonale maligne ou non, voire d'une LAL ; plus rarement d'une LLC.

L'association à une MH est, par contre, exceptionnelle.

FLIPO et al. rapportent le cas d'un patient âgé de 57 ans présentant un pyoderma gangrenosum et une polyarthrite chronique paranéoplasiques révélateurs d'une MH de stade IIB à cellularité mixte. Après traitement spécifique de la MH (chimiothérapie et radiothérapie) les manifestations cutanées et articulaires ont disparu (66).

4) Acrokératose

L'acrokératose paranéoplasique a été décrite la première fois chez l'adulte par BAZEX en 1965, souvent associée à des pathologies malignes des voies aériennes supérieures, du tube digestif ou à des adénopathies métastatiques (10).

Elle est définie par des lésions érythémato-kératosiques des doigts et des orteils, du pavillon des oreilles, du nez, associées à un épaissement des ongles avec péri onyxis.

En 1994, LUCKER et al. rapportent le cas d'un patient âgé de 43 ans présentant à la fois une acrokératose et une ichthyose acquise révélant une MH de stade IIb (type histologique non précisé) (122). La chimiothérapie anti-cancéreuse permet la disparition des deux pathologies dermatologiques.

La pathogénie de ces manifestations cutanées est incertaine. Le TGF α a été retrouvé dans les tissus tumoraux de patients porteurs de cancer gastrique associé à un acanthosis nigricans malin (197).

Le TGF α est hautement mitogène pour les kératinocytes et ces constatations font émettre par LUCKER et al. l'hypothèse que des facteurs libérés par la tumeur pourraient jouer un rôle dans la genèse des syndromes cutanés paranéoplasiques prolifératifs.

5) Ichtyose acquise

Il s'agit d'une dystrophie cutanée atteignant l'ensemble de la surface cutanée qui est sèche, avec des squames plus ou moins épaisses, prédominant aux faces d'extension des membres et des grosses articulations, en respectant relativement la face, les plis de flexion, la paume des mains et la plante des pieds.

L'ichtyose paranéoplasique a été considérée par certains auteurs comme un marqueur tumoral des pathologies malignes lymphoprolifératives et en particulier de la MH (24, 59, 173, 180).

En 1995, LUCKER et al. décrivent le cas d'un homme âgé de 43 ans qui présentait à la fois une ichtyose acquise et une acrokératose révélant une MH stade IIb.

Il s'agit d'une association tout à fait exceptionnelle.

6) Sclérodermie

L'association MH et sclérodermie est exceptionnelle.

KEDAR et al. rapportent un cas chez une jeune femme de 24 ans où la MH précède de 4 ans le diagnostic de sclérodermie (101).

Un autre cas chez l'adulte est rapporté par RAZIS et al (150).

**OBSERVATIONS
PERSONNELLES**

OBSERVATION PERSONNELLES

A. METHODE D'ETUDE

Afin de colliger, de façon la plus exhaustive possible, les observations de MH pédiatrique associant des manifestations auto-immunes, nous avons envoyé un courrier aux médecins responsables des centres français d'oncologie pédiatrique regroupés au sein de la SFOP (Société Française d'Oncologie Pédiatrique) et de la SHIP (Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique).

L'étude reprend les patients traités selon les protocoles thérapeutiques MDH82 et MDH90, actuellement en cours.

Ces deux protocoles incluent un total de 610 enfants dont 238 patients dans le protocole MDH82 et 372 patients dans le protocole MDH90 entre 1982 et 1999.

Tous les centres concernés ont répondu : Lille, Amiens, Angers, Paris (Institut Curie, Institut Gustave-Roussy, Hôpital Trousseau, Hôpital Necker, Hôpital Bicêtre, Hôpital St Louis, Hôpital R. Debré), Reims, Tours, Strasbourg, Dijon, Besançon, Poitiers, Caen, Rouen, Nantes, Rennes, Clermont-Ferrand, St-Étienne, Limoges, Grenoble, Bordeaux, Toulouse, Nîmes, Montpellier, Nice (Hôpital Lenval et Hôpital de l'Archet), Marseille, Lyon (Hôpital L. Bérard et Hôpital Debrousse).

L'ensemble des centres interrogés nous a permis de rassembler 11 patients porteurs de 13 complications auto-immunes :

- 4 purpuras thrombopéniques auto-immuns.
- 1 anémie hémolytique auto-immune, associée à un purpura thrombopénique auto-immun.
- 5 syndromes néphrotiques dont un cas associé à un purpura thrombopénique auto-immun.
- 1 épidermolyse généralisée
- 1 érythème noueux.
- 1 diabète insulino-dépendant.
-

Chaque centre a mis à disposition les dossiers, permettant le recueil des données sur le patient : âge, sexe, origine, antécédents personnels, localisation et type histologique de la maladie, traitements, manifestations auto-immunes, bilan immunitaire et évolution ; et la famille : antécédents familiaux.

B. OBSERVATIONS

Cas 1 :

(Hôpital d'Enfants, CHU de Nancy)

Garçon âgé de 3 ans d'origine française

ATCD : MH chez le père à l'âge de 27 ans de stade II type histologique non connu, décédé à 48 ans d'un infarctus du myocarde.
Pas d'autres antécédents familiaux notables.

06/86 : Diagnostic d'une maladie de Hodgkin de stade IIAa de localisation cervicale bilatérale et de type histologique scléronodulaire
Chimiothérapie type MOPP/ABVD + radiothérapie cervicale 20Gy.

04/90 : 1^{ère} rechute stade IIIBb sous diaphragmatique et médiastinale
Chimiothérapie type MINE (méthylGAG, ifosfamide, navelbine, VP16, 2 cures).
Rémission partielle
puis 1^{ère} autogreffe de moelle après un conditionnement de type CVB (Cyclophosphamide, VP16, BCNU) + radiothérapie sus et sous diaphragmatique (territoires médiastinaux, hilaires, lombo-aortiques et pelviens) de 20Gy.

09/93 : 2^{ème} rechute stade IIIAa, cellularité mixte associée
à une thrombopénie à 6000/mm³ conduisant au diagnostic de PTI avec des Ac anti gp-1b, gp9 positifs traité par Ig IV à la dose de 1 g/kg pendant 3 jours
Chimiothérapie type OPPA (vincristine, procarbazine, adriamycine, prednisone ; 2 cures)
puis 2^{ème} autogreffe de moelle après un conditionnement de type Thiotépa, Busulfan et Melphalan
Rémission de la MH et disparition du PTI (plaquettes < 100000/mm³ et Ac anti-plaquettes négatifs).

08/96 : Récidive du PTI (plaquettes à 11000/mm³) traité par Ig IV 1 g/kg/j pendant 2 jours et SOLUMEDROL IV 2 mg/kg/j puis 4 mg/kg/j devant la persistance d'une thrombopénie sévère pendant 10 jours

Le diagnostic de PTI révèle une 3^{ème} récurrence de la MH de stade IAa de localisation cervicale

Chimiothérapie type MOPP (4 cures) + radiothérapie cervicale 20Gy

Au cours de la chimiothérapie (3^{ème} MOPP), on observe chez le patient des besoins transfusionnels en érythrocytes élevés.

03/97 : Le bilan réalisé permet la découverte d'une anémie hémolytique auto-immune (AHA) avec un test de Coombs direct anti-D positif (taux d'hémoglobine à 7,6 g/dl) Traitement par corticothérapie IV (SOLUMEDROL 1mg/kg/j) pendant 7 jours puis relais oral par CORTANCYL 1 mg/kg/j soit 40 mg/j.

La thrombopénie et l'anémie persistent sous traitement chimio et radio-thérapique. Le bilan immunologique (Ac anti-plaquettes et test de Coombs direct et indirect) est négatif. La bilirubine libre est à 2 fois la normale témoignant de la persistance d'une hémolyse.

Le mécanisme est probablement double auto-immun et médicamenteux (chimiothérapie et radiothérapie).

Stabilisation de l'AHA et du PTI sous CORTANCYL 1 mg/kg/j.

05/97 : Essai de diminution progressive de la corticothérapie mais rechute de la thrombopénie et de l'anémie hémolytique sous CORTANCYL 10 mg/j.

Bilan tumoral : pas de rechute

Reprise de la corticothérapie aux doses antérieures.

07/97 : Arthrite septique de la hanche à pneumocoque traitée par antibiothérapie IV.

07/98 : 2^{ème} essai de diminution progressive de la corticothérapie jusqu'à 5 mg 1 jour/2 de CORTANCYL, soldée par une rechute de l'anémie hémolytique sans chute des plaquettes avec un Coombs direct négatif et un Coombs indirect positif (Ac anti E, K), donc corticodépendance.

Traitement par corticothérapie IV (SOLUMEDROL 30 mg/kg/j pendant 3 jours) et Ig IV (1 g/kg/j pendant 3 jours) puis relais par une corticothérapie orale par CORTANCYL à la posologie de 2 mg/kg/j.

Recherche d'une récurrence tumorale négative.

01/99 : Soit 2 ans après le début de la corticothérapie apparition de complications à type d'ostéonécrose de la tête fémorale.

3^{ème} essai de diminution de la corticothérapie jusqu'à 15 mg

1 jour/2 avec introduction de CICLOSPORINE A (5 mg/kg/j).

À chaque tentative de diminution de la corticothérapie, on note la récurrence de l'anémie hémolytique avec un taux d'hémoglobine aux alentours de 7 g/dl.

Reprise de la corticothérapie orale aux doses antérieures (15 mg/j) et arrêt de la CICLOSPORINE A après 4,5 mois de traitement à la dose de 5 mg/kg/j.

11/99 : 4ème essai de diminution progressive de la corticothérapie.

05/00 : Cette diminution se solde (à la dose de CORTANCYL de 2,5 mg 1 jour/2) par une récurrence de l'AHAI avec un test de Coombs direct négatif sans rechute de la MH (taux d'hémoglobine à 7,3 g/dl).

Devant les complications liées au traitement par corticoïdes au long cours un traitement non consensuel par Ac monoclonal anti-CD20 (MABTHERA) est envisagé. Il s'agit d'un Ac chimérique dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B afin d'obtenir une déplétion en lymphocytes B et une diminution de l'auto-immunité. Ce traitement consiste en 1 injection/semaine à la dose de 375 mg/m².

Parallèlement le CORTANCYL est repris à la posologie de 20 mg/j. Lors de la première injection, l'hémoglobine est à 10,2 g/dl et les plaquettes à 88000/mm³.

Le traitement permet d'obtenir une efficacité sur les deux lignées cellulaires (Hb>10g/dl et plaquettes>100 000/mm³) et d'arrêter la corticothérapie en 06/00.

Actuellement, la maladie de Hodgkin en rémission avec un recul de 4 ans et 2 mois.

Cas 2 :

(Hôpital Mère-Enfant, CHU de Nantes)

Garçon âgé de 15 ans d'origine française.

ATCD familiaux : cousin germain maternel : cancer du testicule (histologie non précisée),
grand-père paternel : cancer de l'intestin (histologie non précisée).

02/93 : Paragranulome de Poppema de stade IIIAa de localisation axillaire et splénique

Chimiothérapie type ABVD (3 cures) + radiothérapie sus et sous diaphragmatique 20Gy.

09/95 : Découverte d'une thrombopénie (plaquettes à 5000/mm³). Le myélogramme et la biopsie ostéo-médullaire confirment l'origine périphérique de la thrombopénie. Le diagnostic de PTI est retenu. La recherche d'Ac anti-plaquettes n'est pas réalisée. À noter la prise de tétracyclines 3 jours auparavant, à visée anti-acnéique.

Le PTI est traité par Ig IV (1 injection à 1 g/kg) et corticothérapie orale (SOLUPRED 4 mg/kg/j pendant 3 jours puis SOLUMEDROL IV 1g/j pendant 3 jours)

La recherche d'une récurrence tumorale est négative.

L'effet immédiat du traitement (Ig et corticoïdes) permet la disparition du syndrome hémorragique, mais le taux plaquettaire reste bas à 10000/mm³.

15 jours plus tard, la thrombopénie s'est corrigée.

Guérison du paragranulome de Poppema avec un recul de 7 ans et 7 mois.

Cas 3 :

(Hôpital R. Debré, CHU d'Angers)

Fille âgée de 15 ans d'origine française.

ATCD personnels : psoriasis

PTI à l'âge de 2 ans traité par corticoïdes (posologie et durée du traitement non précisés), découverte fortuite d'un test de Coombs érythrocytaire positif.

familiaux : - cousine maternelle : maladie de Hodgkin (stade, type histologique non précisés).

- cousin germain maternel : maladie de Hodgkin (stade, type histologique non précisés)

- père : surcharge martiale traitée par saignées (hémochromatose ? diagnostic non précisé).

03/94 : Maladie de Hodgkin IIIBb de localisation cervicale, médiastinale et sous diaphragmatique (latéro aortico cave) de type histologique à cellularité mixte

Chimiothérapie type MOPP/ABVP (4 cures) + radiothérapie sus et sous diaphragmatique 20Gy

Maladie de Hodgkin en rémission.

Remarque : aplasie prolongée après chimiothérapie (surtout le MOPP). Présence d'Ac anti-plaquettes type anti-IgG.

06/96 : Diagnostic de PTI (taux de plaquettes à 35000/mm³) survenant après une angine.

Un traitement par corticoïdes oraux est débuté à la posologie de 2 mg/kg/j pendant 3 jours.

07/96 : Persistance d'une thrombopénie à 19000/mm³ malgré la corticothérapie orale.

Le bilan (biopsie ostéo-médullaire et myélogramme) écarte un envahissement tumoral. L'examen clinique ne retrouve pas d'adénopathies. La radiographie de thorax est normale.

La recherche d'Ac anti-plaquettes est positive de type IgG confirmant la nature auto-immune du purpura.

09/96 : Traitement par Ig IV (400 mg/kg x 2/j 1 fois/mois) pendant 2 mois débuté en raison de la persistance d'une thrombopénie sévère à 10000/mm³. Ce traitement est modifié devant un taux toujours

bas de plaquettes (15000/mm³) pour du SOLUPRED 80 mg/j soit 1,5 mg/kg/j pendant 2 semaines puis diminution progressive.
Le PTI devient corticodépendant (doses non précisées).

04/97 : Une splénectomie est envisagée devant la persistance d'une thrombopénie sévère (14000/mm³), la réponse transitoire aux Ig IV et la réponse médiocre à la corticothérapie.
Elle n'est finalement pas réalisée devant la ré ascension spontanée du taux de plaquettes> à 120000/mm³.

Guérison de la maladie de Hodgkin avec un recul de 6 ans et 6 mois.

Cas 4 :

(Hôpital d'Enfants, CHU de Nancy)

Garçon âgé de 16 ans, d'origine française.

ATCD personnels et familiaux sans particularités

05/97 : Syndrome de Lyell rapportée à une piqûre d'abeille et après application locale d'un anti-inflammatoire non stéroïdien. Au décours de l'hospitalisation, découverte d'adénopathies volumineuses au niveau de plusieurs sites ganglionnaires révélant une maladie de Hodgkin de stade IIIBb de localisation cervicale, axillaire et médiastinale, de type histologique scléronodulaire. La biopsie de la lésion cutanée conclut à une nécrose épidermique avec dépôts granuleux de C3 dans la paroi des vaisseaux associé à une dermite lymphocytaire. Le diagnostic retenu est celui d'épidermolyse généralisée et non celui de syndrome de Lyell qui fait suite à une prise médicamenteuse par voie orale. Or, il n'y a eu aucune prise médicamenteuse avant l'apparition des lésions cutanées

Le bilan immunologique : dosage pondéral des Ig est normal (IgG et IgA à la limite supérieure de la normale), Ac anti-nucléaires, anti-ADN normaux.

Régression spontanée des manifestations cutanées avant le début de la chimiothérapie initiale.

Chimiothérapie type MOPP/ABVD (6 cures) + radiothérapie sus et sous diaphragmatique 20Gy

À noter, l'apparition de nombreux nævi pigmentaires dont la taille et la forme ont été modifiées après le traitement par chimio puis radiothérapie.

11/00 : Probable récurrence de la MH devant la présence d'adénopathies médiastinales au scanner. Bilan en cours.

Prurit depuis 2 mois sans nouvelles manifestations cutanées, aspect des nævi pigmentaires stable.

Cas 5 :

(Hôpital d'Enfants, CHU de Nancy)

Fille âgée de 12 ans d'origine française.

ATCD personnels ou familiaux sans particularités

10/89 : Maladie de Hodgkin IAa de localisation cervicale et de type histologique à prédominance lymphocytaire

Chimiothérapie type VBVP (Solupred, VP16, Velbe, Bléomycine),

3 cures + ABVD, 2 cures + radiothérapie cervicale 20Gy

3 ans plus tard, présence d'adénopathies médiastinales postérieures et cervicales bilatérales associées à un bourgeonnement au niveau du cavum

Les biopsies cervicales écartent une récurrence tumorale.

Dans le cadre du bilan, une IDR à la tuberculine est réalisée, très positive. La recherche de BK est négative.

Devant la présence d'adénopathies et une IDR positive un traitement anti-tuberculeux est débuté pour 6 mois.

En fait, on découvre ultérieurement que la réaction tuberculinique fait suite non pas à une IDR mais à un vaccin par le BCG, conséquence d'une erreur de délivrance pharmaceutique.

Finalement, 1 an après la découverte des adénopathies, un nouveau bilan tumoral est réalisé (biopsie d'une adénopathie cervicale et des végétations).

Conclusion de l'examen histologique : prolifération lymphohistiocytaire sans caractère de malignité.

La patiente refuse la biopsie des ganglions médiastinaux.

11/93 : Apparition d'un érythème noueux avec Ac anti-nucléaires positifs et complexes immuns circulants (CIC) augmentés à 1,5 fois la normale, les adénopathies sont stables.

Une biopsie médiastinale confirme une récurrence de la MH IIAa de localisation cervicale et médiastinale, de type histologique scléronodulaire

Chimiothérapie type MOPP (2 cures) + MINE (2 cures) + radiothérapie sus et sous diaphragmatique 40Gy

Disparition de l'érythème noueux après chimiothérapie.

Actuellement, guérison de la maladie de Hodgkin avec un recul de 7 ans.

Les CIC restent élevés à 2 fois la normale.

Cas 6 :

(Hôpital St Louis, Paris)

Fille âgée de 7 ans d'origine pakistanaise.

ATCD personnels sans particularités.

familiaux : diabète juvénile insulino-dépendant chez le grand-père maternel, un oncle et une tante du côté maternel décédée au Pakistan à l'âge de 11 ans.

12/93 : Maladie de Hodgkin IAb de localisation cervicale, de type histologique scléronodulaire

Chimiothérapie type VBVP (4 cures) + radiothérapie sus-claviculaire 20Gy.

Maladie de Hodgkin en rémission.

07/94 : Apparition d'un vitiligo traité par acide para-amino-benzoïque (PARAMINAN) puis DIPROSONE en application locale.

09/98 : Découverte d'un diabète insulino-dépendant avec Ac anti-îlots de Langerhans (GAD) positifs.

Insulinothérapie par MIXTARD.

À noter la découverte chez une jeune sœur de la patiente d'un DID avec Ac type GAD positifs.

Guérison de la maladie de Hodgkin avec 6 ans et 9 mois de recul.

Cas 7 :

(Hôpital A. Trousseau, Paris)

Garçon âgé de 10 ans d'origine française

ATCD non précisés

Syndrome néphrotique

Traitement par prednisone 60 mg/j pendant 4 semaines et 3 bolus intraveineux de méthylprednisolone de 900 mg sans efficacité
Biopsie rénale : discrète hypercellularité mésangiale considérée comme normale.

Poursuite d'un traitement par CICLOSPORINE A orale à la dose de 6 mg/kg/j associée à 60 mg/j de prednisone. Disparition de la protéinurie après 11 jours de traitement. La posologie des corticoïdes est diminuée après 1 mois de traitement à 40 mg/j, mais la protéinurie réapparaît conduisant à reprendre la dose de 60 mg/j de prednisolone.

- ▶ 6 mois après le début du syndrome néphrotique, diagnostic d'une maladie de Hodgkin IIBb de localisation cervicale et médiastinale, de type histologique scléronodulaire

Chimiothérapie type VBVP (4 cures) + radiothérapie sus diaphragmatique 20 Gy

Réapparition d'une protéinurie massive lors de l'aplasie consécutive à la première cure de chimiothérapie

traitement par prednisone 60 mg/j et pefloxacin 800 mg/j

Disparition du syndrome néphrotique après 7 jours de traitement

Maladie de Hodgkin en rémission (recul non précisé)

Guérison du syndrome néphrotique

Cas 8

(Hôpital Nord, CHU de St Etienne)

Fille âgée de 14 ans d'origine sicilienne.

ATCD personnels sans particularités.

02/ 91 : Diagnostic de maladie de Hodgkin IIBb de localisation cervicale et médiastinale, de type histologique scléronodulaire associée à un syndrome néphrotique avec à la biopsie rénale une hypercellularité mésangiale (présence modérée d'IgM, C1q et C3)
Traitement initial par albumine IV puis prednisone 40 mg/m²/j pendant 7 jours
Chimiothérapie type VBVP (Vinblastine, VP16, Bléomycine, Prednisone)(4 cures)
Rémission tumorale partielle < à 70 % et persistance de la protéinurie
Chimiothérapie type OPPA (Vincristine, Procarbazine, Prednisone, Adriamycine)(1 cure) sans succès, puis MINE (Méthyl-GAG, Ifosfamide, Navelbine, VP16)(2 cures) s'accompagnant d'une majoration de la protéinurie et d'une progression tumorale
Escalade thérapeutique associant BCNU, aracytine, VP16 et melphalan
Décès suite à une maladie veino-occlusive du foie après transplantation médullaire autologue. Protéinurie inchangée

Cas 9 :

(Hôpital des Enfants, CHU de Bordeaux)

Garçon âgé de 12 ans d'origine marocaine.

ATCD personnels et familiaux sans particularités.

1983 : Syndrome néphrotique

Bilan immunologique normal. Biopsie rénale non réalisée

Traitement par prednisone 2 mg/kg/j permettant une disparition de la protéinurie après 13 jours de traitement. Diminution progressive de la corticothérapie sur 6 mois.

- ▶ 2 mois plus tard, il présente une récurrence du syndrome néphrotique
Une corticothérapie est reprise permettant la disparition de la protéinurie

1984, soit 1 an après le diagnostic de syndrome néphrotique, il présente un PTI avec Ac anti-plaquettes positifs et une maladie de Hodgkin IVBb de localisation médiastinale et hépatique et de type histologique à cellularité mixte

Traitement du PTI par Ig IV sans succès puis, 3 plasmaphérèses
Chimiothérapie type MOPP (5 cures) et ABVD (5 cures) + radiothérapie médiastinale

Guérison de la maladie de Hodgkin avec un recul de 16 ans.

Pas de nouvelle récurrence du PTI et du syndrome néphrotique.

Cas 10 :

(Hôpital Bicêtre, Paris)

Garçon âgé de 12 ans

ATCD non précisés

Maladie de Hodgkin IIBb de localisation supra claviculaire et médiastinale et de type histologique à cellularité mixte associée à un syndrome néphrotique

Dosage du complément normal, biopsie rénale non réalisée

Chimiothérapie type MOPP (2 cures) et ABVD (2 cures) + radiothérapie médiastinale.

Rémission tumorale et disparition de la protéinurie

► 14 mois plus tard, récidive tumorale médiastinale sans rechute de la protéinurie

Chimiothérapie type MINE (3 cures) suivie d'une chimiothérapie intensive (drogues non précisées) et greffe de moelle autologue + radiothérapie médiastinale.

Deuxième rémission tumorale sans réapparition du syndrome néphrotique (recul non précisé).

Cas 11

(Centre L. Bérard, CHU de Lyon)

Fille âgée de 15 ans

ATCD non précisés

Syndrome néphrotique avec dosage du complément normal

Biopsie rénale : normale

Traitement par 3 injections de prednisolone 5 mg/kg/dose permettant la disparition de la protéinurie

► 1 mois plus tard, récurrence de la protéinurie associée à la découverte d'une maladie de Hodgkin IIBb de localisation cervicale et médiastinale, de type histologique à cellularité mixte

Chimiothérapie type MOPP (2 cures) et ABVD (2 cures) + radiothérapie sus diaphragmatique 20 Gy

Rémission tumorale et disparition du syndrome néphrotique (recul non précisé).

C. RÉSUMÉ DE L'ÉTUDE PERSONNELLE

Au total, notre étude reprend 11 observations de patients ayant présenté 13 manifestations auto-immunes au cours de la MH parmi les 610 enfants traités pour une MH de 1982 à 1999 en France.

1) Caractéristiques des patients étudiés

Le *tableau 1* reprend les caractéristiques principales des 11 patients étudiés concernant l'âge au moment du diagnostic de la MH, le sexe, les antécédents familiaux et personnels.

L'âge moyen est de 12 ans avec la majorité des patients entre 10 et 16 ans. À noter cependant pour le cas 1, la survenue précoce de la MH à l'âge de 3 ans et à 7 ans pour le cas 6.

En ce qui concerne la répartition selon le sexe, on observe une répartition homogène avec 6 garçons et 5 filles.

Pour 2 patients (cas 1 et 3), on retrouve des antécédents familiaux de MH.

Pour le cas 1 il s'agit de son père. La MH est diagnostiquée à l'âge de 27 ans, de stade II, l'histologie n'est pas précisée dans l'observation.

Pour le cas 3, il existe 2 cas de MH du côté maternel (un cousin germain et un cousin au second degré). Le stade et l'histologie ne sont pas connus.

Le patient n°3 présente des antécédents familiaux de cancer de l'intestin chez le grand-père maternel (histologie non précisée) et un cancer du testicule chez un cousin maternel (sans autre précision).

La famille de la patiente n°7 présente de nombreux cas de diabète insulino-dépendant juvénile (sœur, grand-père maternel et un frère et une sœur de la maman).

Les antécédents personnels sont peu nombreux. Le cas 3 présente un psoriasis et à l'âge de 2 ans un PTI. Les autres patients n'ont pas d'antécédents particuliers. Cependant pour 3 cas, ces antécédents ne sont pas connus (cas 7, 10 et 11).

Tableau 1 : caractéristiques des patients étudiés

Cas N°	Age années	Sexe M/F	Antécédents familiaux	Antécédents personnels
1	3	M	Père : MH à 27 ans, stade II, histologie non précisée	Aucun
2	15	M	Cousin germain maternel : Kc testicule, histologie non précisée Grand-père paternel : Kc intestin, histologie non précisée	Aucun
3	15	F	Père : surcharge martiale, dg non précisé Cousin germain maternel : MH, sans précision Cousin maternel : MH, sans précision	PTI à 2 ans Psoriasis
4	16	M	Aucun	Aucun
5	12	F	Aucun	Aucun
6	7	F	Sœur : DID Grand-père maternel : DID Oncle maternel : DID Tante maternelle : DID	Aucun
7	10	M	Non précisés (NP)	NP
8	14	F	NP	NP
9	12	M	Aucun	Aucun
10	12	M	NP	NP
11	15	F	NP	NP

Kc : cancer

dg : diagnostic

NP : non précisé

MH : maladie de Hodgkin

PTI : purpura thrombopénique auto-immun

DID : diabète insulino-dépendant

2) Caractéristiques de la MH

Le tableau 2 résume les caractéristiques de la MH pour chaque patient.

Ainsi, on remarque que 2 patients ont un stade I, 5 ont un stade II, 3 patients ont un stade III et 1 un stade IV.

La majorité des enfants (7/11) ont des symptômes "B".

En ce qui concerne l'évolution de la MH, 6 patients n'ont pas présenté de rechute tumorale.

Quatre patients ont rechuté : le cas 1 a présenté 3 récurrences, 4, 7 et 10 ans après le diagnostic initial, actuellement en rémission avec un recul de 4 ans.

Les 3 autres patients ont rechuté 3,5 ans après pour le cas 4, 5 ans après pour le cas 5 et 14 mois après pour le cas 10.

Le taux de rechute est donc élevé à 36 %.

On note un seul décès chez une adolescente de 14 ans dont la MH de stade IIBb scléronodulaire a échappé au traitement chimio et radiothérapique.

Tableau 2 :caractéristiques de la maladie de Hodgkin

Cas N°	Stade Localisation	Type histologique	Traitements Chimio (nb de cures) RT	Évolution
1	IIAa Cervical bilatéral	Scléronodulaire	MOPP/ABVD (2/2) RT cervicale 20Gy	<u>4 ans après</u> : 1 ^{ère} rechute stade IIIBb traitée par MINE (2)+autogreffe med.+RT sus et sous diaphragmatique 20 Gy <u>7 ans après</u> : 2 ^{ème} rechute stade IIIAa à cellularité mixte+PTI traitée par OPPA (2)+autogreffe méd. <u>10 ans après</u> : 3 ^{ème} rechute stade 1Aa+récidive du PTI+AHAI traitée par MOPP (4)+RT cervicale 20 Gy Rémission (recul de 4 ans 2 mois)
2	IIIAa Axillaire et splénique	Paragranulome de Poppema	ABVD (3) RT sus et sous diaphragm.20 Gy	Guérison (recul de 7 ans 7 mois)
3	IIIBb Cervical, médiastinal aortico cave	Cellularité mixte	MOPP/ABVD (2/2) RT sus et sous diaphragm. 20 Gy	Guérison (recul de 6 ans 6 mois)

4	IIIBb Cervical, axillaire et médiastinal	Scléronodulaire	MOPP/ABVD (3/3) RT sus et sous diaphragm. 20 Gy.	<u>3.5 ans après</u> : adénopathies médiastinales, probable rechute. Bilan en cours.
5	IAa Cervical	Prédominance lymphocytaire	VBVP/ABVD (3/2) RT cervicale 20 Gy	<u>5 ans après</u> : 1 ^{ère} rechute stade IIAa scléronodulaire+érythème nouveau traitée par MOPP/MINE (2/2)+RT sus et sous diaphragm. 40 Gy Guérison (recul de 7 ans)
6	IAb Cervical	Scléronodulaire	VBVP (4) RT sus clav. 20 Gy	Guérison (recul de 6 ans 9 mois)
7	IIIBb Cervical et médiastinal	Scléronodulaire	VBVP (4) RT sus diaphragm. 20 Gy	Rémission (recul de non précisé)
8	IIIBb Cervical et médiastinal	Scléronodulaire	VBVP (4) puis OPPA (1)+ MINE (2) puis Consolidation (BCNU, VP16, Aracytine, mel phalan)+auto- greffe méd.	Rémission<70 % Évolution tumorale et décès suite à une maladie veino-occlusive du foie après autogreffe de moelle.
9	IVBb Médiastinal et hépatique	Cellularité mixte	MOPP/ABVD (5/5) RT médiast. 20 Gy	Guérison (recul de 16 ans)
10	IIIBb Sus clav. et médiastinal	Cellularité mixte	MOPP/ABVD (2/2) RT médiast. 20 Gy	<u>14 mois après</u> : rechute médiastinale traitée par MINE (3)+autogreffe méd.+RT médiastinale Rémission (recul non précisé)
11	IIIBb Cervical et médiastinal	Cellularité mixte	MOPP/ABVD (2/2) RT sus diaphragm. 20 Gy	Rémission (recul non précisé)

RT : radiothérapie

Autogreffe méd. : autogreffe médullaire

Gy : Gray

Diaphragm. : diaphragmatique

3) Caractéristiques des manifestations auto-immunes

a) Manifestations hématologiques : PTI et AHAI

Au total, nous avons rassemblé 4 observations de PTI avec pour le cas n°1 une AHAI associée (tableau 3) et pour le cas n°9 un syndrome néphrotique associé (le cas 9 est rapporté dans le paragraphe "manifestations néphrologiques").

Toutes les manifestations hématologiques surviennent après le diagnostic de MH, dans un délai variable de 1 à 7 ans.

Les Ac, quand ils sont recherchés, sont, dans notre série, toujours positifs. Pour un seul des patients (patient n°1), il s'agit d'Ac dirigés contre les glycoprotéines de membrane des plaquettes (Ac anti-1b, anti-gp9), plus spécifiques d'un purpura thrombopénique auto-immun.

Concernant le traitement spécifique du PTI, il n'est pas uniforme. Tous les patients ont été traités par Ig IV à des posologies et pour une durée variables. Ce traitement est parfois associé à un traitement par corticoïdes par voie orale (cas n°1, 2 et 3) et intraveineuse (cas n°1 et 2). Là encore, les schémas thérapeutiques ne sont pas identiques dans leur durée et leur posologie.

Pour le patient n°9, devant l'échec des Ig IV, des plasmaphérèses ont été réalisées, efficaces sur la thrombopénie.

Quant à l'évolution, un seul va récidiver (cas 1), une première fois lors de la 3^{ème} rechute de la MH, puis va devenir corticodépendant. Après plusieurs tentatives de diminution de la corticothérapie, le taux de plaquettes est actuellement stabilisé ($>100000/\text{mm}^3$). Le patient est traité par MABTHERA (traitement par Ac anti-CD20).

Notre série rapporte un seul cas d'AHAI (patient n°1), découverte lors de la 3^{ème} rechute de la MH au décours de la chimiothérapie. Les Ac mis en évidence sont des Ig de type anti-D. Une corticothérapie IV puis orale est débutée. L'AHAI évolue ensuite de façon indépendante par rapport à la MH (MH en rémission) devenant corticodépendante. La CICLOSPORINE n'est pas efficace. Alors que le PTI est stabilisé sous CORTANCYL faible dose (2,5 mg 1j/2), l'AHAI récidive. Devant les complications de la corticothérapie prolongée (arthrite septique de hanche, ostéonécrose de hanche), un traitement par MABTHERA est envisagé, actuellement efficace puisque les corticoïdes ont été complètement arrêtés depuis juin 2000.

Tableau 3 : manifestations hématologiques

Cas N°	Date de survenue/MH	Type d'Ac	Traitement spécifique	Évolution/MH	Manifestations autoimmunes associées
1	7 ans après lors de la 2 ^e rechute de la MH	Ac anti gp-1b, anti gp9	Ig IV 1g/kgx3j	Normalisation des plaquettes après 1 ^{er} OPPA Récidive 3 ans après lors de la 3 ^{ème} rechute de la MH. Ttt par Ig IV 1g/kgx2j+ SOLUMEDROL 2mg/kg/jx2j puis 4mg/kg/jx10j, efficacité transitoire puis corticodépendance 4 ^{ème} rémission de la MH	AHAI avec Ac anti-D découverte au cours de la chimio (MOPP) de la 3 ^e rechute de la MH. Ttt par SOLUMEDROL 1mg/kg/jx7j puis CORTANCYL 1mg/kg/j puis corticodépendance Essai de ttt par CICLOSPORINE 5 mg/kg/j, sans succès Stabilisation du taux d'Hb>10 g/dl sous ttt par MABTHERA (Ac anti-CD20)
2	2 ans après	Ac non recherchés	Ig IV 1g/kgx1j+ SOLUPRED 4mg/kg/jx3j Puis SOLUMEDROL 1g/jx3j	Disparition du PTI Guérison du paraganulome de Poppema	À noter un PTI à l'âge de 2 ans traité par corticoïdes oraux
3	2 ans après	Ac anti-IgG	Ig IV 800mg/kgx1/ mois (2 inj) puis SOLUPRED 80 mg/jx1 5j puis diminution progressive	Le PTI devient corticodépendant. Après 5 mois de corticoïdes, disparition du PTI. Guérison de la MH	

Ac : anticorps
Ig : immunoglobuline
IV : intraveineuse
Ttt : traitement
Hb : hémoglobine

PTI : purpura thrombopénique auto-immun
AHAI : anémie hémolytique auto-immune
MH : maladie de Hodgkin

b) Manifestations rénales

Le tableau 4 regroupe 5 cas de syndrome néphrotique (SN).

Pour les 5 patients, le SN survient soit avant (jusqu'à 1 an), soit en même temps que la MH.

L'évolution du SN est variable suivant les patients.

Pour un patient, le SN, après une première récurrence, est guéri avant la survenue de la MH (patient n°9).

Pour 2 patients, le SN va récidiver lors du diagnostic de MH (patients n°7 et 11) avec pour le patient 7 une nouvelle récurrence sous chimiothérapie.

Pour 2 patients, le diagnostic de SN est concomitant de celui de la MH (patients n° 8 et 10). Le patient 8 va décéder sans rémission ni du SN ni de la MH. Le patient 10 va présenter une rechute de la MH sans récurrence du SN.

À l'examen anatomopathologique, un seul cas (cas 8) présente une hypercellularité mésangiale, les cas n°7 et 11 ont une biopsie normale. Pour 2 patients, la biopsie n'a pas été réalisée.

En ce qui concerne les traitements, 4/5 patients ont reçu une corticothérapie orale à des posologies et pour une durée variables. Pour 2/4 ce traitement est efficace (cas 9 et 10). Pour 1 patient (cas 7), il est inefficace. Après un traitement par corticoïdes IV, sans succès, la protéinurie disparaît sous CICLOSPORINE et SOLUPRED.

Le dernier cas (n°8) va présenter un échappement aux traitements du SN et de la MH pour finalement décéder.

Le cas 11 est traité par corticoïdes IV avec succès sur le SN.

Tableau 4 : manifestations rénales

Cas N°	Date de survenue/MH	Biopsie rénale	Traitement	Évolution/MH
7	6 mois auparavant	Normale (discrète hypercellularité mésangiale)	SOLUPRED 60mgx4 sem puis SOLUMEDROL 900mg (3 bolus) puis CICLOSPORINE 6mg/kg/j+SOLUPRED 60mg/j, efficace	Récidive de la protéinurie lors de la diminution des corticoïdes et découverte d'une MH. Disparition du SN après 1 ^{ère} cure de chimio Réapparition du SN à la 2 ^{ème} cure, ttt par SOLUPRED 60mg/j+PEFLOXACINE 800mg/j, disparition du SN Guérison de la MH
8	Au diagnostic	Hypercellularité mésangiale IgM+,C1q+,C3+	SOLUPRED 40mg/m2/jx7j sans efficacité	Échappement tumoral sans rémission. Persistance de la protéinurie
9	1 an auparavant	Non réalisée	SOLUPRED 2mg/kg/jx13j Puis récidive 2 mois +tard, ttt par corticoïdes (doses ?). Pas de nouvelle récidive	PTI (Ac anti-plaquettes+) révélant la MH 1 an après le dg de SN. Ttt du PTI par Ig IV (doses ?) puis 3 plasmaphérèses, efficaces Guérison de la MH
10	Au diagnostic	Non réalisée	Pas de ttt spécifique (mais corticothérapie du MOPP :SOLUPRED 40mg/m2/jx15j)) Disparition du SN	Rechute de la MH 14 mois +tard sans récidive du SN Guérison de la MH
11	1 mois auparavant	Normale (discrets changements minimes)	SOLUMEDROL 5mg/kg/inj (3inj), efficace	Récidive du SN révélant la MH Pas de ttt spécifique du SN Disparition du SN et Guérison de la MH

Ig : immunoglobuline

C1q, C3 : fractions du complément

Sem : semaine

Ttt : traitement

Inj : injection

Ac : anticorps

SN : syndrome néphrotique

MH : maladie de Hodgkin

PTI : purpura thrombopénique auto-immun

c) Manifestations endocriniennes

Le tableau 5 reprend un seul cas de DID observé dans notre série.
À noter les nombreux antécédents de DID familiaux avec chez la sœur de la patiente la présence des mêmes Ac de type GAD.

Tableau 5 : manifestations endocriniennes

Cas N°	Date de survenue/MH	Type d'AC	Traitement	Évolution/MH Autres particularités
6	5 ans après	Ac anti-ilots de Langerhans (GAD)	Insuline	Guérison de la MH Vitiligo survenu 7 mois après le dg de MH Nombreux ATCDs de DID dans la famille maternelle

d) Manifestations dermatologiques

Le tableau 6 résume les 2 manifestations cutanées auto-immunes observées dans notre étude et leurs caractéristiques.

La première est une épidermolyse généralisée.
La seconde un érythème noueux.

Tableau 6 : manifestations dermatologiques

Cas N°	Date de survenue/MH	Type de lésion	Traitement	Évolution/MH
4	Au diagnostic	Epidermolyse généralisée (nécrose épidermique avec dépôts granuleux de C3)	Pas de ttt spécifique	Disparition des lésions cutanées avant le début de la chimio Actuellement probable rechute tumorale en cours de bilan à 3,5 ans du diagnostic initial
5	5 ans après	Érythème noueux	Pas de ttt spécifique	Disparition des lésions cutanées sous chimio (2 ^e MOPP) Guérison de la MH

**DISCUSSION DES
OBSERVATIONS :
LES MANIFESTATIONS AUTO-
IMMUNES AU COURS DE LA
MALADIE DE HODGKIN DE
L'ENFANT**

DISCUSSION DES OBSERVATIONS PERSONNELLES : LES MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES AU COURS DE LA MALADIE DE HODGKIN DE L'ENFANT

Elle concerne, au total 610 enfants inclus dans les protocoles thérapeutiques multicentriques français MDH82 (238 patients) et MDH90 (372 patients) de 1982 à 1999.

Nous rapportons 11 observations pédiatriques associant à la MH 13 manifestations auto-immunes : 4 PTI dont un associé à une AHAI, 5 syndromes néphrotiques, 1 érythème noueux, 1 épidermolyse généralisée et 1 diabète insulino-dépendant.

Nous avons pu comparer ces observations à celles, rares, de la littérature chez l'enfant.

A. MANIFESTATIONS HÉMATOLOGIQUES

1) Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)

L'incidence de l'AHAi compliquant une MH n'est pas connue chez l'enfant car elle est très rare.

Dans 4 grandes séries de 175 enfants porteurs d'une AHAi, seulement un seul présentait un cancer lymphoprolifératif (lymphome anaplasique à grandes cellules) (23, 78, 204, 205).

En 1992, CHU et al. (34) rapportent 3 cas de AHAi sur 17 MH pédiatriques diagnostiquées en 7 ans.

D'autres auteurs décrivent, chez l'enfant, des cas de MH associant une AHAi (12, 31, 34, 115).

Sur notre série de 11 enfants seulement un seul présente une AHAi associée à un PTI.

Le tableau 7 résume notre cas et les différents cas de la littérature pédiatrique.

Dans les différentes séries pédiatriques, aucune ne rapporte un délai aussi long entre le diagnostic de MH et celui de l'AHAi, survenue chez notre patient n°1, 10 ans après le diagnostic de MH.

Chez celui-ci, l'AHAi est découverte au décours de la 3^{ème} récurrence de sa MH, associée à la récurrence du PTI déjà survenu 3 ans auparavant.

Elle témoigne d'une MH active, en général.

Par la suite, la bicytopenie va persister alors que le patient est en 4^{ème} rémission de sa MH. Elle devient corticodépendante.

On sait que l'AHAi peut évoluer pour son propre compte.

Le test de Coombs peut être positif sans anémie comme pour le patient de CARPENTIERI (31) et le patient n°1 de CHU (34).

Les auteurs de cette revue pédiatrique, n'ont pas retrouvé les autoAc spécifiques IgG anti-I_t décrits par GARRATY en 1974 (70).

On peut noter que, sur les 7 cas de la littérature, 4 patients ont un stade III et 1 un stade IV ; il s'agit donc de MH "agressives". Pour un des patients, le stade n'est pas précisé et, pour notre patient, le stade initial est II

mais l'AHAI survient après la 3^{ème} récurrence tumorale. Par contre, la majorité des stades sont A, alors que LEVINE (117) retrouve 6/7 patients porteurs de symptômes B.

Dans la plupart des cas, la chimiothérapie anti-cancéreuse permet la disparition de l'AHAI : 5 cas sur 6.

Pour notre patient, l'AHAI est devenue corticodépendante nous conduisant à proposer, vu les effets indésirables entraînés par la corticothérapie prolongée, un traitement non conventionnel par Ac monoclonal anti-CD20.

L'association PTI et AHA est rare puisque l'on retrouve uniquement deux cas pédiatriques dans la littérature :

La première observation est décrite par SHAH et al. en 1996 (165) et la deuxième par ERTEM et al. en 2000 (60).

Au total, on insistera, chez notre patient (n°1), sur la présence d'une AHA associée à un PTI survenant dans un contexte de MH "agressive" (3 récurrences tumorales).

La bicytopenie évolue ensuite pour son propre compte, corticodépendante.

La stabilisation a été permise par l'institution d'un traitement par Ac anti-CD20. Le but étant d'obtenir une déplétion lymphocytaire B et une régression du phénomène d'auto-immunité.

À noter, chez ce patient, la présence d'une MH chez son père, laissant supposer l'existence d'un probable terrain (génétique ?) propice au développement d'un cancer et de manifestations auto-immunes.

Chez ce patient, les mutations du gène Fas n'ont pas été retrouvées. Il serait intéressant de reprendre les patients de la série et de les rechercher afin de mettre en évidence, éventuellement, un déficit dans le système Fas..

Tableau 7 : anémie hémolytique auto-immune

études	patients n°	sexe M/F	age années	stade clinique	type histologique	traitement spécifique	type d'Ac	date de survenue/MH	traitement annexe	évolution
CHU 1982	1	F	10	IIIA	SN	RT MOPP	IgG	simultanée	splenectomie	disparition de l'anémie après RT, Coombs+ RC après RT+CT, Coombs- RC, disparition de l'anémie Coombs-
	2	M	13	IIIA	CM	RT	IgG/C'	4 mois avant	splenectomie	
	3	M	3,5	III	SN	RT MOPP	non spécifique	7 ans après	prednisone sans efficacité	RC, disparition de l'anémie Coombs-
CARPENTIERI 1982	1	M	8	np	SN	MOPP	np	2 ans avant	corticothérapie sans efficacité	RC, disparition de l'anémie Coombs+
LEPEU 1983	1	M	16	IIIB	PL	MOPP RT	IgG/C'	simultanée	aucun	RC, disparition de l'anémie Coombs-
BERBEROGLU 1995	1	F	16	IV	np	np	np	simultanée	np	np
notre série	1	M	3	IIAa	SN	MOPP/ABVD RT	IgG anti-D	10 ans après	cortico- dépendance Ac monoclonal anti-CD20	1ère récurrence 4 ans plus tard traitée par RT+MINE puis 1ère autogreffe 2ème récurrence 7 ans plus tard associée à un PTI OPPA puis 2ème autogreffe 3ème récurrence 10 ans plus tard AHAI, Coombs+ et PTI traitée par MOPP+RT AHAI sans rechute de la MH récurrence du PTI+AHAI sans récurrence de la MH stabilisation PTI+AHAI

np:non précisé
SN:scléro-nodulaire

PL:prédominance lymphocytaire
CM:cellularité mixte
RT:radiothérapie
CT:chimiothérapie
IgG:Immunoglobuline G

C':complément
AHAI:anémie hémolytique auto-immune
PTI:purpura thrombopénique auto-immun
RC:rémission complète

2) Purpura thrombopénique auto-immun

L'incidence du PTI dans la MH est de 1,5 % chez l'adulte. Il est donc moins fréquent que l'AHAI.

Chez l'enfant, les publications sont rares et l'incidence n'est donc pas connue. KEDAR et al. rapportent, pour la première fois en 1979, 2 cas de PTI survenant chez 2 adolescents porteurs d'une MH.

Par la suite, 2 autres cas ont également été rapportés par KIRSHNER et al. (103) en 1980 et BERBEROGLU et al. (11) en 1995, parfois associé à d'autres manifestations auto-immunes hématologiques, le plus fréquemment une AHAi ou encore une neutropénie (60, 165).

Le tableau 8 résume les 2 cas publiés chez l'enfant et les 4 cas de notre série dont un, précédemment décrit, présentant une AHAi associée et un autre présentant un syndrome néphrotique.

Le PTI survient quels que soient le stade et le type histologique de la MH.

Pour certains auteurs, il ne semble pas exister de corrélation entre l'activité de la MH et la survenue du PTI.

Cependant pour notre patient n°1, comme nous l'avons déjà mentionné, le PTI survient dans un contexte de MH "agressive" lors de la 2^{ème} puis de la 3^{ème} rechute de la MH, 7 et 10 ans après le diagnostic initial de la MH.

Il est, à chaque rechute, traité par corticothérapie IV et Ig IV puis corticothérapie orale permettant une rémission.

Le PTI évolue ensuite pour son propre compte, dépendant des corticoïdes.

Pour les patients n°2 et 3, le PTI survient 2 ans après le diagnostic de MH alors que celle-ci est en rémission.

Le PTI du patient n°4 révèle la MH. Un an auparavant, ce même patient a présenté un syndrome néphrotique.

Pour le n°2, nous pouvons remarquer que le PTI survient alors que les Ac anti-plaquettes se sont négativés.

Dans ses antécédents, on note la survenue d'un PTI idiopathique à l'âge de 2 ans traité par corticoïdes. On peut s'interroger sur la relation entre ces deux épisodes de PTI.

Pour KIRSHNER et al. et XIROS et al. (103, 200), la réponse au traitement du PTI dépend de l'évolution de la MH sous-jacente. On peut constater que cela n'est pas vrai pour les cas n°2 et n°3 de notre série où le PTI survient à distance de la MH et évolue pour son propre compte.

SHAH et al. (165) mettent en évidence des Ac anti-plaquettes spécifiques anti-glycoprotéine 1b.

Il s'agit du même Ac retrouvé chez notre patient n°1 (Ac anti-gp-1b, anti-gp9). Habituellement, il s'agit d'Ac de type IgG. Leur origine est inconnue : production par la tumeur elle-même ou secondaire à la stimulation par la tumeur ?

Au total, le PTI est, dans notre série, relativement fréquent puisqu'il concerne 4 enfants sur 11. Pour 2 d'entre eux, le PTI survient en l'absence de récurrence de la MH.

Les Ac spécifiques n'ont été retrouvés que dans un cas.

À noter la survenue d'un PTI chez une adolescente aux antécédents de PTI idiopathique. La question de savoir s'il existe une relation entre ces deux épisodes est intéressante.

Pour 2 patients, le PTI s'accompagne d'une autre manifestation auto-immune : dans un cas, une AHA et dans l'autre, un syndrome néphrotique, renforçant l'idée d'un terrain "dysimmunitaire".

Tableau 8 : Purpura thrombopénique auto-immun

études	patients n°	sexe M/F	age années	stade clinique	type histologique	traitement spécifique	type d'Ac	date de survenue/MH	traitement annexe	évolution
KIRSHNER 1980	1	M	16	IIA	SN	RT		3 ans après	prednisone puis cortico- dépendance	Rémission PTI et ADP sous mandibulaire récidive du PTI et ADP sous mandibulaire sans récidive de la MH stabilisation du PTI
ERTEM 2000	1	M	6,5	IB	CM	OPPA RT	Coombs+(IgG+C')	1,5 mois avant	méthyl prednisolone	PTI AHAI récidive de l'AHAI lors d'une infection traitée par corticoïdes RC disparition de l'AHAI et du PTI
notre série	1	M	3,5	IIAa	SN	MOPP/ABVP RT	Ac anti-gp-1b anti-gp9+ Coombs+ avec Ac anti-plaquettes-	7 ans après		1ère récidive 4 ans plus tard traitée par MINE+RT puis 1ère autogreffe PTI associé à la 2ème récidive traitée par OPPA puis 2ème autogreffe récidive du PTI associée à la découverte d'une AHAI lors de la 3ème récidive de la MH 10 ans plus tard 3ème récidive du PTI devenu corticodépendant stabilisation du PTI+AHAI par ttt par Ac monoclonal anti-CD20 RC
	2	F	15	IIIBb	CM	MOPP/ABVP RT	Ac anti-plaquettes-	2 ans après	IgIV puis prednisone	Ac anti-plaquettes sans thrombopénie à noter un PTI à l'âge de 2 ans PTI sans récidive tumorale RC et disparition du PTI
	3	M	15	IIIAa	para- granulome de Poppema	ABVP RT	pas d'Ac anti-plaquettes	2 ans après	IgIV puis prednisone	PTI sans récidive tumorale RC et disparition du PTI
	4	M	12	IVBb	CM	MOPP/ABVP RT	Ac anti-plaquettes+ type non précisé	simultanée	IgIV puis 3 plasmaphérèses	syndrome néphrotique 1 an avant disparition du PTI et guérison de la MH

SN:scléro-nodulaire
CM:cellularité mixte
RT:radiothérapie

Ac:anticorps
Ig:immunoglobuline
C':complément

PTI:purpura thrombopénique auto-immun
AHAI:anémie hémolytique auto-immun
RC:rémission complète

B. MANIFESTATIONS RÉNALES

syndrome néphrotique :

L'association syndrome néphrotique (SN) et MH est seulement de 0,4 % chez l'adulte d'après l'étude de ALPERS et al., reprenant 2 séries de 1700 adultes porteurs d'une MH (3).

Chez l'enfant, cette incidence n'est pas connue. Mais des cas sont décrits dans la littérature pédiatrique (27, 95, 102, 191).

Néanmoins, dans notre série, il s'agit de la manifestation auto-immune la plus fréquente avec 5 patients sur 11.

Le tableau 9 récapitule les données des 5 patients.

Ces patients ont déjà été rapportés par JL STEPHAN (179).

Dans cette série, on retrouve 2 filles pour 3 garçons âgés de 10 à 15 ans.

ALPERS et al. ne retrouvent pas de profil particulier de patient susceptible de développer un SN (âge, sexe) ou en tout cas il est conforme à celui de la MH (3).

Certains auteurs ont pu observer que le stade de la maladie était un stade III ou IV (156). Mais cela n'est pas constaté par tous (3).

En ce qui concerne nos 5 patients, 4 ont un stade II et 1 un stade IV. Cependant il est intéressant de noter que tous ont des signes d'évolutivité "B".

Pour le type histologique, nous retrouvons 2 formes scléro-nodulaires et 3 formes à cellularité mixte.

Le SN est décrit pour survenir habituellement pendant la phase active de la maladie. Parfois, il peut précéder la MH (3).

C'est également ce que nous observons, 3 cas présentent les 2 pathologies de façon simultanée. Pour 2 autres enfants, le SN précède la MH de 6 (cas n° 1) et 12 mois (cas n°3).

Dans le cas n°1, on peut s'interroger sur la responsabilité du traitement immunosuppresseur par CICLOSPORINE A.

Il est bien connu aujourd'hui que les traitements immunosuppresseurs favorisent la survenue de cancers en particulier lymphoprolifératifs.

Néanmoins, il s'agit le plus souvent de lymphomes malins non

hodgkiniens EBV+ (178). Le rôle de la CICLOSPORINE A a été mieux défini par le groupe d'étude du Sandimmun dans les syndromes néphrotiques (36). Sur 661 patients porteurs d'un SN traité par CICLOSPORINE A, 5 ont développé un cancer dont 2 une MH.

Au niveau rénal, les lésions les plus typiquement observées par les différents auteurs correspondent à une glomérulonéphrite à changements minimes avec parfois un dépôt de complexes immuns. Mais, dans la majorité des cas, l'examen anatomopathologique de la biopsie rénale est normal.

Un de nos patients (cas n° 5) présente une glomérulonéphrite à changements minimes. Pour les 2 autres, il s'agit d'une hypercellularité mésangiale avec pour l'un d'entre eux (cas n°2), la présence d'IgM et de complément.

Habituellement, le SN régresse après chimiothérapie et/ou radiothérapie parallèlement à la MH.

Cela est vrai pour les cas 1, 3, 4 et 5. Le patient 4 va présenter une récurrence tumorale sans récurrence du SN.

Le cas 2 va décéder d'une évolution de sa MH sans rémission du SN.

L'association SN et PTI chez un patient porteur d'une MH n'a jamais été rapportée. Elle vient s'ajouter aux différentes manifestations auto-immunes associées à la MH renforçant l'idée d'un terrain dysimmunitaire propice chez ces patients.

Les mécanismes physiopathologiques expliquant la survenue d'un SN dans la MH restent un mystère. Plusieurs auteurs évoquent un déficit des lymphocytes T avec l'élaboration de protéases ou cytokines altérant la perméabilité sélective de la membrane basale (108, 131). Cependant peu d'arguments formels in vivo viennent corroborer ces arguments. D'autres suggèrent une étiologie liée à la présence de complexes immuns.

Au total, il s'agit de la manifestation auto-immune la plus souvent associée à la MH (5 cas sur 11) dans notre série.

Elle est également bien décrite dans la littérature.

Sur le plan histologique, l'atteinte classiquement décrite au niveau rénal est une glomérulonéphrite à changements minimes. Nous la retrouvons chez seulement un patient de notre série.

Tableau 2 : Syndrome néphrotique

études	patients n°	sexe M/F	age années	stade clinique	type histologique	traitement spécifique	biopsie rénale	date de survenue/MH	traitement annexe	évolution
UTSCH 1998	1	F	13	IIA	SC	OPPA RT	non réalisée	simultanée	aucun	RC disparition du SN
notre série	1	M	10	IIBb	SC	VBVP	hypercellularité mésangiale	6 mois avant	ciclosporine A et prednisone ttt par prednisone et pefloxacin	récidive du SN et découverte de la MH après CT, RC récidive du SN pdt l'aplasie RC disparition du SN
	2	F	14	IIBb	SC	VBVP	hypercellularité mésangiale IgM+, C1q+, C3+	simultanée	aucun	récidive du SN et de la MH CT par OPPA puis MINE puis CT intensive DCD
	3	M	12	IVBb	CM		non réalisée	1 an avant	prednisone 2° cure de prednisone	récidive du SN survenue d'un PTI 1 an plus tard traité par IgIV et plasmaphérèses RC, disparition du PTI et du SN
	4	M	12	IIBb	CM	MOPP/ABVD RT	non réalisée	simultanée	aucun	récidive tumorale 14 mois après pas de récidive du SN ct par MINE puis CT intensive
	5	F	15	IIBb	CM	MOPP/ABVP RT	GN à changements minimes	simultanée	prednisone	récidive du SN et découverte de la MH

SC:scléro-nodulaire
CM:cellularité mixte
RT:radiothérapie
CT:chimiothérapie

GN:glomérulonéphrite
SN:syndrome néphrotique
RC:rémission complète

C. MANIFESTATIONS ENDOCRINIENNES

diabète insulino-dépendant (DID) :

Le diabète insulino-dépendant est décrit, associé aux pathologies malignes lymphoprolifératives.

Le cas que nous rapportons est celui d'une enfant de 7 ans qui présente une MH de stade IAb scléro-nodulaire. Cinq ans plus tard, apparaît un DID avec Ac anti-îlots de Langerhans de type GAD (glutamic acid decarboxylase).

Le mécanisme auto-immun de ce type de DID est bien connu. Mais le facteur déclenchant ne l'est pas : agent infectieux ou toxique ? mimétisme moléculaire ? cytokines ? génétique ?

Néanmoins, on peut noter chez cette patiente, les antécédents de DID familiaux (sœur, grand-père maternel, un oncle et une tante maternelle) posant la question du rôle de la MH dans cette association.

Au total, les manifestations endocriniennes auto-immunes de la maladie de Hodgkin sont finalement peu nombreuses.

Hormis l'hypercalcémie, qui est la plus fréquente, bien qu'un seul cas soit rapporté chez l'enfant (153), les autres atteintes restent exceptionnelles chez l'adulte (pancréas, surrénales et thyroïde) et non décrits chez l'enfant.

Un seul cas dans notre série présente un DID avec de nombreux antécédents familiaux de diabète. Aussi, peut-on présenter chez cette patiente le DID comme une manifestation auto-immune de la MH ?

D. MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES

1) Epidermolyse généralisée

Le premier cas est une épidermolyse généralisée de type Lyell révélant une MH de stade IIIBb scléro-nodulaire.

Cette manifestation cutanée survient après une piqûre d'abeille et c'est au cours de l'hospitalisation et devant la présence de nombreuses adénopathies que la MH est diagnostiquée.

La biopsie de peau met en évidence une nécrose épidermique avec dépôts granuleux de C3 dans la paroi des vaisseaux associé à une dermatite lymphocytaire conduisant au diagnostic d'épidermolyse généralisée.

Le diagnostic initial de syndrome de Lyell n'est pas retenu. Son mécanisme est associé à la prise de médicaments (en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens) par voie orale, or la recherche d'un médicament déclenchant est restée négative.

Le déficit immunitaire, habituellement reconnu dans le Hodgkin, a été incriminé pouvant exacerber les réactions immunitaires.

Par ailleurs, le patient va présenter après la chimiothérapie et la radiothérapie une modification de taille et de forme de nævi préexistants.

Cet aspect des nævi est également observé chez des patients immunodéprimés (SIDA) ou encore traités par chimiothérapie : rôle aggravant de l'immunodépression connue dans la MH ? Participation de la nécrolyse épidermique ?

La conjugaison de ces trois facteurs est probablement responsable de cette observation tout à fait particulière. Le mécanisme auto-immun est difficile à préciser dans ce contexte.

Aucun cas similaire dans la littérature n'a été retrouvé aussi bien chez l'adulte que chez l'enfant.

2) Érythème noueux

Le deuxième cas que nous décrivons est une adolescente âgée de 12 ans qui présente une MH de stade IAa à prédominance lymphocytaire. Une première chimiothérapie (VEBP et ABVD) puis radiothérapie sont débutées.

Cinq ans plus tard, apparaît un érythème noueux avec Ac antinucléaires et complexes immuns circulants positifs.

Après de nombreuses difficultés diagnostiques (biopsies longtemps refusées par la patiente et sa famille), la récurrence de MH est confirmée.

La chimiothérapie associée à la radiothérapie permet la rémission tumorale et la disparition de l'érythème noueux.

Là encore, il s'agit d'un cas tout à fait original, jamais rapporté.

Les manifestations dermatologiques sont tout à fait exceptionnelles dans la MH de l'enfant.

Les cas décrits sont sporadiques. Il n'existe pas de grande série sur une manifestation associée à la MH.

Deux atteintes sont cependant plus souvent décrites chez l'adulte : la première est la vascularite dite urticariante, la deuxième, le pemphigus.

Chez l'enfant, STRICKLAND et al. rapportent le cas de 2 jeunes filles âgées de 15 ans (182) présentant une vascularite urticariante avec pour l'une d'elle, l'association à une AHA et un PTI.

Au total, notre étude décrit 2 cas (épidermolyse généralisée et érythème noueux) présentant une manifestation auto-immune sur les 11 patients.

Ces deux observations n'ont jamais été rapportées dans le cadre de la MH dans la littérature chez l'enfant comme chez l'adulte.

**LES MECANISMES DE
L'AUTO-IMMUNITE
DANS LA MALADIE DE
HODGKIN**

LES MÉCANISMES DE L'AUTO-IMMUNITÉ DANS LA MALADIE DE HODGKIN

Comme le montre notre étude, les manifestations auto-immunes associées à la maladie de Hodgkin sont exceptionnelles chez l'enfant puisque l'incidence globale que nous rapportons est de 1,8 %.

Nous retrouvons, sur les 11 enfants porteurs d'une maladie de Hodgkin, 13 manifestations auto-immunes dont la plus fréquente est un syndrome néphrotique (5 patients), viennent ensuite les manifestations hématologiques avec 4 purpuras thrombopéniques auto-immuns et 1 anémie hémolytique auto-immune.

La survenue de telles associations suggère la présence d'un désordre de l'auto-immunité.

Ainsi, nous poserons les principales hypothèses retenues actuellement. Mais avant, nous ferons quelques rappels sur le statut immunitaire dans la maladie de Hodgkin.

A. LE STATUT IMMUNITAIRE DANS LA MALADIE DE HODGKIN

Depuis la description anatomo-clinique de la maladie par HODGKIN en 1832, de nombreuses publications se sont attachées à définir les différentes variantes histopathologiques de la MH.

Ces variantes sont le fait des réactions cellulaires et tissulaires autour des cellules tumorales témoignant d'une réaction immunitaire et d'un processus inflammatoire (51).

Ces cellules tumorales sont très probablement d'origine lymphoïde, exprimant un phénotype de cellules activées. Parmi celles-ci, la cellule de Reed-Sternberg est à la base du diagnostic de la MH. Mais sa présence, en faible proportion au sein du tissu tumoral (moins de 1 %), rend son étude difficile.

1) La cellule de Reed-Sternberg : rappels

Il s'agit d'une grande cellule avec un noyau volumineux, souvent bilobé ou multilobé contenant un ou plusieurs nucléoles de grande taille (7).

L'origine de cette cellule reste très controversée.

Une première approche dans la recherche de l'origine des cellules de Reed-Sternberg a été d'abord l'étude immunohistochimique avec la mise en évidence d'Ag de surface, puis la recherche d'oncogènes ou de cytokines caractéristiques d'une lignée cellulaire.

Et enfin, devant la diversité des Ag observés et leur manque de spécificité, les techniques ont eu recours à la biologie moléculaire afin de mettre en évidence des réarrangements géniques caractéristiques des lymphocytes B ou T.

De nombreux autres travaux ont été centrés sur l'interrelation du virus d'Epstein-Barr et de la MH (46).

a) Antigènes exprimés par les cellules de Reed-Sternberg : cellule B ou cellule T ?

Quelle que soit l'origine de la cellule, elle possède des marqueurs témoignant de l'activation de la cellule comme le CD15, CD30 (Ki-1), CD25 (récepteur à l'IL2).

Elles sont par contre habituellement négatives pour le CD45 (Ag commun aux leucocytes).

On retrouve également le HLA-DR, ICAM1, CD95 (apo-1/Fas) et CD40 et CD86 impliqués dans l'activation des cellules B et dans l'interaction avec les cellules T.

Les cellules T entourant les cellules de Reed-Sternberg expriment à la fois le CD40 Ligand et le CD86.

Origine lymphocytaire B :

La cellule de Reed-Sternberg exprime les Ag de différenciation pan B tels que le CD19, CD20 et CD22. Des études immunologiques ont montré qu'il existe des réarrangements clonaux des gènes codant pour les Ig avec des mutations somatiques dans plus de 90 % des MH (87, 98, 105).

Pour d'autres auteurs, le réarrangement des gènes codant pour les Ig et/ou le TCR est rapporté dans 5 à 20 % des cas (76, 84).

Ces constatations récentes, suggèrent que la majorité des cas de MH classique sont originaire de cellules B à un stade de différenciation germinale ou post-germinale.

Mais une origine lymphocytaire B exclusive n'est pas prouvée.

Origine lymphocytaire T :

Des marqueurs T ont été retrouvés dans 15 à 20 % des cellules de Reed-Sternberg : le CD2, CD3, CD4 et le CD5 et des molécules cytotoxiques (2, 40, 61, 97, 141, 160).

De plus, un réarrangement clonal des gènes codant pour les chaînes β et γ du récepteur T a été observé dans certains ganglions hodgkiniens témoignant d'un génotype et d'un phénotype T (164).

Origine lymphocytaire ni B ni T :

Dans 20 à 40 % des cas de MH, certains auteurs ont également observé une petite proportion de cellules de Reed-Sternberg porteuses d'Ag ni T ni B (40, 160).

b) Cytogénétique et translocations chromosomiques

La réalisation d'études cytogénétiques dans la MH est délicate en raison de la difficulté pour obtenir un nombre suffisant de cellules tumorales en mitose. Ceci explique la variabilité des résultats rapportés et l'absence d'anomalies caractéristiques de la MH.

Néanmoins, les anomalies les plus souvent rapportées sont des hyperploïdies avec des aberrations numériques telles que trisomies 5, 9, 15, 18, 22 et X et des anomalies de structure portant sur 6q, 8q, 11q, 14q (35).

La ploïdie des cellules de Reed-Sternberg est habituellement toujours la même chez un même patient. S'il y a perte ou gain d'un ou des chromosomes, il est identique dans toutes les localisations d'un même patient (92).

En ce qui concerne les oncogènes, l'expression de bcl-2 (oncogène régulateur de l'apoptose) est variable et retrouvée dans environ 50 % des cas de MH.

D'autres oncogènes sont exprimés (N-ras, c-myc, c-fms, MGF), mais leur sur-expression ne semble pas associée à une amplification génique.

c) Expression des cytokines par les cellules de Reed-Sternberg

Les cellules de Reed-Sternberg peuvent sécréter de nombreuses cytokines et exprimer leurs récepteurs : IL1 α , TGF β , TNF α , IL5, IL6 et IL9...

IL1, IL2, IL5 et IL6 peuvent être responsable d'une lymphocytose.

L'IL5 par stimulation de la production médullaire de polynucléaires éosinophiles est responsable de l'hyperéosinophilie.

TNF α et TNF β seraient à l'origine d'un amaigrissement.

Le TGF β est responsable de la réaction fibroblastique intra-tumorale anormale.

La plupart des cytokines pourraient expliquer les symptômes systémiques.

d) Implication du virus d'Epstein-Barr

Ces dernières années de nombreuses études ont discuté l'implication du virus d'Epstein-Barr (EBV) dans la MH (21, 142, 195).

Dans la MH, le virus n'est pas silencieux, mais exprime un certain nombre de gènes du cycle de latence tels que LMP1 (Latent Membrane Protein) et les gènes EBER1/2 (Epstein-Barr Encoded RNA).

Il est clair que la MH fait partie du groupe des affections associées à l'EBV. Cependant, le rôle exact du virus dans l'apparition des lésions reste à élucider, même si la détection d'un virus clonal lors du diagnostic, sa persistance lors des rechutes et les propriétés oncogènes de la protéine LMP1 sont un argument en faveur d'un rôle pathogène actif.

Or, seulement 50 % des MH sont associées à l'EBV, laissant supposer l'intervention d'autres agents oncogènes... ?

2) Les perturbations immunologiques dans la maladie de Hodgkin

Les patients porteurs d'une MH non traitée vont présenter un déficit immunitaire caractérisé par une immunité cellulaire fortement réduite, alors que l'immunité humorale est relativement conservée et ce, quel que soit le stade de la maladie (188).

Elle a été constatée la première fois par Reed en 1902 chez 8 patients présentant une anergie tuberculinique avant tout traitement et persiste habituellement longtemps chez les patients guéris (151).

a) Hypersensibilité retardée cutanée (HSR)

Il s'agit du déficit de l'immunité à médiation cellulaire le plus classique dans la MH.

Les événements cellulaires qui aboutissent à l'hypersensibilité retardée sont centrés autour des lymphocytes T effecteurs (surtout de type TH1 sécrétant de l'interféron γ (IFN γ), de l'interleukine 2 et des cytokines) et des macrophages.

LANG et al. montrent une anergie chez 39,7 % des patients contre 1,8 % dans la population saine (110). Cependant, même les patients non anergiques ont une diminution significative du score d'HSR par rapport à la population saine. Il n'y a pas de différence significative selon les formes histologiques de la MH, mais la forme à prédominance lymphocytaire s'individualise car les patients de ce groupe peuvent avoir une HSR normale quand ils ne sont pas anergiques. Le déficit dans ce type histologique obéit à la loi du tout ou rien.

Les stades d'extension n'influent pas sur le déficit. Les symptômes B diminuent de façon significative l'HSR des patients non anergiques.

Le déficit de l'HSR ne se limite pas à l'expression de la mémoire immunitaire aux Ag bactériens, viraux et fongiques ; il concerne également les néoantigènes.

b) Numération des lymphocytes sanguins et de leurs sous-populations

Une lymphocytopenie est reconnue chez 34 % des patients porteurs d'une MH (110).

Elle concerne les lymphocytes T surtout dans les stades avancés de la maladie (stades III et IV) ou encore dans les formes avec symptômes cliniques d'évolutivité B.

Pour d'autres, cette lymphopénie est de 42,5 % (81).

D'autres anomalies ont été évoquées, concernant un déséquilibre dans le ratio lymphocytes T-effecteurs au profit des T-cytotoxiques/T-suppresseurs, ou encore à des inhibiteurs circulants des prostaglandines (93, 202). Cette dernière hypothèse n'a pas été confirmée dans d'autres études.

Cependant, une diminution isolée des lymphocytes T n'est pas suffisante pour expliquer le déficit immunitaire et les désordres associés.

En 1981, FISHER et al. ont montré que le déficit de l'immunité cellulaire était la conséquence d'une sensibilité accrue des T-effecteurs aux monocytes suppresseurs et aux T-suppresseurs, sans que des facteurs solubles tels que des cytokines ou des prostaglandines ne soient mis en jeu (64).

Cette dépression de l'immunité par les lymphocytes T-suppresseurs est plus marquée chez les patients à un stade avancé de la MH ; elle persiste même après rémission complète de la maladie.

Cette sensibilité augmentée des lymphocytes T-effecteurs à leur environnement reste un mystère.

L'interleukine 2 (IL2) pourrait être à la base des interactions entre ces différentes cellules.

c) L'interleukine 2 (IL2)

L'IL2 est produite par les lymphocytes T.

Dans la MH, il semble que la production d'IL2 soit diminuée, d'où un taux de récepteurs solubles à l'IL2 augmenté, augmentant ainsi sa capacité de liaison à l'IL2 et diminuant les interactions possibles avec les cellules natural-killer (NK).

FORD et al. ont démontré que cette diminution d'IL2 était responsable de l'hypersensibilité retardée cutanée (67).

Les causes d'une diminution de production d'IL2 sont probablement variées, soit liées à un réarrangement du gène de l'IL2 ou une anomalie de la transcription de ce gène, soit encore liées à un contrôle négatif des monocytes ou lymphocytes suppresseurs.

Au total, les anomalies de l'immunité dans la MH sont-elles directement liées à la tumeur ?

Ou à l'inverse, peut-on se demander si un déficit immunitaire génétiquement déterminé ne pourrait pas être le primum movens et ainsi, permettre le développement d'une MH où le rôle de l'Epstein Barr virus serait un facteur déclenchant ?

Actuellement, la découverte du rôle du système Fas pourrait être une des explications à cette "dysimmunité".

3) Le système Fas

La molécule Fas/CD95 est une molécule de surface exprimée par les lymphocytes activés qui peut déclencher la mort cellulaire une fois fixée à son récepteur, le Fas-L (Fas-Ligand).

Cette molécule appartient à la famille des TNF (Tumor Necrosis Factor) (114)

Cette interaction Fas/Fas-L intervient donc dans le processus d'apoptose et semble être un mécanisme majeur de régulation pour le contrôle de la durée de vie des lymphocytes périphériques et ainsi de l'auto-immunité.

Chez les patients présentant une perte de fonction du système Fas, on observe un syndrome lymphoprolifératif et des manifestations auto-immunes (anémie hémolytique, purpura thrombopénique, neutropénie, lupus érythémateux disséminé, vascularite, glomérulonéphrite...).

La diminution de la fonction Fas a également été incriminée dans le développement de cancers et la recherche de formes familiales est actuellement une voie de recherche intéressante (199).

Les cellules de Reed-Sternberg expriment CD40 et Fas (CD95). MEKTAR et al. suggèrent que l'interaction CD40/CD40-L (exprimés par les lymphocytes T CD4+) permet aux cellules de Reed-Sternberg, par interaction avec la molécule Fas, de devenir réfractaires à l'apoptose induite par le Fas (130).

RAMENGHI et al. notent que les maladies auto-immunes et les décès par cancers, sont plus fréquents dans les familles qui ont une anomalie du Fas.

Au total, toutes ces constatations renforcent l'idée d'un terrain génétique favorisant auto-immunité et cancer (149).

La perte de fonction du système Fas et les interactions Fas et CD40 peuvent-elles expliquer à elles seules l'association maladie de Hodgkin et manifestations auto-immunes ?

B. BASES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES MANIFESTATIONS AUTO-IMMUNES

Plusieurs hypothèses sont soulevées mais, à ce jour, ces mécanismes restent un sujet controversé.

Deux grandes théories s'opposent.

La première est que l'association manifestations auto-immunes/MH est liée à la tumeur elle-même, soit directement aux cellules tumorales, soit par l'interaction des cellules tumorales et de leur environnement.

La deuxième théorie s'appuie sur la constatation d'un déficit immunitaire commun aux deux pathologies en particulier un déficit au niveau des lymphocytes T. Ce déficit pourrait alors être responsable de la survenue d'une MH et des manifestations auto-immunes.

1) Théorie du conflit hôte-tumeur

a) Réaction de la tumeur

Cette hypothèse s'appuie sur la constatation de nombreux plasmocytes intra-tumoraux qui pourraient être le lieu de production des auto-Ac (117).

Pour expliquer la survenue d'une AHAI lors d'une MH, ANDRIEU et al. en 1981 (5) notent que le lieu de production de l'activité érythrocytaire est probablement le tissu tumoral lui-même.

Trois arguments plaident en faveur de cette hypothèse :

- depuis qu'il existe des techniques adéquates de classement de la MH, jamais il n'a été observé de précession de l'AHAI sur la MH.
- un excès important de plasmocytes a été observé à plusieurs reprises au sein du tissu tumoral.
- l'irradiation d'adénopathies de la MH, lorsqu'elle entraîne une rémission complète, négative parallèlement le test de Coombs.

Les auto-Ac seraient produits par les cellules lymphoïdes malignes. Le rapprochement avec certaines tumeurs solides non hématologiques où l'activité anti-érythrocytaire a pu être décelée renforce cette hypothèse (176).

Le mécanisme de la production auto-immune n'est, jusqu'à présent, pas élucidé.

L'hypothèse de plasmocytes normaux intra-tumoraux stimulés par des globules rouges exprimant un Ag foetal a été suggéré par l'observation d'une activité anti-It par GARRATY et al. et LEVINE et al. (70, 117).

Pour comprendre la production d'auto-Ac de spécificité anti-It, on admet une perte de tolérance immunitaire vis-à-vis d'Ag foetal déprimé à la faveur d'une prolifération néoplasique. L'Ag It jouerait alors le rôle d'un marqueur tumoral au même titre que, par exemple, l'alpha-protéine et l'Ag carcino-embryonnaire.

b) Réaction de l'hôte

KAPLAN et al. ont souligné les étonnantes similitudes de la réaction du greffon contre l'hôte dans la MH (99).

Les cellules tumorales seraient porteuses d'un nouvel Ag d'histocompatibilité provoquant une réaction de "rejet du greffon"(25).

De plus, on note l'émergence de clones auto-immuns, normalement réprimés, favorisée par une défaillance de la surveillance immunitaire liée aux anomalies des lymphocytes T (diminution des lymphocytes T suppresseurs). L'émergence d'un clone auto-immun stimulerait la production d'auto-Ac tels que des Ac anti-nucléaires, anti-tissu, etc...

L'origine de l'auto-Ac pourrait être attribuée aux cellules immunologiquement compétentes, stimulées par la prolifération lymphoïde maligne : l'organisme cherchant à se défendre "dépasserait son but" et l'hyperactivité des lymphocytes conduirait à la production d'auto-Ac (57). Cette hypothèse s'appuie sur les faits suivants, en ce qui concerne l'association MH et AHA1:

- on ne retrouve pratiquement pas d'AHA1 dans la MH à déplétion lymphocytaire.
- le test de Coombs, s'il était positif se négativerait à la phase finale de la maladie.
- la population associant MH et AHA1 aurait une longévité plus importante.

Mais on ne peut pas expliquer cet hyperfonctionnement lymphocytaire dans une maladie où il existe une dépression immunitaire.

Pour PIROFSKI et al. (145), la synthèse d'auto-Ac serait déclenchée par la présence sur les cellules malignes de néo-antigènes peu différents d'Ag érythrocytaires normaux et agissant par réaction croisée.

2) Hypothèse d'un déficit immunitaire sous-jacent prédisposant à la MH et aux pathologies auto-immunes

Qu'un déficit immunitaire prédispose aux cancers, en particulier du système réticulo-lymphocytaire, est bien connu (175).

La possibilité qu'un déficit immunitaire précède la MH est suggérée par les études de BJORKHOLM et al. (15) qui retrouve un déficit immunitaire chez les 6 jumeaux sains de patients porteurs d'une MH. Des études sur de nombreux enfants développant une MH, ont révélé la présence d'un déficit immunitaire chez les membres apparemment sains de la famille (15).

On observe également la présence d'autoAc chez les membres de la famille d'un patient porteur d'une MH (129).

Et enfin, la présence de certains phénotypes HLA chez les patients atteints de MH suggère une prédisposition génétique à la MH (72, 203).

La MH est plus fréquente chez l'immunodéprimé et en particulier chez les enfants atteints d'ataxie télangiectasie. Cela s'observe aussi au cours des déficits immunitaires acquis comme le SIDA.

Ainsi, un sujet ayant un déficit immunitaire particulier aurait une aptitude plus grande à développer une maladie auto-immune et un cancer qui pourrait être soit une nouvelle néoplasie soit un processus auto-immun.

Nous avons précédemment évoqué les désordres immunitaires survenant chez les patients porteurs d'un déficit du système Fas. Ces nouvelles observations vont également dans le sens d'un terrain génétique prédisposant.

D'autre part, on sait également que les déficits immunitaires isolés prédisposent aux manifestations auto-immunes comme l'AHAI, le PTI, la neutropénie auto-immune, pour ne citer que les plus fréquentes.

Ainsi, on connaît la survenue d'une AHAi avec présence d'auto-Ac de type IgG dans les déficits immunitaires T fonctionnels. Dans ces cas, l'AHAI a comme caractéristique, un caractère récidivant et particulièrement rebelle.

De même, dans le syndrome de Wiskott-Aldrich, on peut observer une thrombopénie. Ses mécanismes peuvent être multiples et notamment un mécanisme auto-immun avec la présence d'auto-Ac anti-plaquettes. Ce PTI peut s'observer dans de nombreux déficits immunitaires comme le déficit immunitaire T.

Les leucopénies auto-immunes sont également décrites dans plusieurs types de déficit immunitaire : Wiskott-Aldrich, défaut d'expression des molécules d'histocompatibilité HLA de classe II, déficit immunitaire fonctionnel des lymphocytes T (63).

HOLMES et al. observent que la souris NZB (new Zealand Black mice) qui développe une maladie auto-immune spontanée, présente de façon très précoce des anomalies des cellules T bien avant la survenue des manifestations auto immunes (83).

Finalement, on constate que le déficit immunitaire est un dénominateur commun à la survenue d'une MH ou d'autres pathologies malignes du système réticulo-lymphocytaire d'une part, et à la survenue de manifestations auto-immunes telles qu'une AHAI, un PTI ou encore une neutropénie auto-immune d'autre part.

On peut alors s'interroger sur la prédisposition génétique de certains sujets porteurs d'un déficit immunitaire non connu à développer à la fois une pathologie maligne telle qu'une MH et une maladie auto-immune.

Dans ce cadre, les anomalies de fonctions du système Fas paraissent séduisantes.

CONCLUSION

CONCLUSION

Les manifestations auto-immunes associées à la maladie de Hodgkin sont exceptionnelles chez l'enfant.

Nous avons observé sur 610 enfants inclus dans les protocoles thérapeutiques multicentriques de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique (SFOP) et de la Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique (SHIP) entre 1982 et 1999, 11 patients présentant 13 manifestations auto-immunes.

Cette étude permet d'évaluer à 1,8 % l'incidence globale de ces manifestations auto-immunes au cours de la maladie de Hodgkin de l'enfant. Elles sont comparables à celles de l'adulte et dominées par les signes hématologiques (0,7 % concernant le purpura thrombopénique auto-immun et 0,15 % concernant l'anémie hémolytique auto-immune) et rénaux (0,8 % pour le syndrome néphrotique).

Les hypothèses physiopathologiques sur l'association pathologie auto-immune et maladie de Hodgkin doivent être précisées.

La production d'auto-anticorps par la tumeur est évoquée. Une autre hypothèse s'appuie sur l'existence connue d'un déficit immunitaire concernant les lymphocytes T dans la maladie de Hodgkin et la notion de formes familiales.

Dans ce cadre, les études récentes concernant les désordres du système Fas/Fas-L et CD40 responsables à la fois de l'un et de l'autre sont intéressantes et doivent être poursuivies.

BIBLIOGRAPHIE

BIBLIOGRAPHIE

1. Abrey LE, Askanas V. Association of myasthenia gravis with extrathymic Hodgkin's lymphoma : complete resolution of myasthenic symptoms following antineoplastic therapy. *Neurology*. 1995 ; 45 : 1019.
2. Agnarsson BA, Kadin ME. The immunophenotype of Reed-Sternberg cells : a study of 50 cases of Hodgkin's disease using fixed frozen tissues. *Cancer*. 1989 ; 63 : 2083.
3. Alpers CE, Cotran RS. Neoplasia and glomerular injury. *Kidney International*. 1986 ; 30 : 465-73.
4. Andrew VC, Zlatkov NB. Systemic lupus erythematosus and neoplasia of the lymphoreticular system. *J Dermatol*. 1968 ; 80 : 503-08.
5. Andrieu JM, Youinou P, Marcelli A. Anémie hémolytique auto immune associée à la maladie de Hodgkin. Caractéristiques, pronostic et incidence. *Nouv Press Med*. 1981 ; 10 : 2951-54.
6. Anhalt GJ, Kim S, Stanley JR, Korman NJ, Jabs DA, Kory M, Izumi H, Rattie H 3d, Mutasim D, Ariss-Abda L, et al. Paraneoplastic pemphigus. *N Engl J Med*. 1990 ; 323 : 1729-35.
7. Audouin J, Delsol G. Maladie de Hodgkin : anatomie pathologique. *Rev Prat*. 1993 ; 43 : 1847-50.
8. Baron F, Hermanne JP, Fassotte MF, Beguin Y, Fillet G. Association d'une maladie de Hodgkin et d'un syndrome néphrotique. *Rev Med Liège*. 1998 ; 53 : 651-53.
9. Bar-Shavit Z, Teitelbaum SL, Reitsma P, Hall A, Pegg LE, Trial J, Kahn AJ. Induction of monocytic differentiation and bone resorption by 1,25 dihydroxy-vitamin D3. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1983 ; 80 : 5907-11.
10. Bazex A, Salvador S, Dupré A, Christol B. syndrome paranéoplasique à type d'hyperkératose des extrémités. Guérison après le traitement de l'épithélioma laryngé. *Bull Soc Dermatol Syphilol*. 1965 ; 72 : 182.
11. Berberoglu S, Sarialioglu F, Akyuz C, Kutluk T, Buyukpamucku M. Immune thrombocytopenic purpura in a child with Hodgkin's disease. *Turk J Pediatr*. 1995 ; 37 : 289-92.
12. Berberoglu S. Anemia in a child. *Postgrad Med J*. 1995 ; 71 : 689-91.
13. Berg RE, Kantor GR, Bergfeld WF. Urticarial vasculitis. *Int J Dermatol*. 1988 ; 27 : 468-72.

14. Berkman AW, Kickler T, Braine H. Platelet-associated IgG in patients with lymphoma.
Blood. 1984 ; 63 : 944-48.
15. Bjorkholm M, Holm G, Mellstedt H. Immunologic family studies in Hodgkin's disease. Is the immunodeficiency horizontally transmitted ?
Scand J Haematol. 1978 ; 20 : 297-301.
16. Bowen JD, Kidd P. Myasthenia gravis associated with T-helper cell lymphoma.
Neurology. 1987 ; 37 : 1405-08.
17. Bradley SJ, Hudson GV, Linch DC. Idiopathic thrombocytopenic purpura in Hodgkin's disease : a report of eight cases.
Clin Oncol. 1993 ; 5 : 355-57.
18. Brady-West DC, Thame J, West W. Autoimmune haemolytic anaemia, immunothrombocytopenia and leucopenia. An unusual presentation of Hodgkin's disease.
West Indian Med J. 1997 ; 46 : 95-96.
19. Braund WJ, Naylor BA, Williamson DH, Buley ID, Clark A, Chapel HM, Turner RC. Autoimmunity to insulin receptor and hypoglycemia in patient with Hodgkin's disease.
Lancet. 1987 ; 1(8527) : 237-40.
20. Brazis PW, Biller J, Fure M, Palacios E, Pagano RJ. Cerebellar degeneration with Hodgkin's disease : computed tomography correlation and literature review.
Arch Neurol. 1981 ; 38 : 253-56.
21. Brousset P, Chittal S, Schlaifer D, Icart J, Payen G, Rigal-Huguet F, Voigt JJ, Delsol G. Detection of Epstein-Barr virus messenger RNA in Reed-Sternberg cells by in situ hybridization with biotinylated probes on specially processed Modified Acetone Methyl benzoate Xylene (ModAMex) sections.
Blood. 1991 ; 77 : 1781-87.
22. Brunet P, Schadeck B, Moriceau M. Subacute sensory neuropathy with remission : an association with lymphoma.
J Neurol Neurosurg Psychiatr. 1983 ; 46 : 99-100.
23. Buchanan GR, Boxer LA, Nathan DG. The acute and transient nature of idiopathic immune hemolytic anemia in childhood.
J Pediatr. 1976 ; 88 : 780-83.
24. Bureau I, Picard R, Barrière H. Ichthyose acquise et maladie de Hodgkin.
Ann Dermatol Syphilol. 1958 ; 85 : 30-40.
25. Burnet FM. Immunological aspects of malignant disease.
Lancet. 1967 ; 1 : 1171-74.

26. Cabanillas F, Pathak S, Trujillo J, Manning J, Kratz R, Mc Laughling P, Velasquez WS, Hagemeister FB, Goodacre A, Cork A, et al. Cytogenetic features of Hodgkin's disease suggest possible origin from a lymphocyte.
Blood. 1988 ; 71 : 1615-17.
27. Cale WF, Ulrich IH, Jenkins JJ. Nodular sclerosing Hodgkin's disease presenting as nephrotic syndrome.
South Med J. 1982 ; 75 : 604-06.
28. Cameron DG, Howell DA, Hutchinson JL. Acute peripheral neuropathy in Hodgkin's disease. Report of a fatal case with histologic features of allergic neuritis.
Neurology. 1958 ; 8 : 875-77.
29. Cammarata RJ, Rodnan GP, Jensen WN. Systemic rheumatic disease and malignant lymphoma.
Arch Inter Med. 1963 ; 111 : 330-33.
30. Caress JB, William KA, Preston DC, Logigian EL. A case of Hodgkin's lymphoma producing neuromyotonia.
Neurology. 1997 ; 49 : 258-59.
31. Carpentieri U, Daeschner CW, Haggard MA. Immuno-hemolytic anemia and Hodgkin disease.
Pediatrics. 1982 ; 70 : 320-21.
32. Carr I. The Ophelia syndrome : memory loss in Hodgkin's disease.
Lancet. 1982 ; 10 : 844-45.
33. Cavaillon JM. Les cytokines.
Masson Ed. ISBN.
34. Chu JY. Autoimmune hemolytic anemia in childhood Hodgkin's disease.
Am J Pediatr Hematol Oncol. 1982 ; 4 : 125-28.
35. Clare N, Hansen K. Cytogenetics in the diagnosis of hematologic malignancies.
Hematol Oncol Clin North Am. 1994 ; 8 : 785-807.
36. Collaborative Study Group of Sandimmun in Nephrotic Syndrome. Safety and tolerability of ciclosporin A (Sandimmun) in idiopathic nephrotic syndrome.
Clin Nephrol. 1991 ; 35 (suppl 1) : S48-60.
37. Cudworth AG, Ellis A. Malignant lymphoma and acute S.L.E.
Br Med J. 1972 ; 3 : 291-92.
38. Currie S, Henson RA, Morgan HG, Poole AJ. The incidence of the non metastatic neurological syndrome of obscure origin in the reticuloses.
Brain. 1970 ; 93 : 629-40.
39. Dabbs DJ, Stricker LM, Mignon F, Stricker G. Glomerular lesions in lymphomas and leukemias.
Am J Med. 1986 ; 80 : 63-70.

40. Dallenbach FE, Stein H. Expression of T-cell receptor beta chain in Reed-Sternberg cells.
Lancet. 1989 ; 2 : 828.
41. Dalmau JJ, Graus F, Rosenblum NK, Posner JB. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalitis/sensory neuronopathy. A clinical study of 71 patients.
Medecine. 1992 ; 71 : 59-72.
42. Dansey RD, Hammond-Toole GD, Lai K, Bezwoda WR. Subacute myelopathy :an unusual paraneoplastic complication of Hodgkin's disease.
Med Pediatr Oncol. 1988 ; 16 : 284-86.
43. Darnell RB. Onconeural antigens and the paraneoplastic neurologic disorders : at the intersection of cancer, immunity and the brain.
Proc Natl Acad Sci. 1996 ; 93 : 4529-36.
44. Davies M, Hayes ME, Mawer EB, Lumb GA. Abnormal vitamin D metabolism in Hodgkin's lymphoma.
Lancet. 1985 ; 1(8439) : 1186-88.
45. Delmez JA, Safdar SH, Kissane JM. The successful treatment of recurrent nephrotic syndrome with the MOPP regimen in a patient with a remote history of Hodgkin's disease.
Am J Kidney Dis. 1994 ; 23 : 743-46.
46. Delsol G, Saati TA, Lamant L, Brousset P. Biologie de la cellule de Reed-Sternberg.
In Lymphomes. 3^{ème} édition. 1997. Ed. Frison-Roche.
47. Desnoulez L, Nelken B, Lambilliotte A, Robert Y. Cas radiologique du mois.
Arch Pediatr. 1998 ; 5 : 1253-55.
48. Dessypris EN, Krantz SB, Roloff JS, Lukens JN. Mode of action of the IgG inhibitor of the erythropoiesis in transient erythroblastopeny of childhood.
Blood. 1982 ;59 : 114-23.
49. Devulder B, Plouvier B. Le syndrome néphrotique paranéoplasique au cours de la maladie de Hodgkin.
J Urol Nephrol. 1977 ; 83 : 342-48.
50. Difino SM, Lachant NA, Kirshner JJ. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) : clinical findings and response to therapy.
Am J Med. 1980 ; 69 : 430-42.
51. Diebold J, Audouin J. Maladie de Hodgkin. Une ou plusieurs maladies ?
Ann Pathol. 1989 ; 9 : 84-91.

52. Domeyer C, Schulte-Overberg U, Boll I, Baumgarten E, Bühner C, Fengler R, Henze G. Erythroblastopenia in two patients after splenectomy and polychemotherapy.
Am J Hematol Oncol. 1991 ; 13 : 320-25.
53. Dostrovsky A, Sagher F. Dermatomyositis and malignant tumor.
Br J Dermatol. 1964 ; 58 : 52-61.
54. Doutre MS, Beylot C, Beylot J, Broustet A, Reiffers J, Brusquet M, Barberis C, Garabiol B. Pyoderma gangrenosum et hémopathies. À propos de deux observations.
Nouv Rev Fr Hematol. 1987 ; 29 : 251-54.
55. Drouat S, Khellaf M, Aissaoui A, Forest M. À propos d'une maladie de Pierre-Marie-Bomberger chez l'enfant.
Ann Radiol. 1986 ; 29 : 539-43.
56. Efremidis A, Eiser AR, Grishman E, Rosenberg V. Hodgkin's lymphoma in a adolescent with systemic lupus erythematosus.
Cancer. 1984 ; 53 : 142-46.
57. Eisner E, Ley AB, Mayer K. Coomb's positive hemolytic anemia in Hodgkin's disease.
Ann Intern Med. 1967 ; 66 : 258-73.
58. Eldar N, Shoenfeld Y, Douer D, Pinkhas J. hypercalcemia in hodgekin's disease.
Haematologica. 1980 ; 65 : 459-63.
59. English RS, Hurley HJ, Witkowski JA, Sanders J. Generalized anhidrosis associated with Hodgkin's disease and acquired ichthyosis.
Ann Intern Med. 1963 ; 58 : 676.
60. Ertem M, Uysal Z, Yavuz G, Gözdasoglu S. Immune thrombocytopenia and hemolytic anemia as presenting manifestation of Hodgkin disease.
Pediatr Hematol Oncol. 2000 ; 17 : 181-85.
61. Falini B, Stein H, Pileri S, Canino S, Farabbi R, Martelli MF, Grignani F, Fagioli M, Minelli O, Ciani C, et al. Expression of lymphoid-associated antigens on Hodgkin's and Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease : an immunohistochemical study on lymph node cytopins using monoclonal antibodies.
Histopathology. 1987 ; 11 : 1229.
62. Fernandez O, Morales E, Toledo J. Autoimmune process terminating 24 years later in Hodgkin's disease.
Br J Haematol. 1992 ; 81 : 308-09.
63. Fischer A. Manifestations hématologiques des déficits immunitaires héréditaires.
In Hématologie de l'enfant. Ed Medecine-Sciences, Flammarion. 1995.

64. Fisher RI, Vanhaelen CP, Bostick F. Increased sensitivity to normal adherent suppressor cells in untreated advanced Hodgkin's disease. *Blood*. 1981 ; 57 : 830-35.
65. Flier JS, Bar RS, Muggeo M, Kahn CR, Roth J, Gorden P. The evolving clinical course of patients with insulin receptor autoantibodies : spontaneous remission or receptor proliferation with hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 1978 ; 47 : 985-95.
66. Flipo RM, Hardouin P, Walter MP, Thomas P, Bauters F, Duquesnoy B. Pyoderma gangrenosum et polyarthrite chronique paranéoplasiques révélateurs d'une maladie de Hodgkin. *Rev Med Int*. 1990 ; 11 : 149-53.
67. Ford RJ, Tsao J, Kouttab NM, Sahasrabudde CG, Mehta SR. Association of an interleukin abnormality with the T cell defect in Hodgkin's disease. *Blood*. 1984 ; 64 : 386-92.
68. Fournier B, Bouscarat F, Le Bozec P, Joly P, Gardin P, Grossin M, Descamps V, Crickx B, Belaich S. Paraneoplastic pemphigus associated with a chronic lymphocytic leukemia. *Am Dermatol Venerol*. 1996 ; 123 : 483-86.
69. Freedman MH, Saunders EF. Transient erythroblastopeny in childhood : varied pathogenesis. *Am J Haematol*. 1983 ; 14 : 247-54.
70. Garraty G, Petz LD, Wallerstein RO, Fudenberg HH. Autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease associated with anti-I_t. *Transfusion*. 1974 ; 14 : 226-31.
71. Goodwin JS. Remission in systemic lupus erythematosus after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *JAMA*. 1980 ; 17 : 1962.
72. Graff KS, Simon RM, Yankee RA, DeVita VT, Rogentine GN. HLA antigens in Hodgkin's disease : histopathologic and clinical correlations. *J Natl Cancer Inst*. 1974 ; 52 : 1087-90.
73. Graus F, Dalmau J, Valldeoriola F. Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol*. 1997 ; 74 : 55-61.
74. Graus F, Gutelkin SH, Ferrer I, Reiriz J, Alberch J, Dalmau J. Localization of the neuronal antigen recognized by anti-Tr antibodies from patients with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease in the rat nervous system. *Acta Neuropathol*. 1996 ; 96 : 1-7.

75. Green JA, Dawson AA, Walker W. Systemic lupus erythematosus and lymphoma.
Lancet. 1978 ; 2 : 753-56.
76. Griesser H, Feller AC, Mak TW, Lennert K. Clonal rearrangements of T-cell receptor and immunoglobulin genes and immunophenotypic antigen expression in different subclasses of Hodgkin's disease.
Int J Cancer. 1987 ; 40 : 157-160.
77. Grobdis B, Jegu P, Leblay R. Syndrome de Gougerot-Sjögren et syndromes lymphoprolifératifs malins.
Rev Med Intern. 1998 ; 19 : 319-24.
78. Habibi B, Homberg JC, Schaison G, Salmon C. Auto-immune hemolytic anemia in children : a review of 80 cases.
Am J Med. 1974 ; 56 : 61-69.
79. Hahn A, Claviez A, Brinkmann G, Altermatt HJ, Schneppenheim R, Stephani U. Paraneoplastic cerebellar degeneration in pediatric Hodgkin disease.
Neuropediatrics. 2000 ; 31 : 42-44.
80. Hammack J, Kotanides MS, Rosenblum MK, Posner JB. Paraneoplastic cerebellar degeneration.
Neurology. 1992 ; 42 : 1938-43.
81. Hancock BW, Dunsmore IR, Swan HT. Lymphopenia : a bad prognostic factor in Hodgkin's disease.
Scand J Haematol. 1982 ; 29 : 193-99.
82. Hansen BA, Sorensen PS, Lauritzen MJ, Iversen J, Laulund P, Petura JE, Nielsen JB, Paulson OB. A case of malignant lymphoma and myasthenia gravis.
Scand J Haematol. 1983 ; 31 : 155-60.
83. Holmes MC, Burnet FM. The natural history of autoimmune disease in NZB mice : a comparison with the pattern of human autoimmune manifestations.
Ann Intern Med. 1963 ; 59 : 265-76.
84. Hsu SM, Hsu PL. The nature of Reed-Sternberg cells : phenotype, genotype and others properties.
Crit Rev Oncog. 1994 ; 5 : 213-45.
85. Hughes M, Ahern V, Kefford R, Boyages J. Paraneoplastic myelopathy at diagnosis in a patient with pathologic stage IA Hodgkin disease.
Cancer. 1992 ; 70 : 1598-60.
86. Hughes RAC, Britton T, Richards M. Effects of lymphoma on the peripheral nervous system.
J Royal Soc Med. 1994 ; 87 : 526-30.

87. Hummel M, Ziemann K, Lammert H, Pileri S, Sabattini E, Stein H. Hodgkin's disease with monoclonal and polyclonal populations of Reed-Sternberg cells.
N Engl J Med. 1995 ; 333 : 901.
88. Hunninghake GW, Crystal RG. Pulmonary sarcoidosis : a disorder mediated by excess helper T-lymphocyte activity at sites of disease activity.
N Engl J Med. 1981 ; 305 : 429-34.
89. Hunter JD, Logue GL, Joyner JT. Autoimmune neutropenia in Hodgkin's disease : a case report (abstract).
Clin Res. 1981 ; 29 : 336A.
90. Hyman LR, Burkholder PM, Joo PA, Segas WE. Malignant lymphoma and nephrotic syndrome : a clinicopathologic analysis with light, immunofluorescence and electronic microscopy of the renal lesions.
J Pediatr. 1973 ; 82 : 207-17.
91. Ilhan I, Kutluc T, Gogus S, Besim A, Buyuk Pamukcu M. Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy in a child with a thymic carcinoma : an unusual presentation in childhood.
Med Pediatr Oncol. 1994 ; 23 : 140-43.
92. Inghirami G, Macri L, Rosati S, Zhu BY, Yee HT, Knowles DM. The Reed-Sternberg cells of Hodgkin disease are clonal.
Proc Natl Acad Sci USA. 1994 ; 91 : 9842-46.
93. Jandl JH. Blood.
In textbook of hematology.
Boston, Little Brown. 1987 : 853.
94. Julien J, Vital C, Aupy G, Lagueny A, Darriet D, Brechenmacher C. Guillain-Barré syndrome and Hodgkin's disease.
J Neurol Sci. 1980 ; 45 : 23-27.
95. Juwied M, Kim CK, Heyman S. Nephrotic syndrome as an unusual paraneoplastic syndrome of Hodgkin's disease demonstrated on gallium-67 scan.
Clin Nucl Med. 1994 ; 19 : 224-27.
96. Kabakow V, Mines MF, King FH. Hypercalcemia in Hodgkin's disease.
N Engl J Med. 1957 ; 256 : 59-62.
97. Kadin ME, Muramoto L, Said J. Expression of T-cell antigens on Reed-Sternberg cells in a subset of patients with nodular-sclerosing and mixed cellularity Hodgkin's disease.
Am J Pathol. 1988 ; 130 : 345.
98. Kanzler H, Kuppers R, Hansmann ML, Rajewsky K. Hodgkin and Reed-Sternberg cells in Hodgkin's disease represent the outgrowth of a dominant tumor clone derived from (crippled) germinal center B cells.
J Exp Med. 1996 ; 184 : 1495.

99. Kaplan HS, Smithers DW. Autoimmunity in man and homologous disease in mice in relation to the malignant lymphomas.
Lancet. 1959 ; 2 : 1-4.
100. Kaplan HS. Hodgkin's disease, Ed.2. Cambridge, MA :Harvard University Press. 1980 ; 132.
101. Kedar A, Khan AB, Mattern JQA, Fisher J, Thomas PRM, Freeman AI. Autoimmune disorders complicating adolescent Hodgkin's disease.
Cancer. 1979 ; 44 : 112-16.
102. Khan MA, Gandapur AJ, Hameed A, Ahmad A. Hodgkin's disease presenting as nephrotic syndrome : a case report.
J Pak Med Assoc. 1995 ; 45 : 164-65.
103. Kirshner JJ, Zamkoff KW, Gottlieb AJ. Case report : idiopathic thrombocytopenic purpura and Hodgkin's disease : report of two cases and a review of the literature.
Am J Med Sci. 1980 ; 280 : 21-28.
104. Kramer P, Sizoo W Twiss EE. Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease.
Neth J M Med. 1981 ; 24 : 114-19.
105. Kuppers R, Rajewsky K, Zhao M. Hodgkin and Reed-Sternberg cells picked from histological sections show clonal immunoglobulin gene rearrangements and appear to be derived from B cells at various stages of development.
Proc Natl Acad Sci USA. 1994 ; 91 : 10962-6.
106. Lachance DH, O'Neill BP, Harper CM, Banks PM, Cascino TL. Paraneoplastic brachial plexopathy in a patient with Hodgkin's disease.
Mayo Clin Proc. 1991 ; 66 : 97-101.
107. Laforga JB, Vierna J, Aranda FI. Hypercalcemia in Hodgkin's disease related to prostaglandin synthesis.
J Clin Pathol. 1994 ; 47 : 567-68.
108. Lagrue G, Sobel A, Bronellec A, Blanc C. Etude d'une lymphokine agissant sur la perméabilité vasculaire.
Ann Med Intern. 1978 ; 129 : 57-60.
109. Lamant L, Meggetto F, Al Saati T, Brugières L, De Pailleters BB, Rastugue N, Berheim A, Rubie H, Terrier-Lacombe MJ, Robert A, Rigal F, Schlaifer D, Shiuta M, Mori S, Delsol G. High incidence of the t(2;5) (p23 ;q35)translocation in anaplastic large cell lymphoma and its lack of detection in Hodgkin's disease. Comparison of cytogenetic analysis, RT-PCR and P80 immunostaining.
Blood. 1996 ; 87 : 284-91.

110. Lang JM, Oberling F, Bigel P, Mayer S, Waitz R. lymphocyte reactivity to phytohemagglutinin and allogeneic lymphocytes in 32 untreated patients with Hodgkin's disease.
Biomedecine. 1974 ; 21 : 372-77.
111. Lanzkowsky P. Hemolytic anemia.
In : Lanzkowsky P, ed. Manual of pediatric hematology and oncology. New York : Churchill Livingstone, 1995 : 146-47.
112. Lastowska MA. Myasthenic syndrome associated with relapse of Hodgkin's disease.
Acta Haematol Plo. 1994 ; 25 : 55-58.
113. Lauria f, Foa R, Gobbi M, Camaschella C, Lussa P, Respadori D, Tura S. Increased proportion of suppressors/cytotoxic (OKT8+) cells in patients with Hodgkin's disease in long-lasting remission.
Cancer. 1983 ; 52 : 1385-88.
114. Le Deist F, Emile JF, Rieux-Laucat F, Benkerrou M, Roberts I, Brousse N, Fischer A. Clinical, immunological, and pathological consequences of Fas-deficient conditions.
Lancet. 1996 ; 348 : 719-23.
115. Lepeu G, Theodorou-Touchais AM, Souteyrans P. Anémie hémolytique aiguë révélatrice d'une maladie de Hodgkin.
Presse Med. 1983 ; 12 : 171.
116. Leroith D, Roth J. syndromes associated with inappropriate hormone synthesis by tumors :an evolutionary interpretation.
Recent Rev Cancer Res. 1985 ; 99 : 209-20.
117. Levine AM, Thornton P, Forman SJ, Van Hale P, Holdorf D, Rouault CL, Powars D, Feinstein DI, Lukes RJ. Positive Coombs test in Hodgkin's disease : significance and implications.
Blood. 1980 ; 55 : 607-611.
118. Linch DC, Cawley JC, MacDonald SM, Masters G, Roberts BE, Antonis AH, Waters AK, Sieff C, Lydyard PM. Acquired pure red cell aplasia associated with an increased of T cell bearing receptors for the Fc of IgG.
Acta Haematol. 1981 ; 65 : 270-74.
119. Lisak RP, Mitchell M, Zweiman B, Orrechio E, Asbury AK. Guillain Barré syndrome and Hodgkin's disease : 3 cases with immunological studies.
Ann Neurol. 1977 ; 1 : 72-78.
120. Liu KL, Herbecht R, Tranchant C, Gasser B, Warter JM, Wihlm JH, Oberling F. Malignant thymic lymphoblastic lymphoma and myasthenia gravis : an exceptional association.
Nouv Rev Fr Hematol. 1992 ; 34 : 221-23.`

121. Long JC, Hall CL, Brown AC, Stamatou C, Weitzman SA, Carey K. Binding of soluble immuno-complexes in serum of patients with Hodgkin's disease to tissue cultures derived from the tumor.
N Engl J Med. 1977 ; 297 : 295-99.
122. Lucker GPH, Steijlen PM. Acrokeratosis paraneoplastica (Bazex syndrome) occurring with acquired ichthyosis in Hodgkin's disease.
Br J Dermatol. 1995 ; 133 : 322-25.
123. Mac Mahon B. Epidemiology of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 1966 ; 26 : 1189-1200.
124. Mahood JM, Sneddon IB. Pyoderma gangrenosum complicating non-Hodgkin's lymphoma.
Br J Dermatol. 1980 ; 102 : 223-25.
125. Malamud N : Atlas of neuropathy. Berkeley.
University of California Press. 1957, p118.
126. Martin Santos JM, Carretero L, Armentia A, Alonso E, Gil I. Hodgkin's disease occurring in primary Sjögren's syndrome.
Ann Rheum Dis. 1990 ; 9 : 646-47.
127. Martinez-Vea A, Panisello JM, Garcia C, Cases A, Torras A, Mayayo E, Carrera M, Richart C, Oliver JA. Minimal change glomerulopathy and carcinoma. A report of two cases and review of the literature.
Am J Nephrol. 1993 ; 13 : 69-72.
128. Massachusetts General Hospital. Case records n°8-1990.
N Engl J Med. 1990 ; 322 : 531-43.
129. Mendius JR, Dehoratius RJ, Messner RP, Williams RC. Family distribution of lymphocytotoxins in Hodgkin's disease.
Ann Intern Med. 1976 ; 84 : 151-56.
130. Metkar SS, Naresh KN, Redkar AA, Nadkarni JJ. CD40-ligation-mediated protection from apoptosis of a Fas sensitive Hodgkin's-disease-derived cell line.
Cancer Immunol Immunother. 1998 ; 47 : 104-12.
131. Moorthy AV, Zimmerman SW, Burkholder PM. Nephrotic syndrome in Hodgkin's disease. Evidence for pathogenesis alternative to immune complex deposition.
Am J Med. 1976 ; 61 : 471-77.
132. Morgan E, Pang KM, Goldwasser E. Hodgkin's disease and red cell aplasia.
Am J Hematol. 1978 ; 5 : 71-75.
133. Mudde AH, Van den Berg H, Boshuis PG, Breedveld FC, Markusse HM, Kluin PM, Bijvoet OL, Papapoulos SE. Ectopic production of 1,25 dihydroxy vitamin D by B-cell lymphoma as a cause of hypercalcemia.
Cancer. 1987 ; 59 : 1543-46.

134. Mundy GR, Luben RA, Raise LG, Oppenheim JJ, Buell DN. Bone-resorbing activity and supernatants from lymphoid cell lines.
N Engl J Med. 1974 ; 290 : 867-71.
135. Nagai M, Sasaki K, Toduka M, Tasaka T, Goto T, Ohnishi M, Murata M, Ikeda K, Kurata N, Takahara J. Hodgkin's disease and Sjögren syndrome.
Eur J Haematol. 1993 ; 50 : 180-82.
136. Needle MA, Chandra B. Hypercalcemia, Hodgkin's disease and calcitriol.
Ann Intern Med. 1984 ; 100 : 916.
137. Netto D, Shah IA. Hodgkin's disease associated with systemic lupus erythematosus.
Human Pathol. 1991 ; 22 : 398-401.
138. Neuhaus TJ, Wadhwa M, Callard R, Barratt TM. Increased IL2, IL4 and IFN γ in steroid-sensitive nephrotic syndrome.
Clin Ex Immunol. 1995 ; 100 : 474-79.
139. Nilsen BL, Missal ME, Condemi JJ. Appearance of hodgkin's disease in a patient with systemic lupus erythematosus.
Cancer. 1967 ; 20 : 1930-33.
140. Null JA, Livolsi VA, Glenn WWL. Hodgkin's disease of the thymus (granulomatous thymoma) and myasthenia gravis : a unique association.
Am J Clin Pathol. 1977 ; 67 : 521-25.
141. Oudejans JJ, Kummer JA, Jiwa M, Van der Valk P, Ossenkoppele GJ, Kluin PM, Kluin-Nelemans JC, Meijer CJ. Granzyme B expression in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease.
Am J Pathol. 1996 ; 148 : 233.
142. Pallesen G, Hamilton-Dutoit SJ, Rowe M, Young LS. Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. Lancet. 1991 ; 337 : 320-22.
143. Papatestas AE, Osserman KE, Kark AE. The relationship between thymus and oncogenesis : a study of the incidence of nonthymic malignancy in myasthenia gravis.
Br J Cancer. 1971 ; 25 : 635-45.
144. Penn I, Starzl TE. Immuno Suppression and cancer.
Transplant Proc. 1973 ; 5 : 943-47.
145. Pirofsky B. auto immune hemolytic anemia and neoplasia of the reticulo endothelium with a hypothesis concerning etiologic relationships.
Ann Intern Med. 1968 ; 68 : 109-121.
146. Plager J, Stutzman L. Acute nephrotic syndrome as a manifestation of active Hodgkin's disease.
Am J Med. 1971 ; 50 : 56-66.

147. Plante-Bordeneuve V, Baudrimont M, Gorin NC, Gherardi RK. Subacute sensory neuropathy associated with Hodgkin's disease. *J Neurol Sci.* 1994 ; 121 : 155-158.
148. Powell FC, Schroeter AL, Su WPD, Perry O. Pyoderma gangrenosum :a review of 86 patients. *Q J Med.* 1985 ; 55 : 173-86.
149. Ramenghi U, Bonissoni S, Migliaretti G, DeFranco S, Bottarel F, Gambaruto C, DiFranco D, Priori R, Conti F, Dianzani I, Valesini G, Merletti F, Dianzani U. Deficiency of the Fas apoptosis pathway without Fas gene mutations is a familial trait predisposing to development of autoimmune diseases and cancer. *Blood.* 2000 ; 95 : 3176-82.
150. Razis DV, Diamond HD, Craver LF. Hodgkin's disease associated with other malignant tumors and certain nonneoplastic diseases. *Am J Med Sci.* 1959 ; 238 : 327-35.
151. Reed DM. Pathological changes in Hodgkin's disease with special reference to its relation to tuberculosis. *Johns Hopkins Hosp Rep.* 1902 ; 10 : 133-96.
152. Rewcastle N. Subacute cerebellar degeneration with Hodgkin's disease. *Arch Neurol.* 1963 ; 9 : 407-13.
153. Rieke JW, Donaldson SS, Horning SJ. Hypercalcemia and vitamin D metabolism in Hodgkin's disease. *Cancer.* 1989 ; 63 : 1700-07.
154. Rosenbaum T, Gartner J, Korholz D, Janssen G, Schneider D, Engelbrecht V, Gobel U, Lenard HG. Paraneoplastic limbic encephalitis in two teenage girls. *Neuropediatrics.* 1998 ; 29 : 159-62.
155. Rosenthal N, Insogna KL, Godsall JW, Smaldone L, Waldron JA, Stewart AF. Elevations in circulating 1,25 hydroxy-vitamin D in three patients with lymphoma-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985 ; 60 : 29-33.
156. Rossi JF, Dubois A, Brunel M, Janbon C, Vallat G. Manifestations rénales de la maladie de Hodgkin. À propos de deux observations. *Revue de la littérature.* *Sem Hop Paris.* 1982 ; 24 : 1471-75.
157. Roullet E, Desfrancois F, Duyckaerts C. Confrontation de la Salpêtrière (Novembre 1994) : voix scandée, mouvements anormaux et évolution fatale en deux mois chez une femme de 66 ans. *Rev Neurol.* 1996 ; 152 : 563-69.
158. Rudders RA, Aisenberg AC, Schiller AL. Hodgkin's disease presenting as "idiopathic" thrombocytopenic purpura. *Cancer.* 1972 ; 30 : 220-30.

159. Schaefer K, Saupe J, Pauls A, Von Herrath D. Hypercalcemia and elevated serum 1,25 OH vitamin D3 in a patient with Hodgkin's lymphoma. *Klin Wochenschr.* 1986 ; 64 : 89-91.
160. Schmid C, Pan L, Diss T, Isaacson PG. Expression of B-cell antigens by Hodgkin's and Reed-Sternberg cells. *Am J Pathol.* 1991 ; 139 : 701.
161. Schold SC, Cho ES, Sonasundaram M, Posner JB. Subacute motor neuronopathy : a remote effect of lymphoma. *Ann Neurol.* 1979 ; 5 : 271-87.
162. Schwaergerle SM, Bergfeld WF, Senitzer D, Tidrick RT. Pyoderma gangrenosum : a review. *J Am Acad Dermatol.* 1988 ; 18 : 559-68.
163. Scully RE, Mark EJ, Mc Neely WF, Ebeling SH, Phillips LD. Case records of the Massachusetts General Hospital (case 13-1997). *N Engl J Med.* 1997 ; 336 : 1235-41.
164. Seitz V, Hummel M, Marafioti T, Anagnostopoulos I, Assaf C, Stein H. Detection of clonal T-cell receptor gamma-chain gene rearrangements in Reed-Sternberg cells of classic Hodgkin disease. *Blood.* 2000 ; 95 : 3020-24.
165. Shah SH, Warriar RP, Ode DL, Lele HE, Yu LC. Immune thrombocytopenia and hemolytic anemia associated with Hodgkin's disease. *Am J Pediatr Hematol Oncol.* 1996 ; 18 : 227-29.
166. Shapiro CM, Vander Laan BF, Jao W, Sloan DE. Nephrotic syndrome in two patients with cured Hodgkin's disease. *Cancer.* 1985 ; 55 : 1799-1804.
167. Sharma OP. Sarcoidosis and hypercalcemia. *Western J Med.* 1986 ; 144 : 345-46.
168. Sherwood LM. The multiple causes of hypercalcemia in malignant disease. *N Engl J Med.* 1980 ; 303 : 1412-13.
169. Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, Leys K, Zheng W, Van den Berg RJ, Plomp JJ, Van Kempen GT, Chauplannaz G, Wintzen AR, et al. Acquired neuromyotonia : evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. *Ann Neurol.* 1995 ; 38 : 714-22.
170. Singh AP, Charan VD, Desai N, Choudhry VP. Hypertension as a paraneoplastic phenomenon in Childhood Hodgkin's disease. *Leuk Lymphoma.* 1993 ; 11 : 315-17.
171. Slivnick DJ, Nawrocki JF, Fisher RI. Immunology and cellular biology of Hodgkin's disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1989 ; 3 : 205-20.

172. Smitt PS, Kinoshita A, De Leeuw B, Moll W, Coesmans M, Jaarsma D, Henzen-Logmans S, Vecht C, De Zeeuw C, Sekiyama N, Nakanishi S, Shigemoto R. Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor.
N Engl J Med. 2000 ; 342 : 21-27.
173. Sneddon IB. Acquired ichthyosis in Hodgkin's disease.
Br Med J. 1955 ; i : 763-64.
174. Sommelet D. Anémies hémolytiques acquises.
In : Schaison G, Baruchel A, Leblanc T, ed. Hématologie de l'enfant.
Paris : Medecine-Sciences, Flammarion, 1995 : 159-67.
175. Spector BD, Peny GS, Good RA, et al. immunodeficiency diseases and malignancies in Twomey JJ, Good RA (eds) : the immunopathologic of lymphoreticular neoplasms. New York, Plenum. 1978, pp 203-222.
176. Spira MA, Lynch EC. Autoimmune hemolytic anemia and carcinoma :an unusual association. Am J Med. 1979 ; 67 : 753-58.
177. Staalman C, Umans U. Hypertrophic osteoarthropathy in childhood malignancy.
Med Pediatr Oncol. 1993 ; 21 : 676-79.
178. Starzl RE, Nelsnik MA, Porter KA, Ho M, Iwatsuki S, Griffith BP, Rosenthal JT, Hakala TR, Shaw BW Jr, Atchinson RW, Hardesty RL, Jaffe R, Bahnson HT. Reversibility of lymphomas and lymphoproliferative lesions developing under ciclosporin-steroid therapy.
Lancet. 1984 ; 17 : 583-87.
179. Stéphan JL, Deschenes G, Perel Y, Bader-Meunier B, Brunat-Mentigny M, Lejars O, Lamagnères JP. Nephrotic syndrome and Hodgkin disease in children : a report of five cases.
Eur J Pediatr. 1997 ; 156 : 239-42.
180. Stevanovic DV. Hodgkin's disease of the skin.
Arch Dermatol. 1960 ; 82 : 150-53.
181. Stewart AF, Horst R, Deftos LJ, Cadman EC, Lang R, Broadus AE. Biochemical evaluation of patients with cancer-associated hypercalcemia :evidence for humoral and non-humoral groups.
N Engl J Med. 1980 ; 303 : 1377-83.
182. Strickland DK, Ware RE. Urticarial vasculitis :an autoimmune disorder following therapy for Hodgkin's disease.
Med Pediatr Oncol. 1995 ; 25 : 208-12.
183. Tamir N, Riggs S, Velasquez W, Samaan N, Manning J. Hypercalcemia, unusual bone lesions and human T-cell leukemia-lymphoma virus in adult T-cell lymphoma.
Cancer. 1985 ; 55 : 615-19.

184. Taylor SI, Grunberger G, Marcus-Samuels B, Underhill LH, Dons RF, Ryan J, Roddam RF, Rupe CE, Gorden P. Hypoglycemia associated with antibodies to the insulin receptor.
N Engl J Med. 1982 ; 307 : 1422-26.
185. Topcu M, Gucuyener K, Topaloglu H, Renda Y, Akyuz C, Kale G. Paraneoplastic syndrome manifesting as chronic cerebellar ataxia in a child with Hodgkin disease.
J Pediatr. 1992 ; 120 : 275-77.
186. Trotter JL, Hendin BA, Osterland K. Cerebellar degeneration with Hodgkin's disease.
Arch Neurol. 1976 ; 33 : 660-61.
187. Tuzuner N, Avanglu Y, Aktuglu G, Dogusay G, Muftuoglu A. Amyloidosis in Hodgkin's disease (letter).
Am J Med. 1992 ; 92 : 446-48.
188. Twomey JJ, Rice L. Impact of Hodgkin's disease upon the immune system.
Sem Oncol. 1980 ; 7 : 114-25.
189. Uesugi Y, Fuse I, Toba K, Koike T, Shibata A. Acquired immune thrombocytopenia caused by IgG antiglycoprotein Ib antibody in a patient with Hodgkin's disease.
Acta Haematol. 1997 ; 98 : 217-20.
190. Ultmann JE, Moran EM. Clinical course and complications in Hodgkin's disease.
Arch Intern Med. 1973 ; 131 : 332-53.
191. Utsch B, Fleischlack G, Hasan C, Bode U. Nephrotic syndrome as paraneoplastic syndrome of Hodgkin's disease.
Eur J pediatr. 1999 ; 158 : 768.
192. Vianna JM. Hodgkin's disease :its heterogeneous nature and possible infectious etiology in lymphoreticular malignancies.
Lancaster medical and Technical. 1975 ; 11 : 19-21.
193. Vickers SM, Niederhuber JE. Hodgkin's disease associated with neurologic paraneoplastic syndrome.
South Med J. 1997 ; 90 : 839-44.
194. Vivancos J, Bosch X, Grau JM, Coca A, Font J. Development of Hodgkin's disease in the course of primary Sjögren syndrome.
Br J Rheumatol. 1992 ; 31 : 561-63.
195. Weiss LM, Movahed LA, Warnke RA, Sklar J. Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease.
N Engl J Med. 1989 ; 320 : 502-06.
196. Weitberg AB, Harmon DC. Autoimmune neutropenia, hemolytic anemia and reticulopenia in Hodgkin's disease.
Ann Inter Med. 1984 ; 100 : 702-03.

197. Wilgenbus K, Lentner A, Kuckelkorn R, Handt S, Mittermayer C. Further evidence that acanthosis nigricans maligna is linked to enhanced secretion by the tumor of transforming growth factor alpha. Arch Dermatol Res. 1992 ; 284 : 266-70.
198. Williams RC. Dermatomyositis and malignancy. Ann Intern Med. 1959 ; 50 : 1174-81.
199. Wyllie AH. Apoptosis and carcinogenesis. Eur J Cell Biol. 1997 ; 73 : 189-97.
200. Xiros N, Binder T, Anger B, Bahlke J, Heimpel H. Idiopathic thrombocytopenic purpura and autoimmune hemolytic anemia in Hodgkin's disease. Eur J Haematol. 1988 ; 40 : 437-41.
201. Zaloga GP, Eil C, Medbery CA. Humoral hypercalcemia in Hodgkin's disease :association with elevated 1,25-dihydroxy cholecalciferol levels and subperiosteal bone resorption. Arch Intern Med. 1985 ; 145 : 155-57.
202. Zamkoff KW, Reeves WG, Poiesz BJ, Paolozzi FP, Tomar RH, Moore JL, Ruscetti FW. T cell growth factor required for optimal induction of t cell growth factor receptor expression in phytohemagglutinin-stimulated t cells. J Biol Response Mod. 1985 ; 4 : 83-95.
203. Zervas JD, Delamore JW, Israels MCG. Leukocyte phenotypes in Hodgkin's disease. Lancet. 1970 ; 2 : 634-35.
204. Zuelzer WW, Mastrangelo R, Stulberg CS, Poulik MD, Page RH, Thompson RI. Autoimmune hemolytic anemia, natural history and viral-immunologic interaction in childhood. Am J Med.1970 ; 49 :80-93.
205. Zupanska B, Lawkowicz W, Gorska B, Korlowska J, Ochocka M, Rokicka-Milewska R, Derulska D, Crepielewska D. Autoimmune hemolytic anemia in children. Br J Haematol.1976 ; 34 : 511-20.

ABBREVIATIONS

ABRÉVIATIONS :

MH : maladie de Hodgkin
AHAI : anémie hémolytique auto-immune
PTI : purpura thrombopénique auto-immun
SN : syndrome néphrotique
DC : dégénérescence cérébelleuse
NM : neuromyotonie
OHP : ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique
MG : myasthénie gravis
LED : lupus érythémateux disséminé
LAL : leucémie aigüe lymphoblastique
LLC : leucémie lymphoïde chronique
DID : diabète insulino-dépendant

Hb : hémoglobine
Ac : anticorps
Ag : antigène
C : complément
Ig : immunoglobuline
CIC : complexe immunitaire circulant
CD : cluster de différenciation
IL : interleukine
TNF : tumor necrosis factor
PTH : parathormone
PTHrp : parathormone releasing peptid
ADN : acide désoxy-ribonucléique
GAD : glutamic acid decarboxylase
HSR : hypersensibilité cutanée retardée
IDR : intradermo-réaction
BCG : bacille de Calmette Guérin
BK : bacille de Koch
EBV : Epstein-Barr virus
IV : intraveineux
ATCD : antécédent
CHU : centre hospitalo-universitaire
EEG : électro-encéphalogramme
PL : ponction lombaire
TDM : tomographie par densitométrie
IRM : imagerie par résonance magnétique
➤ : supérieur à

UNITÉS :

mg/kg/j : milligramme par kilo et par jour
g/kg/j : gramme par kilo et par jour
g/dl : gramme par décilitre
g/l : gramme par litre
mg/m² : milligramme par mètre carré
/mm³ : par millimètre cube
Gy : Gray

CHIMIOTHÉRAPIE :

MOPP : Méchloréthamine (CARYOLYSINE)
Vincristine (ONCOVIN)
Procarbazine (NATULAN)
Prednisone

ABVD : Doxorubicine (ADRIBLASTINE)
Bléomycine
Vinblastine (VELBÉ)
Dacarbazine (DÉTICÈNE)

OPPA : Vincristine (ONCOVIN)
Procarbazine (NATULAN)
Prednisone
Doxorubicine (ADRIBLASTINE)

MINE : Méthyl-glyoxal (MÉTHYL-GAG)
Ifosfamide (HOLOXAN)
Vinorelbine (NAVELBINE)
Étoposide (VÉPÉSIDE)

VBVP : Vinblastine (VELBÉ)
Étoposide (VÉPÉSIDE)
Bléomycine
Prednisone

VU

NANCY, le **22 NOVEMBRE 2000**

Le Président de Thèse

NANCY, le **23 NOVEMBRE 2000**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Madame le Professeur **D. SOMMELET**

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **27 NOVEMBRE 2000**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY I

Professeur **C. BURLET**

Cette étude a pour objectif de tenter de préciser l'incidence des complications auto-immunes de la maladie de Hodgkin chez l'enfant et l'adolescent et d'en décrire les tableaux cliniques et évolutifs à partir d'une série de 610 patients enregistrés entre 1982 et 1999 dans les protocoles thérapeutiques multicentriques français.

Onze patients porteurs de 13 complications auto-immunes sont recensés ; l'incidence globale est donc de 1,8 %.

On note : 4 purpuras thrombopéniques auto-immuns, associé dans un cas à une anémie hémolytique auto-immune, 5 syndromes néphrotiques associé dans un cas à un purpura thrombopénique auto-immun, 1 diabète insulino-dépendant, 1 érythème noueux et 1 épidermolyse généralisée.

Généralement, la sévérité des complications auto-immunes est parallèle à celle de la maladie de Hodgkin sous-jacente.

Leur traitement est complexe, nécessitant souvent plusieurs lignes thérapeutiques, parmi lesquelles les immunosuppresseurs sont les plus efficaces.

Dans notre série, l'évolution de la maladie de Hodgkin a été marquée : par 1 décès de maladie progressive et 4 rechutes sur 11 patients ; les manifestations auto-immunes ont disparu chez 10 sur 11 malades, même après rechute. Le recul n'est cependant pas suffisant chez 3 d'entre eux.

Ces données sont conformes à celles publiées chez l'adulte.

La relation entre maladie de Hodgkin et complications auto-immunes est liée à l'existence bien connue d'un déficit immunitaire associé à la maladie, qu'il soit acquis ou parfois constitutionnel. Les anomalies du système Fas mériteraient d'être recherchées dans les maladies de Hodgkin compliquées de manifestations auto-immunes et surtout en cas de prédisposition génétique possible (formes familiales).

AUTOIMMUNE COMPLICATIONS IN HODGKIN'S DISEASE : 11 PEDIATRIC CASES

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2001

MOTS CLEFS :

Maladie de Hodgkin- Enfants – Complications auto-immunes.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 – VANDOEUVRE LES NANCY Cédex
