



# La maladie de Castleman : à propos d'un cas

## Auteur



**Emmanuel GYAN**  
Hématologue, PU-PH.

**Expertise :**  
Thérapeutique des lymphomes, érythroïèse des syndromes myélodysplasiques. Membre du GFM, GOELAMS, EHA, LYSA et ASH.

**Correspondance :**  
CHU de Tours  
Service d'hématologie et thérapie cellulaire  
2 boulevard Tonnellé  
37044 Tours Cedex  
[emmanuel.gyan@univ-tours.fr](mailto:emmanuel.gyan@univ-tours.fr)

**Liens d'intérêts :**  
Roche, Eusapharma, Novartis, Janssen.

## Présentation du cas clinique

Un patient de 40 ans, sans antécédents, consulte son médecin traitant pour des douleurs du bas-ventre, associées à des sueurs nocturnes profuses. On note à l'anamnèse un tabagisme à un paquet de cigarettes par jour depuis 20 ans. Sur le plan professionnel, il travaille dans une usine de pneumatiques. Il est marié, et a deux enfants de 9 et 16 ans.

Devant le tableau de douleurs du bas-ventre, une prostatite est suspectée. Les antibiotiques proposés sont inefficaces. La persistance des douleurs motive une consultation en urologie. L'examen clinique était normal, sans adénopathie périphérique. Le poids est de 72 kg pour un poids de forme de 75 kg. Il est apyrétique. Devant une symptomatologie inhabituelle pour une infection urinaire, un scanner abdominal est réalisé et retrouve une masse rétropéritonéale latéro-aortique gauche discrètement hypermétabolique (**figure 1**) associée à une polyadénopathie formée de multiples adénopathies de petite taille. Une coelioscopie permet d'obtenir des carottes biopsiques de taille limitée ne permettant pas un diagnostic formel.

Une deuxième exploration laparotomique permet

de réaliser une exérèse de la masse de 5 cm dont l'anatomopathologie conclut à une maladie de Castleman, sous une forme scléro-hyaline. Une relecture experte est demandée et confirme ce diagnostic. L'exérèse de la masse rétropéritonéale se complique d'une plaie urétérale gauche qui impose la pose d'une sonde double J.

Sur le plan biologique, l'hémogramme retrouve une hémoglobine à 13,6 g/L, des polynucléaires neutrophiles à 5.9 G/L, et des plaquettes à 412 G/L.

Le bilan étiologique a retrouvé :

- sérologie VIH négative ;
- sérologie HHV8 négative ;
- TSH < 0,006 mUI/L avec présence d'anticorps anti-récepteur de la TSH ;
- CRP 3,3 mg/L ;
- LDH 321 UI/L pour une normale inférieure à 400 UI/L.

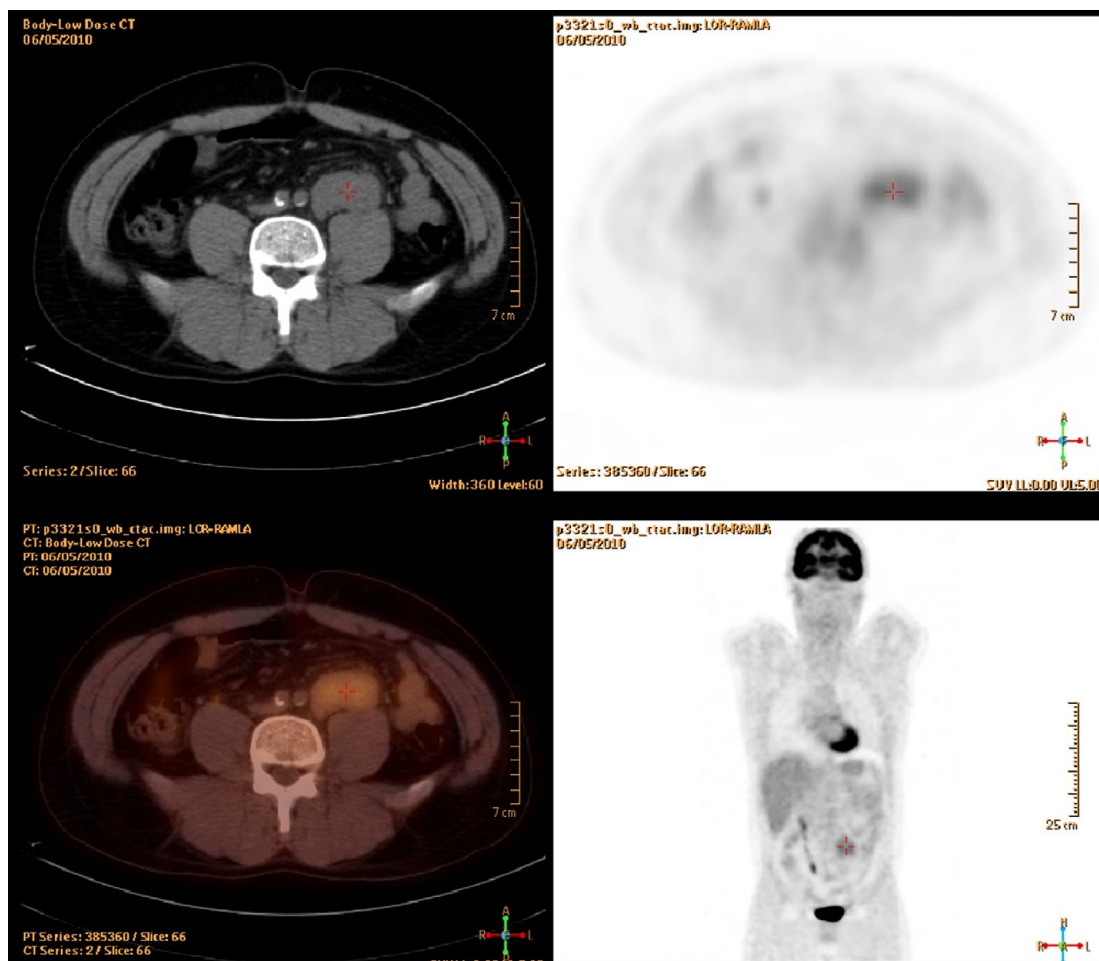


Figure 1 : tomographie par émission de positons couplée au scanner. La lésion signalée par une croix rouge correspond à la masse faiblement hypermétabolique réséquée au moment de l'intervention diagnostique.



Le scanner post-chirurgie retrouve des polyadénopathies juxtahépatiques, rétropéritonéales notamment latéro-aortiques gauches, iliaques et inguinales, de petite taille, dont la plus grande mesure 21 mm de grand axe (**figure 2A**).

Le patient est inclus dans un essai clinique évaluant en double aveugle le siltuximab vs. placebo dans la Maladie de Castleman multicentrique négative pour le VIH et l'HHV8.

Lors de l'évaluation à 12 semaines, le patient ne se plaint plus de douleurs du bas-ventre, ni de sueurs nocturnes. Le scanner thoraco-abdomino-pelvien retrouve toujours une polyadénopathie lombo-aortique et mésentérique, en régression très modérée (**figure 2B**). Au cours des administrations de siltuximab, on observe une disparition progressive des adénopathies, une amélioration de l'état général, et une disparition des sueurs nocturnes. Le traitement est poursuivi.

La surveillance biologique découvre une hypertriglycéridémie à 3,32 mmol/L, qui est prise en charge par fénofibrate 160 1 cp/j.

Après 12 mois de siltuximab à la posologie de 11 mg/kg toutes les 3 semaines, les adénopathies ont disparu à l'imagerie (**figure 1**). Conformément au protocole, le patient poursuit ensuite le même traitement avec un espacement des cures à toutes les 6 semaines dans le cadre d'une étude d'extension visant à évaluer la tolérance et l'efficacité à long terme du siltuximab dans la maladie de Castleman.

Après 10 ans de suivi, il ne présente pas de signe de récurrence (**figure 2C**).

### Commentaires

La maladie de Castleman regroupe plusieurs pathologies caractérisées par la présence d'une prolifération plasmocytaire polytypique (non clonale) d'origine inflammatoire. On distingue classiquement la maladie de Castleman unicentrique, qui touche plus particulièrement les sujets jeunes, et la maladie de Castleman multicentrique, qui peut être associée aux infections HHV8 et VIH. La maladie de Castleman multicentrique idiopathique est définie par la présence de plusieurs lésions et l'absence de positivité de ces deux sérologies. Il s'agit d'une pathologie particulièrement rare, dont l'incidence par année est évaluée de 1 à 5 nouveaux cas par million d'habitants.

### Historique et synonymes

La maladie de Castleman a été décrite par le Dr Benjamin Castleman en 1950. Elle a aussi été dénommée hyperplasie angiofolliculaire ganglionnaire, ou hyperplasie des ganglions géants. La prolifération plasmocytaire polytypique est entraînée par une production paracrine excessive d'IL-6. Dans le cas de la maladie de Castleman multicentrique associée au HIV ou à l'HHV8, un homologue viral de l'IL-6 est à l'origine de la prolifération.

### Diagnostic

Comme dans le cas présenté, les patients atteints de maladie de Castleman n'ont généralement pas de symptômes spécifiques. Le tableau clinique se présente comme un syndrome tumoral soit unique, soit sous forme de polyadénopathie. Des signes généraux, comme la fièvre, les sueurs nocturnes profuses, ou un amaigrissement, peuvent survenir.

C'est la biopsie d'une adénopathie – ou d'une tumeur si la maladie est extra ganglionnaire – qui va permettre de poser le diagnostic, avec un aspect histopathologique le plus souvent caractéristique, soit hyalinovasculaire, soit plasmocytaire.

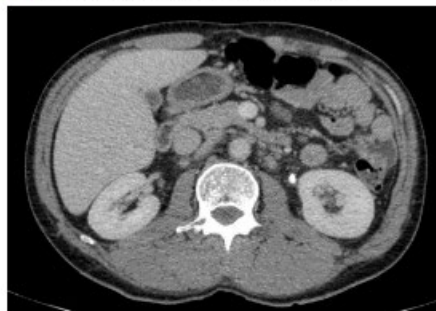
Le bilan étiologique doit comporter une sérologie HHV8 et HIV, afin de détecter les formes de Maladie de Castleman associées à ces virus. Aucun facteur génétique ou environnemental causal n'a été identifié à ce jour.

Le bilan d'extension comportera une imagerie de type PET-scan ou scanner thoraco-abdomino-pelvien, visant à évaluer le nombre de lésions présentes. Le PET-scan aura aussi l'intérêt de détecter des discordances d'hypermétabolisme permettant de repérer des hémopathies associées à la maladie de Castleman, en particulier le lymphome hodgkinien et le lymphome non-hodgkinien.

Il sera important de rechercher aussi des cytopénies auto-immunes, ou d'autres pathologies auto-immunes (ici une thyroïdite) qui auront à être prises en charge pour leur propre compte<sup>(1)</sup>. Une hypergammaglobulinémie, une hyperalbuminémie, et une élévation de la CRP ont été aussi décrites dans la maladie de Castleman multicentrique<sup>(2)</sup>.

Figure 2 : évolution scanographique des lésions résiduelles (latéro-aortiques gauches) de maladie de Castleman multicentrique sous siltuximab.

**A. Au début du traitement**



**B. Après 1 an de traitement**



**C. À 10 ans**





Évaluation de la sévérité

Le CDCN a édicté des critères de sévérité de la maladie de Castleman idiopathique qui justifient d'une surveillance plus rapprochée du patient et d'un traitement rapidement plus intensif au bout d'une semaine de traitement de première ligne<sup>(3)</sup> :

- ECOG supérieur ou égal à 2 ;
- Débit de filtration glomérulaire inférieur à 30 mL/min ;
- Anasarque ou épanchements séreux ;
- Hémoglobine inférieure à 8 g/dL ;
- Atteinte pulmonaire ou pneumonie interstitielle ou dyspnée.

Prise en charge

Le traitement de la maladie de Castleman n'a fait l'objet que de peu d'études prospectives, car il s'agit d'une pathologie particulièrement rare avec une incidence inférieure à 1 diagnostic par million d'habitants.

Dans la maladie de Castleman unicentrique, le traitement local (chirurgie, radiothérapie) permet généralement la guérison.

Dans la maladie de Castleman multicentrique, les traitements couramment utilisés regroupent les traitements symptomatiques, les corticostéroïdes, les anti-IL-6, et les anti-CD20. Une étude randomisée dans la maladie de Castleman multicentrique idiopathique a montré un bénéfice du siltuximab par rapport au placebo

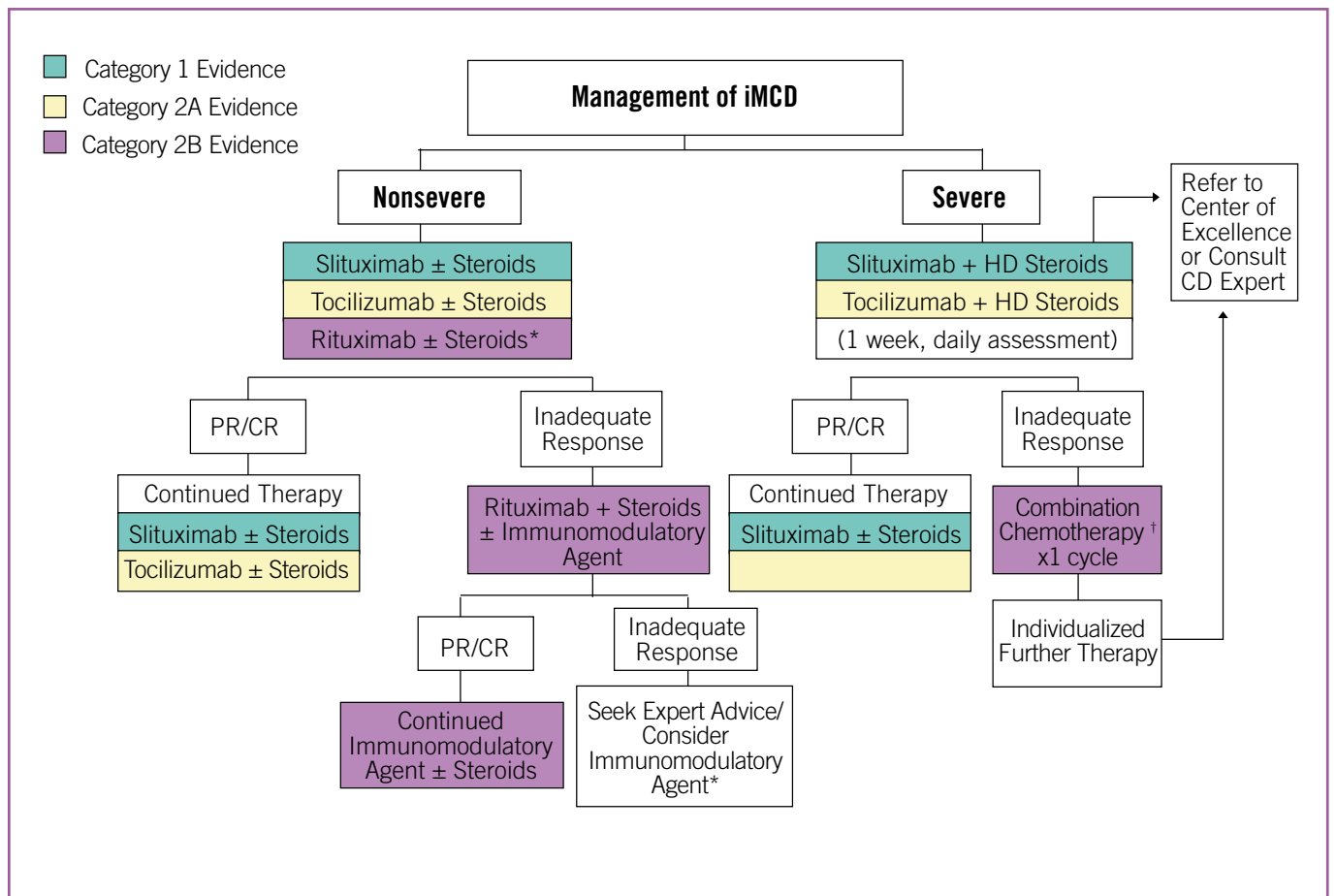
vis-à-vis de la réponse tumorale et symptomatique de plus de 18 semaines<sup>(4)</sup>.

Dans le consensus international, un algorithme de traitement est proposé, en fonction des molécules disponibles (tableau 1).

Les patients doivent être stratifiés selon la sévérité de la maladie comme indiqué ci-dessus. Pour la MCM idiopathique non sévère, le siltuximab est recommandé. Le tocilizumab peut être utilisé si non autorisé ou non disponible. Les corticostéroïdes peuvent être utilisés en plus, avec des doses adaptées à la sévérité de la maladie. Les patients répondeurs aux anti-IL-6 doivent poursuivre le traitement sans limitation de durée. Pour les patients avec une symptomatologie frustrée, le rituximab en cure courte est une alternative. Les immunomodulateurs/immunosuppresseurs utilisables en deuxième ou troisième ligne incluent le thalidomide, la cyclosporine A, le sirolimus, l'anakinra ou le bortézomib. Un avis d'expert est recommandé à ce stade, notamment au travers de la filière MaRIH (<https://marih.fr>).

Pour les formes sévères de MCM idiopathique, les patients doivent être surveillés attentivement car le pronostic vital peut être en jeu. Le siltuximab et les corticostéroïdes doivent être utilisés, mais si aucune réponse n'est obtenue en une semaine ou si l'état s'aggrave avant ce délai, une polychimiothérapie peut être administrée. Un avis d'expert doit être recueilli pour identifier la meilleure thérapeutique pour un patient donné.

Tableau 1 : algorithme de traitement de la maladie de Castleman multicentrique idiopathique. D'après van Rhee et al.<sup>(3)</sup>



## Évolution

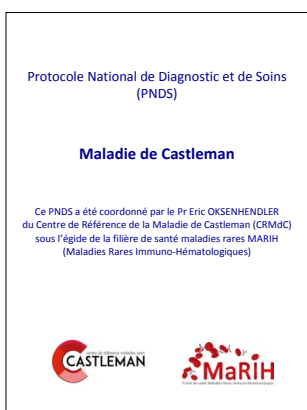
Outre les maladies auto-immunes, une vigilance particulière doit être apportée aux patients suivis pour cette pathologie vis-à-vis de l'émergence de pathologies néoplasiques, avec une probabilité de 1.9% vs. 6% dans la population générale, dans une étude rétrospective.

Les éléments pronostiques dont on dispose rétrospectivement permettent de retrouver une survie globale de l'ordre de 80% à 2 ans dans la maladie de Castleman multicentrique. Le suivi à long terme

des patients sous siltuximab inclus dans des études prospectives retrouve une survie de 96% à 5 ans<sup>(5)</sup>.

## Conclusion

La maladie de Castleman est une pathologie rare, de présentation clinique polymorphe. Il est important de distinguer les formes localisées qui relèvent d'un traitement local, des formes multicentriques qui peuvent parfois être associées à des viroses. La prise en charge relève de spécialistes en médecine interne ou en hématologie.



Un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) de la maladie de Castleman a été publié par l'équipe du Pr Erik Oksenhendler, et est disponible sur le site de l'HAS :

[https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/pnds\\_castleman\\_2019.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/pnds_castleman_2019.pdf)

## Références

1. Muskardin TW, Peterson BA, Molitor JA. Castleman disease and associated autoimmune disease. *Curr. Opin. Rheumatol.* 2012;24(1):76-83.
2. Liu AY, Nabel CS, Finkelman BS, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *Lancet. Haematol.* 2016;3(4):e163-75.
3. Van Rhee F, Voorhees P, Dispenzieri A, et al. International, evidence-based consensus treatment guidelines for idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood.* 2018;132(20):2115-2124.
4. Van Rhee F, Wong RS, Munshi N, et al. Siltuximab for multicentric Castleman's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(9):966-974.
5. Sitenga J, Aird G, Ahmed A, Silberstein PT. Impact of siltuximab on patient-related outcomes in multicentric Castleman's disease. *Patient Relat. Outcome Meas.* 2018;9:35-41.



Retrouver en podcast l'interview  
du Pr E GYAN sur la maladie  
de Castleman