



U R E F

UNIVERSITÉS
FRANCOPHONES

Maladie de Hodgkin

Jean-Marie Andrieu
Pierre Colonna



ESTEM

AUPELF

Maladie de Hodgkin

Editions ESTEM, 53 rue de Ponthieu, 75008 Paris
Tél. : 33 (1) 42 56 47 10 - Fax : 33 (1) 42 56 81 33

© 1991, Editions ESTEM
ISBN 2-909455-01-7

Toute représentation ou reproduction, intégrale ou partielle, faite sans le consentement de l'auteur, ou de ses ayants-droit ou ayants-cause, est illicite (loi du 11 mars 1957, alinéa 1er de l'article 40). Cette représentation ou reproduction par quelque procédé que ce soit, constituerait une contrefaçon sanctionnée par les articles 425 et suivant du Code Pénal.

Maladie de Hodgkin

Jean-Marie Andrieu
Professeur d'Hématologie
Hôpital Laennec, Paris

Pierre Colonna
Professeur d'Hématologie
Centre Pierre et Marie Curie, Alger

Editions ESTEM

**Les collections « *Universités francophones* » de l'UREF :
un instrument nouveau pour consolider l'espace scientifique francophone**

L'Université des Réseaux d'Expression Française (UREF), qui est appelée à devenir l'Université de la francophonie, a créé un ensemble de collections « Universités francophones » qui sont les instruments nécessaires d'une vie scientifique de qualité dans l'espace scientifique francophone.

La collection dans laquelle s'inscrit le présent ouvrage est constituée de monographies qui contribuent à établir régulièrement, en français, un bilan des travaux de recherche, notamment dans les domaines d'activité scientifique de l'UREF.

Nous espérons répondre ainsi à une demande souvent exprimée et servir les intérêts des chercheurs et de tous ceux qui attendent une relance de la production d'ouvrages scientifiques de langue française.

Cette nouvelle collection est complétée par une collection de manuels universitaires et par une collection (« Actualité scientifique ») d'actes de journées scientifiques et de colloques.

Professeur Michel Guillou
Directeur Général de l'AUP ELF
Recteur de l'UREF

**Cet ouvrage est dédié à notre maître, le Professeur Jean Bernard,
et à la mémoire de son élève, le Professeur Claude Jacquilat.**

La maladie de Hodgkin est une affection néoplasique du tissu lymphoïde. A la différence de la plupart des cancers, elle n'est pas histologiquement monomorphe ; elle est en effet caractérisée par la présence très minoritaire de cellules malignes géantes, les cellules de Sternberg, au sein d'un environnement de lymphocytes et parfois d'un granulome inflammatoire, associé à un degré variable de fibrose. La nature des cellules malignes, celle du déficit de l'immunité cellulaire qui est quasi-constant, le rôle éventuel d'un virus dans sa genèse, restent l'objet de recherches qui n'ont pas abouti à des certitudes.

Affection relativement rare en Europe (un pour cent nouveaux cancers), elle affecte le plus souvent des adultes jeunes, de sexe masculin plus souvent que féminin, et on l'observe dans tous les pays. Elle est initialement localisée à un ganglion ou un groupe ganglionnaire, puis elle s'étend par voie lymphatique et par voie sanguine aux ganglions contigus, et aux tissus non-lymphoïdes voisins. Son évolution spontanée aboutit à la mort.

Depuis 20 ans, la radiothérapie de haute énergie et les chimiothérapies antimétaboliques ont bouleversé ce pronostic et la maladie de Hodgkin est devenue entre les mains de spécialistes avertis un cancer très fréquemment curable.

TABLE DES MATIERES

Historique	1
Les lésions anatomo-pathologiques	3
Les modifications immunologiques	7
Pathogénie de la maladie de Hodgkin	11
Epidémiologie	15
Recherches étiologiques	17
Symptomatologie	21
Diagnostic	31
Aspects cliniques particuliers	33
Evolution	37
Complications et séquelles du traitement	41
Traitement	49
Recommandations	63
Les champs d'irradiation (figures)	73
Bibliographie	87

1. HISTORIQUE

En 1832, Thomas Hodgkin (Rosenfeld 1986), un médecin quaker et anti-esclavagiste actif, décrit au St. Guy's Hospital de Londres les observations autopsiques de sept patients atteints d'adénomégalias, associées dans six cas à une splénomégalie. Établissant un lien entre les deux faits, il pensait qu'il pouvait s'agir d'une entité morbide originale, bien qu'un patient fût atteint de syphilis et un autre de tuberculose. Près d'un quart de siècle plus tard, en 1856, dans le même hôpital, Samuel Wilks rapportait des cas similaires, retrouvait la communication de Thomas Hodgkin, définissait l'évolution de l'affection, la classait parmi les affections malignes, et y attachait le nom de son prédécesseur. Non informés de ces observations, d'autres auteurs décrivaient les mêmes aspects sous d'autres noms, par exemple Trousseau en 1865 avec l'adénie dans ses « Cliniques de l'Hôtel-Dieu » .

La maladie de Hodgkin a été établie dans son originalité après que les anatomopathologistes du XIX^e siècle comme Virchow aient progressivement distingué les leucémies des lymphomes. Ce sont les viennois Paltauf et son élève Sternberg (1898) qui sont crédités de l'identification des cellules caractéristiques, ainsi que Dorothy Reed (1902). En dépit de la précision de leurs descriptions, Sternberg et Reed considéraient l'affection comme étant de nature inflammatoire.

Aussi, pendant la première moitié du présent siècle, a-t-on beaucoup cherché une étiologie infectieuse à la maladie, en incriminant tour à tour et sans succès des mycobactéries, des bactéries ou des virus. Mais parallèlement à ces controverses infructueuses, la connaissance de la maladie de Hodgkin a progressé d'une part grâce à la description de sous-types histologiques par Rosenthal (1936) et surtout Jackson et Parker (1947), d'autre part grâce au lien établi par Vera Peters au Canada (1950) entre l'extension de la maladie et son évolution après radiothérapie.

Le traitement de la maladie de Hodgkin est devenu efficace par approximations successives. Les pionniers de la radiothérapie furent Gilbert (à Genève) et Chevallier (à Paris) avant la seconde guerre mondiale.

Les premiers essais fructueux de chimiothérapie remontent à 1946 avec l'usage de la méchloréthamine par Jacobson et Goodman aux États-Unis. Les grandes innovations thérapeutiques sont cependant celles de la période 1950-1970, avec l'utilisation des hautes doses permises par la radiothérapie de haute énergie par Easson en Angleterre et surtout Kaplan aux États-Unis, et le développement d'associations de drogues par De Vita aux États-Unis et Jacquillat en France (1964). Après 1970, des traitements dits combinés, associant radio- et chimiothérapie, ont été essayés avec succès par différentes équipes, en particulier par le groupe du Professeur Jean Bernard à Paris.

2. LES LÉSIONS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

2.1 Le diagnostic de la maladie de Hodgkin repose sur l'examen histologique d'un ganglion. Certes, *la ponction ganglionnaire*, est un examen peu onéreux, bien accepté par le patient, facile à répéter, dont la réponse peut être immédiate bien qu'elle exige un cytologiste averti. L'adénogramme est convaincant lorsqu'on observe une réaction granulomateuse, à la fois plasmocytaire, neutrophile et surtout éosinophile avec des cellules de Sternberg caractéristiques, qui tranchent sur les cellules voisines par leur grande taille (25 à 50 μ), leur noyau polylobé avec de volumineux nucléoles acidophiles, leur cytoplasme abondant discrètement basophile. Cependant, l'adénogramme peut ne montrer qu'une hyperplasie lymphoréticulaire sans caractère spécifique. Surtout, il ne rend pas compte de la perte de l'architecture normale.

2.2 Aussi la biopsie ganglionnaire est-elle nécessaire à la caractérisation précise de l'affection, la ponction ganglionnaire gardant alors une utilité pour affirmer une rechute.

2.2.1. La maladie de Hodgkin est caractérisée (Diebold, 1989) par la présence au sein d'une réaction inflammatoire et sclérosante, de 0,1 à 3 % de cellules malignes. Les cellules malignes ont de grande taille, « avec de grands nucléoles semblables à des inclusions, une membrane nucléaire épaisse avec un halo périnucléolaire, un cytoplasme abondant éosinophile ou amphophile » (Lukes) dont la morphologie varie de la cellule de Sternberg classique, au noyau polylobé, jusqu'à la cellule de Hodgkin, avec un gros noyau monolobé. Ces cellules sont éparées au sein d'une majorité de cellules variées : lymphocytes, plasmocytes, granulocytes neutrophiles et éosinophiles, cellules épithélioïdes. Il existe enfin une fibrose plus ou moins intense, émanant de la capsule et des travées conjonctives, disséquant plus ou moins les lésions.

2.2.2. Selon les proportions des différents éléments (lymphocytes, granulome, sclérose, richesse en cellules malignes), on distingue quatre types histologiques dans la classification de Rye qui est la plus utilisée (Lukes 1966). Trois forment une sorte de continuum entre des cas qui comportent beaucoup de lymphocytes et peu de cellules malignes (type 1, prédominance lymphocytaire), ceux où le granulome est très varié avec

d'assez nombreuses cellules malignes (type 3, cellularité mixte) et ceux qui comportent peu de lymphocytes et beaucoup de cellules malignes (type 4, déplétion lymphocytaire) ; un autre type, le plus fréquent, est particulier par l'importance de la fibrose, qui dissèque le tissu en nodules plus ou moins nets (type 2, scléro-nodulaire). Dans les pays industrialisés, les fréquences respectives des sous-types sont de 10 % pour le type 1, 65 % pour le type 2, 20 % pour le type 3, et 5 % pour le type 4. Sauf dans le type 1, où elle est faite de cellules B polyclonales, la population lymphoïde est constituée en majorité de lymphocytes CD4+ activés (Slivnick 1989).

Le type histologique 1 est défini par un faible nombre de cellules de Sternberg et une forte proportion de lymphocytes. On distingue actuellement une variante diffuse et une variante nodulaire. Dans la variante diffuse, il faut savoir rechercher soigneusement les rares cellules malignes pour éviter de confondre une maladie de Hodgkin avec un lymphome non hodgkinien à petites cellules B ou un lymphome T de Lennert s'il y a beaucoup de cellules épithélioïdes. La variante nodulaire (paragranulome de Poppema) ressemble à une hyperplasie folliculaire ; elle est rare, se comporte spontanément de façon paisible, mais rechute volontiers en territoire non irradié ; tous ces caractères l'apparente à un lymphome non hodgkinien de type folliculaire (*cf. infra*).

Le type histologique 2 est facile à reconnaître, des bandes de sclérose divisant le parenchyme en nodules contenant des cellules malignes et les cellules du granulome en proportion variable. Selon ces proportions, on peut décrire des sous-types 2-1, 2-3, et 2-4. Les cellules de Sternberg peuvent prendre un aspect caractéristique, lacunaire, à cause de la rétraction du cytoplasme formant un halo périnucléaire. Dans certaines formes dites « syncytiales », les cellules de Sternberg s'associent en plages coalescentes, posant alors un problème diagnostique avec les lymphomes non hodgkiniens dits Ki-1 (*cf. infra*).

Le type histologique 3 est lui aussi aisé à reconnaître, les cellules de Sternberg y étant assez nombreuses au sein du granulome inflammatoire.

Le type histologique 4, riche en cellules de Sternberg, est en fait très rare et son existence même est contesté sur des arguments immunohistochimiques

Le type histologique est remarquablement constant chez un même patient lorsque l'on prélève de multiples ganglions au moment du diagnostic ou bien ultérieurement lors de rechutes.

Lorsqu'une modification a été constatée au cours de l'évolution, elle concerne le plus souvent les type 1 et 3 : le type 1 (prédominance lymphocytaire) évolue vers le type 3 (cellularité mixte) ou le type 4 (déplétion lymphocytaire) ; le type 3 évolue vers le type 4 ; par contre, le type 2 (scléro-nodulaire) est remarquablement stable ; cependant la fibrose peut se développer avec l'évolution et les lymphocytes se raréfier (Strum 1973).

2.2.3. L'utilisation d'anticorps monoclonaux sur coupes congelées ou déparaffinées a conduit au démembrement de certaines formes histologiques (Delsol 1989). Les formes de type 1 lorsqu'elles sont nodulaires, et plus exceptionnellement lorsqu'elles sont diffuses, comportent des cellules atypiques dite « pop-corn cells » dont les caractères immunohistochimiques sont ceux de lymphomes non hodgkiniens folliculaires de type B. Une partie des formes de type 4 est actuellement individualisée comme lymphome anaplasique à grandes cellules. Enfin, certaines formes de type 3 sont actuellement identifiées comme des lymphomes non hodgkiniens T pléïomorphes. Globalement, ces entités nouvelles ne représentent pas plus de 10 % des diagnostics de maladie de Hodgkin et les traitements combinés actuellement appliqués à la maladie de Hodgkin semblent, à stade et masse tumorale équivalents, probablement aussi efficaces dans ces cas.

3. LES MODIFICATIONS IMMUNOLOGIQUES

3.1. Le déficit immunitaire de la maladie de Hodgkin est une caractéristique majeure et très anciennement connue de l'affection (Slivnick 1989). Il se manifeste par une susceptibilité à des infections opportunistes le plus souvent fongiques ou virales (herpès, zona, CMV, EBV), à la tuberculose en pays d'endémie. Cette susceptibilité persiste de longues années après obtention d'une rémission (Bruce 1990), chez tous les patients, indépendamment des modalités thérapeutiques. Ces infections opportunistes témoignent du déficit de l'immunité cellulaire coexistant avec une conservation relative de l'immunité humorale.

3.2. L'immunité humorale reste en effet intacte jusque très tardivement dans l'évolution de la maladie (Romagnani 1985), en dehors des modifications induites par le traitement comme la splénectomie ou des traitements combinés. Les taux d'immunoglobulines sont normaux ou élevés, de rares cas sont associés à une gammopathie monoclonale ; on a décrit une élévation des IgE dans près de 40 % des cas. Le taux sérique du complément est normal ou élevé mais on peut observer des complexes immuns circulants anormaux. Les réponses anticorps primaire et secondaire sont généralement normales, bien que cela ne soit pas toujours le cas avec de nouveaux antigènes. On observe, assez rarement il est vrai, une activité auto-immune manifestée par une thrombopénie ou par un test de Coombs direct positif (Levine 1980, Andrieu 1981b). Enfin, on a décrit des anticorps anti-lymphocytes chez des patients et dans leur famille, ce qui a conduit à formuler l'hypothèse d'un déficit immunologique prédisposant à la maladie.

3.3. C'est cependant la perturbation de l'immunité à médiation cellulaire qui est la plus marquée. Les tests cutanés d'hypersensibilité retardée, en particulier à la tuberculine sont le plus souvent négatifs chez les patients porteurs de stades cliniques avancés de la maladie ; par contre, ils sont plus exceptionnellement perturbés dans les stades limités. La formation des rosettes E et la réponse proliférative à différents mitogènes (phytohémagglutinine, pokeweed, concanavoline A) sont aussi fréquemment diminuées. Avec la rémission, certains tests cutanés peuvent redevenir positifs, mais il demeure difficile d'obtenir une

réaction d'hypersensibilité retardée à de nouveaux antigènes. Ces perturbations immunitaires impliquent une altération fonctionnelle des cellules lymphoïdes.

De fait, l'anergie cutanée existe non seulement dans les stades étendus, où le taux des lymphocytes circulants est bas, mais aussi dans les stades limités, en dépit d'un taux normal de lymphocytes. Des travaux anciens faisaient déjà état d'une déplétion préférentielle des lymphocytes T. Explorées grâce aux anticorps monoclonaux, les sous-populations lymphocytaires CD4 et CD8 sont dans un rapport normal pour certains (De Angelis 1988) mais d'autres observent une diminution des cellules CD4 (Benchikhi 1991) persistante pendant des années après l'obtention de la rémission, et une augmentation concomitante des cellules NK (données personnelles non publiées). Par ailleurs, la diminution de la production de lymphokines par les lymphocytes stimulés montre que le déficit est non seulement quantitatif, mais aussi d'ordre fonctionnel.

3.4. La raison de ce déficit fonctionnel est mal connue. Une première hypothèse implique l'existence d'un facteur bloquant à la surface des cellules ; ce facteur peut être élué, puisque l'incubation des lymphocytes en présence de sérum fœtal restaure la réponse aux mitogènes et la capacité de former des rosettes E ; il pourrait s'agir d'une apoferritine (ou encore d'une protéine produite par les tissus tumoraux. Plus récemment, ce déficit fonctionnel a été attribué à une sensibilité accrue des cellules effectrices T aux cellules suppressives, monocytaires ou lymphocytaires.

Cet effet peut être étudié en cultures mixtes lymphocytes-monocytes. Dans de telles cocultures, la pousse des lymphocytes provenant de sujets normaux est diminuée par la présence d'un excès de cellules mononucléées irradiées ; cet effet est accru dans la maladie de Hodgkin. Par ailleurs, les lymphocytes T d'un sujet hodgkinien sont plus sensibles aux lymphocytes suppresseurs que ceux d'un sujet normal. Enfin, les lymphocytes T d'un patient atteint de maladie de Hodgkin, cultivés avec des cellules présentatrices d'antigène, répondent moins bien aux mitogènes tels que la concanavaleine A que ceux d'un sujet normal. Ces modifications persistent durant la rémission.

Le mécanisme de cette sensibilité des cellules effectrices T aux cellules suppressives n'est pas connu. Il est possible qu'il corresponde à un déficit en interleukine 2 (IL-2) soit par diminution de production soit par excès de récepteurs solubles circulants pour l'IL-2. Il est possible aussi que

la multiplication des cellules T soit altérée au cours de la maladie de Hodgkin, durablement puisque les anomalies persistent avec le temps. A cause de son caractère perdurable, il est tentant de penser que le déficit immunitaire pourrait préexister à la maladie de Hodgkin et représenter une prédisposition à la maladie, bien qu'il n'existe aucune preuve en faveur de cette hypothèse.

4. PATHOGENIE DE LA MALADIE DE HODGKIN : NATURE DE LA CELLULE DE STENBERG

4.1. La nature de la prolifération maligne caractéristique de la maladie de Hodgkin n'est pas encore élucidée : pratiquement tous les types de cellules potentiellement présents dans un ganglion ont pu être considérée comme la contrepartie normale et l'origine des cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg (Diehl 1990).

La morphologie des lésions ganglionnaires indique que la cellule qui est à l'origine des cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg peut induire une réaction et une migration cellulaires, une synthèse de collagène et/ou de fibrilles, et qu'elle-même limite sa prolifération au système lymphoïde, mais elle ne donne pas d'indication sur la nature de cette cellule originaire.

4.2. Le recours aux anticorps monoclonaux en identifiant l'immunophénotype des cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg devrait permettre d'approcher leur nature (Diebold 1989, Imam 1990, Tamaru 1990). En fait, on retrouve aussi bien des marqueurs granulocytaires, constamment exprimés (CD15), que des marqueurs histiomonocytaires (Ki-M3 et Ki-M7), ou des marqueurs des cellules interdigitées (IRac) ; les marqueurs proprement lymphocytaires sont souvent peu exprimés par les cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg : un tiers des cas portent des marqueurs T, une proportion plus grande exprime le marqueur pan-B L26. Mais si les marqueurs des cellules lymphoïdes mûres ne sont pas toujours exprimés, par contre d'autres, caractéristiques de l'activation des lymphocytes sont constamment observés : ainsi le récepteur pour l'IL-2 (CD25), le récepteur de la transferrine (CD71), les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II (HLA-DR). Il faut classer à part l'antigène CD30 (ou Ki-1), défini à partir d'une lignée cellulaire en culture, qui n'est exprimé que par les lymphocytes B ou T activés ou transformés. Il n'est pas spécifique de la maladie de Hodgkin puisqu'on le retrouve dans des lymphomes non hodgkiniens à grandes cellules anaplasiques, dans les leucémies à HTLV-1 et la mononucléose infectieuse ; il a pourtant un intérêt diagnostique tout particulier

puisque'il est observé dans la quasi-totalité des cas de maladie de Hodgkin. Cet antigène CD30 a été isolé et purifié ; il peut exister (comme le récepteur à l'IL-2) dans le sérum des patients où il aurait alors une valeur pronostique.

4.3. Puisqu'aucun caractère phénotypique ne permet un classement précis des cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg dans le système de différenciation cellulaire hématopoïétique, on a tenté de s'adresser au génotype. Il est difficile à étudier par le biais des méthodes cytogénétiques, à cause du petit nombre de mitoses et de la médiocre qualité technique de leur coloration en bandes (Koduru 1989, Thangavelu 1989). Selon une étude récente (Tilly 1991), l'absence de métaphase analysable est corrélée à un mauvais pronostic vital. Dans les métaphases analysables, la polyploïdie est habituelle et elle témoigne du caractère néoplasique de l'affection. Certaines ruptures (en 11q23, 14q32, 6q11-21) sont semblables à celles que l'on observe dans les lymphomes non hodgkiniens, ce qui serait en faveur d'une origine lymphoïde. Mais au total, les anomalies observées ne sont pas spécifiques. De plus elles ne sont pas corrélées aux réarrangements géniques qui caractérisent la différenciation lymphoïde T ou B, et que l'on a recherché avec les outils de la biologie moléculaire récemment mise à contribution (Diebold 1989, Slivnick 1989). Durant la différenciation B et T en effet, des réarrangements des gènes codant pour les Ig ou le récepteur pour l'antigène des cellules T (T cell receptor : TCR) précèdent la formation des récepteurs spécifiques B ou T ; l'un ou l'autre de ces réarrangements, et parfois les deux, ont été retrouvés dans un petit pourcentage des cas. Très récemment (Stetler-Stevenson 1990) la translocation t(14 ; 18) qui fusionne le gène bcl-2 du chromosome 18 (bande q21) au gène JH des Ig a été observé sur des biopsies ganglionnaires de 17/53 patients par la technique d'amplification génique (Polymerase Chain Reaction ou PCR) ; cette translocation n'avait été jusqu'à présent décrite que dans les lymphomes non hodgkiniens folliculaires de bon pronostic où on l'observe chez 90 % des patients ; une telle implication de l'oncogène bcl-2 n'a cependant pas été confirmée par d'autres équipes (Said 1991).

4.4. Le moins que l'on puisse conclure est que les résultats de ces enquêtes sont hétérogènes. Mais on peut attribuer les résultats négatifs à la sensibilité de la technique, qui requiert un minimum de 1 % de cellules clonales pour détecter un signal monoclonal, proportion tout juste atteinte

dans beaucoup de cas. On est ainsi conduit à examiner les caractères des cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg isolées et cultivées *in vitro* (Diebold 1989, Imam 1990, Olsson 1988, Slivnick 1989) : la reproductibilité des déterminations *in vitro* devrait alors induire davantage de certitudes.

Les nombreuses tentatives de *cultures cellulaires* n'ont abouti que dans une dizaine de cas à l'établissement de cultures stables : 7/10 proviennent d'épanchements, c'est-à-dire d'un milieu très différent des ganglions où sont ordinairement confinées les cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg ; néanmoins, si ces lignées continues diffèrent entre elles par certaines caractéristiques (caryotype, morphologie en microscopie électronique, réarrangements géniques) elles retiennent leurs caractères phénotypiques d'origine, ce qui autorise dans une certaine mesure à les considérer comme des modèles *in vitro* de leur contrepartie *in vivo*. En culture, les cellules de Hodgkin sont capables de se diviser et forment par endomitose des cellules de Sternberg qui, elles, sont incapables de se diviser. Les cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg élaborent diverses cytokines, stimulantes ou inhibitrices, variables selon les lignées : IL-11, G-CSF, facteur inhibant la migration des granuleux, ou encore favorisant l'action des fibroblastes comme le facteur transformant bêta. L'infiltrat polymorphe qui caractérise les lésions hodgkiniennes pourrait ainsi être le résultat de l'action de ces cytokines ; il est possible que leur nature varie selon les patients comme *in vitro* selon les lignées, ce qui pourrait rendre compte de la variété des aspects histo-pathologiques.

4.5. Ainsi, malgré le travail considérable fourni, reste-t-il difficile d'assigner une origine précise aux CH/CS. Les données actuelles permettent de formuler l'hypothèse qu'elles dérivent d'une cellule lymphoïde immature, transformée avant ou pendant la différenciation T ou B, et l'on peut imaginer qu'immunogénotype et immunophénotype diffèrent parce que ce processus transformant surimpose des caractères d'activation à ces cellules lymphoïdes immatures (Diehl 1990).

5. ÉPIDEMIOLOGIE

5.1. La maladie de Hodgkin est une affection relativement peu fréquente, environ 1 % des nouveaux cas de cancers dans les pays développés, les lymphomes non hodgkiniens étant 2 à 3 fois plus fréquents. Cette incidence varie cependant selon les pays, l'incidence annuelle étant 2 à 3 fois plus faible au Japon qu'en Europe et aux USA, et ses caractéristiques diffèrent selon le statut économique des populations où elle survient. Dans les pays industrialisés, l'incidence selon l'âge est bimodale, avec un pic entre 25-30 ans et un pic secondaire vers 45 ans. Mc Mahon a proposé de voir dans cette bimodalité le résultat de causes différentes : chez les sujets jeunes il pourrait s'agir d'un agent biologique à faible infectiosité, alors que chez les sujets âgés la maladie de Hodgkin releverait des mêmes causes (inconnues) que les lymphomes non hodgkiniens. On notera à cet égard l'absence (ou la disparition ?) du 2ème pic dans une étude récente portant sur 7 000 cas observés en Angleterre de 1984 à 1986.

5.2. L'âge de survenue et les caractéristiques de la maladie de Hodgkin varie selon les pays, et l'on a pu décrire *trois types épidémiologiques*. Dans les pays industrialisés, il y a peu d'enfants atteints, et les formes scléro-nodulaires sont les plus fréquentes ; les enfants sont trois fois plus souvent atteints dans les pays sous-développés, particulièrement les garçons, le second pic d'âge n'est pas observé, et les types à cellularité mixte et à déplétion lymphocytaire sont plus fréquents ; enfin un type intermédiaire est observé dans les régions rurales de certains pays industrialisés comme la Norvège (Correa 1971, Colonna 1990, Dinshaw 1984, Levy 1988). On peut d'ailleurs observer dans un même pays une transformation avec passage d'un type épidémiologique à un autre. Aux USA, une étude longitudinale dans l'Etat du Connecticut, de 1935 à 1974, a montré que l'incidence chez l'enfant diminuait avec le temps ; en Algérie, on est passé en 20 ans (1966-1985) d'une prédominance des formes à cellularité mixte à une prédominance des formes scléro-nodulaire, avec le doublement de la proportion de la population urbanisée (Colonna 1988) ; des constatations semblables ont été faites au Japon.

5.3. Dans un même pays, l'âge de survenue de la maladie de Hodgkin varie aussi en fonction du *statut socio-économique* des patients (Glaser 1991, Gutensohn 1981, Hu 1988). Chez l'enfant, l'étude de 66 familles de Boston a montré que l'affection était d'autant plus fréquente que ces familles étaient de milieu modeste, et exposées à diverses contaminations. L'étude de tous les nouveaux cas de maladie de Hodgkin diagnostiqués chez les adultes jeunes d'une population de 3 090 000 d'habitants du Massachusetts pendant 4 ans et demi a montré un risque relatif d'autant plus élevé que la fratrie est restreinte, le statut élevé, le logement spacieux. Ces facteurs de risque pour l'adulte jeune s'atténuent chez les sujets d'âge moyen et disparaissent chez les personnes âgées. De tels caractéristiques épidémiologiques rappellent celles de l'infection poliomyélitique et plaident en faveur d'une étiologie infectieuse de la maladie de Hodgkin des adultes jeunes.

5.4. L'hypothèse infectieuse s'appuie aussi sur les cas familiaux (époux, parents-enfants, enfants-enfants, etc.) où la survenue de la maladie de Hodgkin est d'autant plus rapprochée dans le temps que les patients vivaient dans une plus étroite proximité, ou bien sur les nids de maladie de Hodgkin (« clusters ») périodiquement publiés (Glaser 1990) depuis l'histoire d'une « épidémie » de maladie de Hodgkin atteignant 12 élèves d'un même collège, rapportée par Vianna en 1971 ; ces observations ne sont pas absolument convaincantes (Ross 1990). En effet, au moins six études ultérieures ont cherché à mettre en évidence un regroupement géographique de malades, sans y parvenir. De même, les personnels soignants ne paraissent pas particulièrement exposés.

L'amygdalectomie (et dans une moindre mesure l'appendicectomie) ont été avancées comme facteur de risque ; en fait, lorsque cela était le cas, il semble bien que ce facteur ait été corrélé avec la catégorie sociale, l'amygdalectomie étant plus fréquente dans les milieux aisés.

6. LES RECHERCHES ETIOLOGIQUES : ROLE EVENTUEL D'UN VIRUS

L'intervention d'un agent infectieux, viral, à l'origine de la maladie de Hodgkin est évoqué à cause de différents facteurs d'ordre génétique, clinique, ou épidémiologique.

6.1. Le rôle de facteurs génétiques (Hors 1983, Kalidi 1989, McKinney 1990) repose sur diverses constatations : atteinte préférentielle du sexe masculin, survenue chez des jumeaux monozygotiques, chez des sujets appartenant à une famille avec hypogammaglobulinémie, enfin existence de cas familiaux. De plus, s'il n'y a pas de corrélation directe entre la maladie et les groupes HLA, l'examen de 43 paires de germains atteints de maladie de Hodgkin montre que parmi elles 37 ont au moins un haplotype en commun, cette répartition observée différant de celle attendue de façon très significative.

6.2. Des modifications de l'immunité globale ou locale pourraient favoriser l'apparition de la maladie de Hodgkin (Andrieu 1979a, Andrieu 1979b, Merk 1990, Slivnick 1989). L'eczéma atopique accroît le risque relatif d'atteinte par la maladie de Hodgkin, de même que l'exposition chronique à des antigènes comme les poussières de bois ou des produits chimiques. L'analyse des sites ganglionnaires initiaux de la maladie, en montrant une association entre âge, sexe, type histologique et point de départ de la maladie, suggère une porte d'entrée avec des modifications chroniques de l'immunité locale ; ainsi une propension particulière de la maladie de Hodgkin à localisation axillaire initiale a été observée chez les travailleurs manuels.

6.3. Les études cherchant à mettre en évidences une étiologie virale incriminent le *virus d'Epstein-Barr* (EBV) le plus souvent (Brousset 1991, Lardelli 1990, Mueller 1989, Mueller 1991, Pallesen 1991, Stein 1991, Uhara 1990, Weiss 1989) ; plus rarement, on a recherché le rôle possible d'autres virus (Lesser 1987, Ollson 1988).

Le risque relatif de voir apparaître une maladie de Hodgkin après une infection par l'EBV sérologiquement documentée est multiplié par trois : sur 17073 danois ayant eu une mononucléose infectieuse sérologiquement prouvée entre 1940 et 1969, 17 ont eu une maladie de

Hodgkin au lieu des 6 attendus. Diverses études totalisant près de 2000 sujets hodgkiniens montrent que les anticorps anti-VCA (Viral Capsid Antigen), qui indiquent une infection à EBV antérieure, sont observés dans la même proportion que chez les témoins, mais à des taux généralement plus élevés ; de plus, les anticorps dirigés contre l'antigène précoce EA (Early Antigen), qui indique une réplication virale active, sont en proportion plus grande et à des titres plus élevés. Mieux encore, une étude portant sur des sérums recueillis en moyenne 50,5 mois avant le diagnostic de maladie de Hodgkin établit que le risque relatif est multiplié par un facteur de 2,5 à 4 chez les sujets qui ont des taux élevés d'IgG et d'IgA anti-VCA, anti-EA ou anti-EBNA Epstein Barr Nuclear Antigen ; cela peut signifier soit qu'une activation de l'EBV précède l'intervention d'un autre facteur déclenchant la maladie de Hodgkin, soit qu'un facteur étiologique de la maladie de Hodgkin (viral, génétique ou autre) intervient d'abord, provoque un déficit immunitaire et favorise ainsi le développement d'une infection latente par EBV.

Une étude utilisant un marqueur spécifique de l'EBV, le LMP (latent membrane protein) a apporté d'intéressants résultats. Ce marqueur a pu être mis en évidence grâce à un anticorps monoclonal sur les cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg elles-mêmes ; la fréquence des réactions positives varie avec le type histologique ; elles sont rares dans le type 1 (prédominance lymphocytaire), plus fréquentes dans le type 2 (scléronodulaire), et s'observent dans 60 % des types 3 (cellularité mixte), comme si EBV s'exprimait davantage dans ceux-ci (Pellesen 1991).

Le génome viral EBV a pu être mis en évidence dans les lésions hodgkiniennes par une équipe de Stanford, d'abord dans des extraits de tissus congelés, puis directement dans les cellules de Hodgkin/cellules de Sternberg elles-mêmes par hybridation moléculaire ; le résultat a été positif respectivement dans 4/21 et 3/16 cas, résultat confirmé par plusieurs autres équipes ; globalement c'est dans à peu près 20 % des cas que le génome viral est ainsi mis en évidence. Cette fréquence passe à 50 % des cas en utilisant l'amplification génique par la réaction en chaîne de la polymérase (polymerase chain reaction : PCR).

Le virus EBV est donc un bon candidat pour jouer un rôle dans l'apparition d'une maladie de Hodgkin. La relation entre l'âge de la séroconversion anti-EBV d'une part et d'autre part l'âge et la fréquence de la maladie de Hodgkin, dans les pays sous-développés comparativement aux pays développés, conforte cette hypothèse. Ainsi dans les pays sous-développés, où l'infection EBV est précoce (elle

survient de façon générale avant l'âge de 5 ans) et la maladie de Hodgkin est plus fréquente chez l'enfant alors que dans les pays développés, l'infection EBV est plus tardive, et la maladie de Hodgkin est rare chez l'enfant.

L'association maladie de Hodgkin-infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) suggère aussi un rôle pour l'EBV. Près de la moitié des cas de maladie de Hodgkin associée à l'infection VIH sont de type histologique 3 (Roithman 1990) et l'EBV a été trouvé dans le tissu hodgkinien de patients porteurs de maladie de Hodgkin-VIH (Uccini 1990).

D'autres possibilités ont été examinées. Dans l'infection par VIH le rapport maladie de Hodgkin/lymphomes non hodgkiniens semble significativement supérieur chez les séropositifs toxicomanes que chez les sujets homosexuels, en France du moins, ce qui invite à considérer la possibilité d'un agent transmis par le sang. La recherche du génome VIH n'a pas été faite jusqu'à présent dans les cellules malignes de hodgkiniens VIH-séropositifs.

A propos de la recherche d'une étiologie virale on doit remarquer : (i) qu'une transmission directe est peu vraisemblable ; (ii) qu'un même virus ne provoque pas nécessairement chez tous les sujets infectés les mêmes lésions ; (iii) que l'action du virus peut être dirigée vers les lymphocytes T et favoriser l'apparition ultérieure de néoplasies : c'est le cas pour les lymphomes non hodgkiniens au cours de la maladie VIH. De fait, un rétrovirus non encore identifié pourrait être en cause ; des particules d'aspect rétro-viral et une activité transcriptase inverse ont été mises en évidence à partir de prélèvements ganglionnaires de sujets non traités (Lesser 1987).

7. SYMPTOMATOLOGIE

Dans sa forme habituelle, la maladie de Hodgkin est une macropolyadénopathie accompagnée de symptômes généraux ; cette association est très évocatrice mais n'existe pas toujours au moment où le malade se présente ; au contraire, *le début est généralement insidieux et progressif*. Il s'agit huit fois sur dix d'adénopathies superficielles, localisées en un seul territoire ; leur progression se fait par poussées, des régressions spontanées sont possibles et ne doivent pas faire éliminer le diagnostic. Il est rare que des adénopathies profondes, par exemple médiastinales, dénuées de toute traduction fonctionnelle, soient découvertes à l'occasion d'un examen systématique (médecine du travail par exemple). Deux fois sur dix, et plutôt chez des sujets âgés, ce sont des symptômes généraux qui amènent le malade à consulter.

7.1. Signes et symptômes évocateurs

7.1.1. Les adénopathies sont indolores fermes, élastiques, régulières, non adhérentes ni au plans superficiels ni aux plans profonds, sans zones ramollies ni indurées initialement. Avec le temps, elles peuvent devenir adhérentes, mal limitées, dures et peuvent provoquer une symptomatologie douloureuse par compression de structures adjacentes. Sauf cas très exceptionnels, elles n'ont aucune tendance à la suppuration ni à la fistulisation ; si celle-ci se produit, on doit évoquer une surinfection, tuberculose en particulier.

Initialement elles sont localisées dans l'une des grandes aires ganglionnaires superficielles, cervicale ou sus-claviculaire dans 60 à 80 % des cas, plus rarement axillaire ou inguino-fémorale. Elles tendent à se généraliser, mais elles prédominent dans le territoire où elles ont commencé, ce qui leur confère un caractère asymétrique. Dans chaque territoire envahi, elles sont multiples, mais de volume très inégal, constituant des paquets ganglionnaires où chacune garde son individualité et sa mobilité. L'interrogatoire doit toujours s'efforcer de préciser la date et la localisation de la première adénopathie périphérique apparue, car c'est un des éléments qui permet d'établir la forme clinique de la maladie.

7.1.2. Les symptômes généraux à considérer en premier lieu à cause de leur intérêt pour le pronostic et pour le classement de l'affection dans l'un des stades évolutifs A (où ils sont absents) et B (où l'un d'entre eux au moins est présent) sont la fièvre, l'amaigrissement, et les sueurs nocturnes ; ces symptômes accompagnent habituellement les poussées ganglionnaires, mais peuvent apparaître en dehors de toute poussée apparente et ils doivent alors faire rechercher une localisation profonde, en particulier sous-diaphragmatique. La fièvre est prise en considération lorsqu'elle dépasse 38°C sans infection concomitante ; elle peut revêtir tous les types, mais elle est le plus souvent discrète ; sauf dans les stades avancés, elle revêt rarement l'allure ondulante de Pel-Ebstein (périodes fébriles de une à deux semaines suivies d'intervalles apyrétiques de même durée). On considère l'amaigrissement comme un symptôme B lorsqu'il atteint ou dépasse 10 % du poids habituel dans les six mois précédant le diagnostic. Les sueurs peuvent accompagner les poussées fébriles ou se manifester seules ; elles sont alors abondantes, mouillant le linge, et nocturnes.

D'autres symptômes généraux sont dénués de valeur pronostique et ne sont pas pris en compte pour le classement en stades. Ainsi le prurit est fréquent ; il existe souvent d'emblée, il est habituellement généralisé, rarement donne-t-il lieu à des lésions de grattage à cause de son intensité ; dans ce dernier cas, le traitement spécifique le fait rapidement disparaître. Un symptôme curieux et peu fréquent est la douleur provoquée dans les secondes qui suivent l'ingestion de boissons alcoolisées (même de faible titre) dans les masses ganglionnaires ; elle est d'intensité variable, modérée ou sévère, et hautement suggestive pour le diagnostic.

Très rarement le patient souffre de toux, de douleurs thoraciques, ou d'une obstruction de la veine cave supérieure, tous symptômes évocateurs de localisation médiastinale compressive ; exceptionnellement il aura des douleurs abdominales, un œdème déclive ou une ascite témoignant de localisations sous-diaphragmatiques compressives ; ordinairement, ces localisations profondes sont sans manifestations fonctionnelles et découvertes à l'occasion du bilan d'extension, que l'on entreprendra dès le diagnostic assuré.

7.1.3. Celui-ci l'est au mieux, on l'a vu ci-dessus, par l'examen anatomo-pathologique d'une biopsie ganglionnaire ; il faut prélever chirurgicalement un ganglion de taille suffisante, qui évolue depuis

suffisamment longtemps (un mois au moins) pour que les lésions y soient facilement identifiables. L'intervention doit être faite en accord avec le laboratoire pour que la pièce puisse être traitée au mieux pour les études immunologiques ultérieures. Le ganglion envahi apparaît blanchâtre à la coupe, et il est utile de faire des empreintes ganglionnaires parce qu'elles permettent une étude plus fine des détails cytologiques.

7.2. Bilan d'extension

L'évaluation d'un patient atteint de maladie de Hodgkin doit établir les localisations de la maladie pour définir le stade de façon appropriée.

7.2.1. La classification d'Ann Arbor, établie en 1971, est toujours valable (Carbone 1971). Quatre stades sont définis par des chiffres romains, de I à IV, par ordre croissant d'extension des lésions ; la mention A ou B est adjointe pour indiquer respectivement l'absence ou la présence d'un ou plusieurs symptômes généraux (fièvre, amaigrissement, sueurs) tels que définis plus haut. Une atteinte extra-ganglionnaire (limitée) par contiguïté est désignée par la lettre E (IE, IIE, IIIE) ; une telle atteinte doit alors être précisée. Au sein des stades II, certains mentionnent le nombre de territoires atteints (II2, deux territoires ; II3, trois territoires et plus) pour donner une idée de la masse tumorale à l'intérieur de ce stade limité. Semblablement, il peut être utile de distinguer les stades III limités ou III-1 des stades III étendus ou III-2 ; dans les stades III-1, l'atteinte ganglionnaire sous-diaphragmatique est limitée, entre le diaphragme et la coronaire stomacalique.

Tableau I : Définition et fréquences des stades cliniques de la maladie de Hodgkin

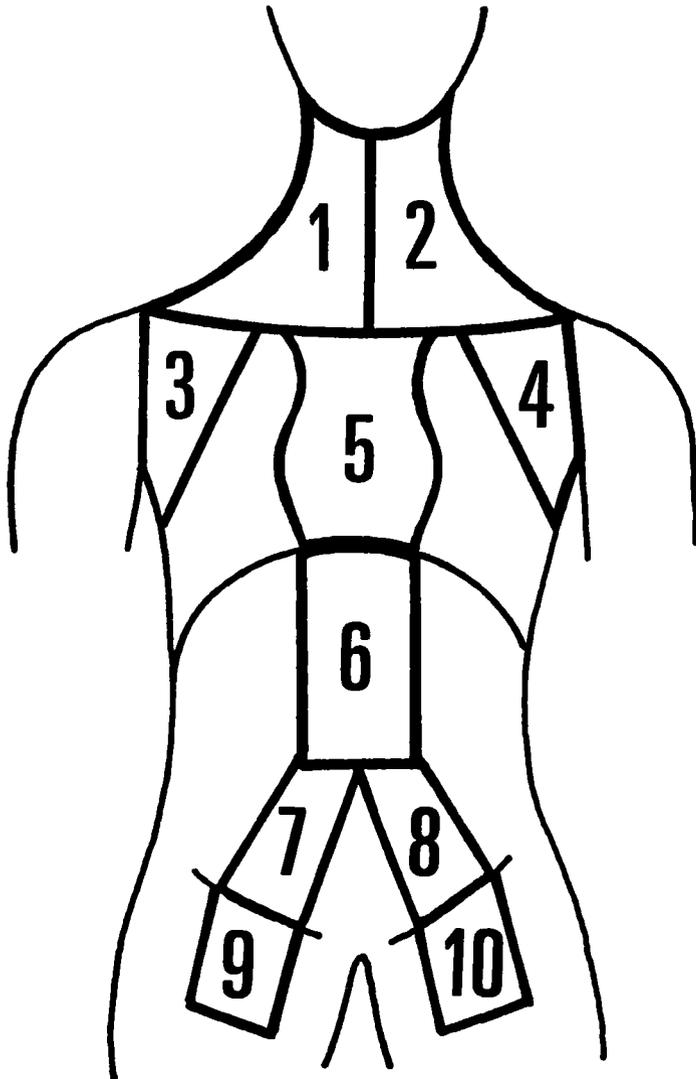
Stade	Définition	Fréquence	
I	Une seule aire ganglionnaire	IA	11
		IB	1
II	Plusieurs aires ganglionnaires d'un seul côté du diaphragme	IIA	34
		IIIB	13
III	Plusieurs aires ganglionnaires de part et d'autre du diaphragme	IIIA	17
		IIIB	13
IV	Viscère(s) non contigu(s) à une aire ganglionnaire atteinte	IVA	4
		IVB	7

Le tableau I indique la définition des différents stades et leur fréquence selon la série de 1225 patients observés à Stanford de 1961 à 1977. Cette fréquence n'est pas la même dans tous les pays, puisque dans les pays sous-développés les stades avancés sont plus fréquents, sans forcément qu'un très grand retard au diagnostic soit en cause (Levy 1988).

La figure 1 montre les *aires ganglionnaires* telles qu'elles ont été définies à la conférence de Rye en 1965. A noter que l'aire cervicale comprend la région occipitale, la région sous-maxillaire, la région latérale du cou et la région sus-claviculaire. Sans vouloir modifier la définition de ces champs, nous préconisons pour notre part, à des fins thérapeutiques, de distinguer parmi les atteintes cervicales les atteintes cervicales basses, c'est-à-dire celles qui sont situées au-dessous d'une ligne horizontale passant par le cricoïde, des autres atteintes cervicales, dites hautes ; lorsque le sujet ne présente pas d'atteinte cervicale haute, l'irradiation cervicale peut s'arrêter au plan de la 3ème vertèbre cervicale, ce qui évite d'irradier la queue de la chevelure et surtout les maxillaires.

7.2.2. L'exploration des sites ganglionnaires profonds doit faire appel aux techniques d'imagerie (Castellino 1991). Le *radiographie du thorax face et profil* est généralement suffisante pour observer les atteintes médiastinales ainsi que les atteintes pulmonaires éventuelles qui peuvent leur être associées. Les adénopathies médiastinales intéressent les chaînes para-trachéales ; parfois s'y associent des adénopathies interbronchiques, uni ou bilatérales. L'atteinte médiastinale forme une ombre « en cheminée » asymétrique, plus ou moins large, autour de l'axe trachéal (se prolongeant alors avec l'ombre des ganglions sus-claviculaires lorsqu'ils existent), peuvent s'y associer des images arrondies polycycliques témoins de l'atteinte hilare ; ces opacités peuvent être accompagnées par des localisations pulmonaires contiguës. Le caractère massif ou non de l'atteinte médiastinale, qui a une valeur pronostique, est défini par la mesure de la plus grande largeur du médiastin que l'on rapporte à la largeur du thorax au niveau des 6ème-7ème vertèbres dorsales. L'index médiastino-thoracique ainsi défini a un intérêt pronostique tout particulier ; au lieu de la limite de 0,33 initialement retenue, il paraît actuellement plus judicieux de retenir celle de 0,45, à laquelle s'attache une réelle valeur pronostique (Desablens 1989, Straus 1989). La tomодensitométrie thoracique a remplacé avec profit les tomographies médiastinales et pulmonaires

Figure 1 : Les différents territoires ganglionnaires ; ce schéma est adapté de celui décrit à la conférence d'Ann Arbor (Carbone 1971).



pour apprécier une atteinte médiastinale modeste ou des lésions pulmonaires de petit volume ; elle montre la fréquence (5 %) des épanchements péricardiques de faible abondance qui sont asymptomatiques.

Par contre, le scanner et l'échographie abdominale ne remplacent en rien la *lymphographie pédieuse* qui reste absolument indispensable dans l'évaluation d'une atteinte ganglionnaire rétropéritonéale (Mansfield 1990). Mieux que le scanner, la lymphographie permet : (1) d'évaluer la taille et la structure des ganglions ; (2) d'apprécier sur de simples clichés comparatifs de l'abdomen de face (en position couchée) leur évolution sous et après traitement, pendant les 12 à 24 mois pendant lesquels le produit iodé persiste dans les ganglions. Les contre-indications classiques (épanchement pleural important, très volumineuses masses médiastinales, nombreuses localisations parenchymateuses pulmonaires, pathologie cardio-respiratoire) sont relatives. Dans ces cas, on peut souvent faire l'examen en deux temps, en injectant moins de produit iodé, à gauche d'abord puis 36 à 48 heures plus tard à droite ; les clichés sont alors pris au quatrième-cinquième jour.

Sur les clichés pris 24 heures après l'injection, et même lorsqu'ils ne sont pas augmentés de volume, les ganglions atteints présentent de multiples images micro-lacunaires, arrondies, régulières ; lorsque leur taille est augmentée, ils sont le siège de macrolacunes aux contours réguliers ; lorsqu'ils sont très volumineux (pouvant atteindre 10 cm de diamètre), leur opacification est très inégale, incomplète, donnant un aspect « fantomatique ». Lorsqu'elles sont très volumineuses, les adénopathies entraînent une stase avec dilatation des vaisseaux lymphatiques, et la progression du produit de contraste est très ralentie. Plus grosses encore, les adénopathies entraînent un blocage : elles ne sont pas visualisées et le produit de contraste s'accumule en amont. L'envahissement concomitant des chaînes lombo-aortiques et de l'une au moins des chaînes iliaques a un intérêt pronostique ; ainsi est définie l'atteinte massive sous-diaphragmatique (Specht 1988).

Le seul intérêt du scanner abdominal est de montrer d'éventuelles adénopathies non visibles à la lymphographie, mésentériques par exemple, ce qui est très exceptionnel. Echographie et scintigraphie du foie et de la rate sont inutiles. En cas d'adénopathie cervicale haute, un examen du cavum avec biopsie des lésions suspectes et une radiographie du cavum seront systématiquement demandées.

Les scintigraphies et radiographies osseuses ne seront faites qu'en cas de signes d'appel. En fait, il existe trois localisations viscérales à rechercher systématiquement : l'atteinte du foie, de la moelle osseuse, et celle des parenchymes pulmonaires.

Une atteinte hépatique sera suspectée cliniquement sur l'augmentation de volume du foie et/ou une valeur anormalement élevée ($\times 2$ au moins) du taux sérique des phosphatases alcalines, ou bien par l'anomalie concomitante de deux tests fonctionnels hépatiques. L'atteinte hépatique ne se voit en fait que chez des patients porteurs de symptômes généraux et/ou d'une atteinte sous-diaphragmatique. La biopsie hépatique transcutanée nécessite une hémostase normale et elle n'est pas toujours concluante. Nous nous contentons pour affirmer l'atteinte hépatique d'une valeur du taux de phosphatases alcalines sériques égale ou supérieure à 2 fois la valeur normale en présence de signes généraux et/ou d'une atteinte sous-diaphragmatique ; d'autres pratiquent une biopsie hépatique souvent difficile à interpréter et qui nécessite une expertise considérable.

Une atteinte médullaire doit être prouvée par une biopsie ostéo-médullaire faite dans la crête iliaque postérieure. L'atteinte médullaire n'est observée que chez des sujets porteurs d'une atteinte sous-diaphragmatique massive et/ou de symptômes généraux. Son diagnostic nécessite la constatation de la présence de cellules de Sternberg au sein d'un granulome avec une myélofibrose.

Les localisations pulmonaires sont les plus fréquentes des localisations viscérales. Elles sont visibles sur les radiographies sous forme de condensations nodulaires, uniques ou multiples, uni ou bilatérales, proximales ou distales ; elles évoluent rarement vers l'excavation. Elles sont toujours associées à des adénopathies médiastinales (Diehl 1991). On notera qu'une pleurésie ou une péricardite, sauf preuve cytologique ou biopsique, n'est pas considérée comme une localisation hodgkinienne ; elles sont en effet le plus souvent de nature réactionnelle.

7.2.3. Au terme de ce bilan, le patient est classé selon les stades définis à Ann Arbor (Tableau I) : il s'agit d'un classement en « stades cliniques ». On parle de classement en « stades anatomiques » lorsque le bilan ci-dessus est complété par une laparotomie exploratrice avec splénectomie, comportant de plus un prélèvement biopsique au niveau des différentes aires ganglionnaires sous-diaphragmatiques ainsi qu'au niveau du foie. Ce classement en stades anatomiques permet de découvrir

des lésions sous-diaphragmatiques occultes chez 40 à 50 % des patients porteurs d'une maladie de Hodgkin apparemment localisée à la région sus-diaphragmatique : 40 % pour les stades cliniques IA-IIA, 50 % pour les stades cliniques IB-IIB, et de plus 5 à 10 % des patients classés cliniquement IB, IIA, ou IIB ont en fait une atteinte histologique hépatique découverte après laparotomie ; ils sont donc reclassés au stade anatomique (Tableau II).

Tableau II : Modifications (%) du stade par laparotomie dans 814 cas de maladie de Hodgkin non traitée (Kaplan 1980)

Pourcentages :		Stades anatomiques :				Modifications %
SC		I	II	III	IV	
I	10,6	8,4	-	2,2	-	20,9
II	55,1	-	39,7	13,4	2,0	28,0
III	30,0	-	7,3	18,3	4,4	43,0
IV	4,3	-	0,4	0,7	3,2	26,0
Total	100	8,4	47,4	34,6	9,6	32,0

SC : stades cliniques (% déterminés avant laparotomie)

L'intérêt de ces explorations et de ce classement dépend de la stratégie thérapeutique que l'on veut, ou que l'on peut, appliquer. Si le traitement n'est pas à visée topographique, c'est-à-dire n'utilise pas de radiothérapie, on peut se contenter d'un classement plus rustique en stades limités (à un seul côté du diaphragme) et stades étendus, ceux-ci comportant un envahissement des deux côtés du diaphragme cliniquement évident, ou bien des localisations viscérales ; dans ces cas, l'examen clinique, un téléthorax, des explorations biologiques peu nombreuses suffiront (Colonna 1986). Dans tous les cas où le traitement sera à visée topographique, c'est-à-dire comportera de la radiothérapie, le classement selon les stades cliniques d'Ann Arbor est indispensable. De plus, si dans un stade clinique sus-diaphragmatique I ou II, on se propose de recourir à la seule irradiation, il est prudent et nécessaire de vérifier par laparotomie l'absence de lésion sous-diaphragmatique. Actuellement, la laparotomie, encore utilisée en Amérique du Nord, est abandonnée dans la plupart des centres européens où les stratégies de traitement utilisées ne la nécessitent pas.

7.3. Bilan biologique

Il ne comporte pas de tests réellement diagnostiques, mais il est utile pour la conduite du traitement.

La *numération formule sanguine* montre souvent une polynucléose neutrophile, d'autant plus marquée que le stade clinique est avancé ; l'éosinophilie est classique mais relativement peu fréquente ; une monocytose sanguine peut être notée ; mais c'est surtout la lymphopénie sur laquelle il faut insister, car, lorsqu'elle existe, elle constitue un facteur de mauvais pronostic. Une anémie peut être relevée dans deux circonstances : dans les stades avancés, elle a les caractères d'une anémie inflammatoire ; dans moins de 5 % des cas, elle a les caractères d'une anémie hémolytique et le *test de Coombs* direct est positif (Levine 1980) ; on l'observe dans la règle chez des malades porteurs d'une maladie étendue avec un type histologique 3 (Andrieu 1981b). Le taux de plaquettes est habituellement normal ou un peu élevé (syndrome inflammatoire), à titre exceptionnel on peut observer une *thrombopénie* de mécanisme immun.

La *vitesse de sédimentation* des hématies est d'autant plus élevée que la maladie évolue et que le patient présente des symptômes B. Bien qu'elle n'ait aucun caractère spécifique, elle constitue un paramètre simple et utile pour suivre l'activité de la maladie et elle a une bonne valeur pronostique ; en particulier, son accélération pendant une phase de rémission est annonciatrice de rechute (Henry-Amar 1991). D'autres symptômes biologiques d'inflammation peuvent être observés : élévation de la fibrinémie, de la cuprémie, etc ; ils ne présentent pas d'intérêt réel, ni diagnostique ni pronostique. Par contre, l'élévation des taux sériques de la *lactico-déshydrogénase* aurait un intérêt pronostique.

Le bilan biologique comporte aussi les éléments nécessaires à l'instauration et éventuellement à l'adaptation du traitement, comme les tests fonctionnels rénaux et hépatiques. L'*évaluation des protides sériques* a dans ce cadre une importance particulière : une hypoprotidémie, une hypoalbuminémie doivent rendre prudent dans la prescription des antimétaboliques (Ratain 1990).

8. DIAGNOSTIC

8.1. Diagnostic positif

Chez un sujet porteur d'adénopathies chroniques, la ponction ganglionnaire à l'aiguille fine (Carrasco 1990, Suhrlund 1991) est un procédé diagnostique peu coûteux. Aucune anesthésie n'est nécessaire, la peau au-dessus de la zone de ponction est nettoyée et désinfectée à l'alcool iodé, et la ponction est faite grâce à une aiguille stérile à injection intramusculaire montée sur une seringue de 10 ml. L'opérateur immobilise le ganglion entre pouce et index et le pince. Après avoir fait pénétrer l'aiguille dans la masse du ganglion, il aspire rapidement, puis retire l'aiguille et étale le suc ganglionnaire sur des lames propres ; l'étalement est séché à l'air par agitation vigoureuse, avant d'être coloré au May-Grünwald-Giemsa ou au Wright. L'examen au microscope de tels frottis ganglionnaires permet une définition des détails cytologiques meilleure que les techniques anatomopathologiques, mais malgré d'intéressantes tentatives (Cardozzo 1980) il ne permet pas de typer la maladie de Hodgkin.

Une *biopsie ganglionnaire* permet de prélever davantage de tissu ganglionnaire, autorisant ainsi l'étude de la structure du ganglion ainsi que de multiples études histologiques, immunologiques, voire même de biologie moléculaire. Le médecin responsable du patient doit s'entendre avec le chirurgien sur le ganglion à prélever et sur les procédures qu'il doit subir : empreintes (pour avoir des détails cytologiques), congélation (pour d'ultérieurs études immunologiques ou autres), milieu de fixation (le Bouin est meilleur pour le diagnostic morphologique, le formol plus intéressant pour les études immunologiques des pièces fixées).

Le choix du ganglion à prélever est important, la préférence devant être donnée au plus volumineux. Il vaut mieux prélever un ganglion cervical qu'un ganglion axillaire, l'un et l'autre étant préférables aux ganglions inguinaux (dont l'architecture peut être perturbée par des infections répétées des pieds et des membres inférieurs).

8.2. Diagnostic différentiel

Les manifestations protéiformes de la maladie de Hodgkin soulèvent de multiples diagnostics. La première question est celle de la nature bénigne ou maligne des adénopathies. Les infections sont plus fréquentes

que les affections malignes chez le sujet jeune : la *tuberculose* (à évoquer en région d'endémie), les *viroses* (comme la mononucléose infectieuse ou l'infection par le virus HIV, les adénopathies cervicales étant souvent postérieures dans ces cas). Une *sarcoïdose* peut simuler une maladie de Hodgkin avec ses adénopathies médiastinales. D'autres affections en rapport avec un trouble de l'immunité peuvent être en cause : lupus érythémateux, syndrome de Sjögren, etc.

Dans la pratique courante en fait, deux types de problèmes se posent au clinicien : le *cas des patients sans ganglions périphériques*, et celui où l'examen anatomopathologique n'est pas déterminant.

Chez une minorité de patients hodgkiniens, la consultation est motivée par des symptômes généraux B, et l'examen ne retrouve pas d'adénopathies périphériques. Lorsque le téléthorax montre une masse médiastinale, la biopsie de fragment bronchique est presque toujours négative et la médiastinoscopie peut, dans des mains expertes, être préférée à la thoracotomie exploratrice. Lorsque le téléthorax est normal, l'échographie et surtout la tomodensitométrie peuvent être mises à contribution pour rechercher des adénopathies sous-diaphragmatiques. Une laparotomie est indiquée. Elle doit être faite de façon très soignée, la radiothérapie qui sera ensuite nécessaire pouvant être à l'origine d'occlusion si la laparotomie a été délabrante.

L'examen anatomo-pathologique ne permet pas toujours un diagnostic certain, car il n'y a pas de lésions caractéristiques de l'affection. Le *granulome inflammatoire isolé* n'a rien de caractéristique, et la présence d'un granulome dans des ganglions, le foie, la rate ou la moelle osseuse n'implique en rien un envahissement hodgkinien de ces organes ; les cellules de Sternberg ne sont pas pathognomoniques de la maladie de Hodgkin, puisqu'on peut observer des cellules semblables dans des circonstances aussi variées qu'un carcinome mammaire ou pulmonaire, un mélanome, un fibroxanthome malin, un thymome, ou une myosite. Aussi le diagnostic histologique lui-même peut-il hésiter dans certains cas. Au cours de la *toxoplasmose*, les aspects ganglionnaires peuvent évoquer une maladie de Hodgkin, et en cas de doute il vaut mieux attendre et répéter la biopsie. Les *hydantoïnes* utilisés comme anticonvulsivants sont susceptibles de provoquer l'apparition d'adénomégalies dont l'aspect histologique ressemble à celui d'un lymphome hodgkinien ou non hodgkinien ; dans ces cas, l'arrêt du traitement par les hydantoïnes entraîne la régression des adénopathies. Il reste que les hésitations sont bien rares d'autant que la clinique est le plus souvent typique.

9. ASPECTS CLINIQUES PARTICULIERS

Les viscères les plus fréquemment atteints sont certes les poumons, le foie, la moelle osseuse, mais l'affection peut affecter n'importe quel organe. On recherchera ces atteintes viscérales par des examens appropriés en fonction de leurs signes d'appel. Par ailleurs, la maladie de Hodgkin présente des aspects particuliers selon le terrain où elle survient, par exemple les femmes enceintes ou les enfants, l'infection à VIH.

9.1. Localisations peu fréquentes

9.1.1. Les localisations osseuses sont rares, et nombre d'entre elles correspondent à des lésions contiguës à des ganglions envahis. Ces localisations prédominent sur le squelette axial, vertèbres dorsales et lombaires, sternum et côtes, os iliaques. Elles sont à l'origine de douleurs et le plus souvent décelées par la scintigraphie osseuse ou par des radiographies. Sur les radios, ces lésions sont de type ostéolytique ou parfois de type ostéocondensant : c'est le cas des « vertèbres-ivoires ».

9.1.2. Une compression médullaire est une complication rare des stades évolués de la maladie de Hodgkin. Elle est en général associée à une lésion vertébrale lytique ; rarement la moelle épinière est comprimée par la dissémination de tumeurs ganglionnaires à travers les trous de conjugaison. Elle est annoncée par des douleurs dorsales ou lombaires ou par des troubles sensitivo-moteurs, et ses caractères cliniques ne diffèrent pas des compressions médullaires dues à d'autres causes. Les compressions associées à la maladie de Hodgkin cèdent aussi bien à un acte chirurgical rapide qu'à la radiothérapie et la chimiothérapie qui dans ces cas doivent être faites en urgence.

9.1.3. L'envahissement du système nerveux central est très exceptionnel, et il est associé avec une maladie de Hodgkin agressive. Les structures le plus fréquemment envahies sont la base du cerveau. Le pronostic en est grave, puisque 50 % des patients ne survivront pas six mois. Un envahissement méningé est lui aussi tout-à-fait exceptionnel. Enfin, on a décrit des manifestations neurologiques variées (leucoencéphalopathie progressive, dégénérescence cérébelleuse, etc.)

qui ne sont pas dues à un envahissement néoplasique mais qui entrent dans le cadre des manifestations paranéoplasiques.

9.1.4. De la même façon, la peau peut être le site de manifestations non spécifiques telles qu'un urticaire, un eczéma, un érythème polymorphe, un érythème noueux, etc. L'envahissement proprement dit de la peau et des tissus sous-cutané revêt deux aspects distincts. Le plus rare est une localisation purement cutanée de la maladie de Hodgkin, dont l'existence même est contestée. Le plus fréquent est un envahissement par contiguïté à partir de ganglions hodgkiniens, par exemple de la paroi thoracique antérieure ou des glandes mammaires.

Une obstruction des voies excrétrices urinaires peut se voir en cas d'atteinte massive sous-diaphragmatique. Moins commune est l'apparition d'un *syndrome néphrotique*, observé sans atteinte de voisinage. Il serait dû au dépôt d'immuns complexes dans les glomérules ; il s'améliore avec le traitement de la maladie de Hodgkin.

L'envahissement du *thymus* offre un intérêt particulier parce que longtemps ce processus a été considéré comme une entité pathologique distincte, le « granulome thymique ». Actuellement on ne parle plus que d'atteinte médiastinale paratrachéale antérieure.

9.2. Terrains particuliers

9.2.1. La maladie de Hodgkin peut survenir au cours d'une grossesse (Yalahom 1990, Zuazu 1991), sans que finalement on sache si celle-ci favorise les poussées de la maladie. Le traitement de la maladie de Hodgkin fait courir des risques au fœtus, à cause du risque tératogénique de la chimiothérapie comme de la radiothérapie. Aussi la conduite à tenir paraît-elle devoir être la suivante. Avant le 3^{ème} mois de la grossesse, l'avortement thérapeutique permet un traitement bien conduit de la mère. Le diagnostic de maladie de Hodgkin fait au 5^{ème} mois de la grossesse conduit à proposer une césarienne dans le courant du 8^{ème} mois en attendant ce moment sans traitement si possible. Le diagnostic fait entre le 3^{ème} et le 5^{ème} mois pose de délicats problèmes ; chaque fois qu'il semble possible de retarder le traitement de la maladie de Hodgkin, c'est semble-t-il préférable.

9.2.2 Bien qu'elle ait été rapportée chez un nourrisson âgé de 5 mois, la maladie de Hodgkin est exceptionnelle au-dessous de l'âge de 4 ans (Kung 1991). Elle a chez l'enfant certaines caractéristiques particulières (Donaldson 1990). Le sex ratio M/F est plus élevé que chez l'adulte, le début est le plus souvent cervical haut, et dans ce cas le type histologique

plus volontiers 1 (prédominance lymphocytaire) ou 3 (cellularité mixte). Le traitement de la maladie de Hodgkin de l'enfant pose des problèmes particuliers : risques endocriniens liés à la chimiothérapie, risque de séquelles osseuses et musculaires de la radiothérapie faite sur un organisme en croissance.

9.2.3. Les formes disséminées d'emblée se voient plus habituellement chez des sujets âgés. Les signes d'évolutivité sont au premier plan, le problème diagnostique étant celui d'une fièvre au long cours, cachectisante, avec parfois hépato-splénomégalie. Les localisations tumorales ganglionnaires sont principalement sous-diaphragmatiques, rétro-péritonéales avec envahissement parfois de la racine du mésentère. Il peut y avoir une pancytopenie, et la biopsie ostéomédullaire montre alors une myélofibrose diffuse intense au sein de laquelle on observe quelques cellules de Sternberg (stade clinique IVB). Autrefois jugées constamment fatales, ces formes répondent aux polychimiothérapies actuelles dans un cas sur deux.

9.2.4. Il paraît plus que probable que l'incidence de la maladie de Hodgkin est augmentée chez les sujets infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (Ames 1991). En 1990, plus de 20 cas de maladie de Hodgkin avaient été observés chez les quelques 120 000 hommes séropositifs en France, alors qu'au maximum 5 étaient attendus compte tenu de l'incidence de 4 cas de maladie de Hodgkin pour 100 000 hommes adultes en Europe occidentale. Il paraît aussi plus que probable que l'augmentation d'incidence des maladie de Hodgkin-VIH s'observe très particulièrement dans la population des toxicomanes séropositifs (Monfardini 1991, Roithmann 1991), ces observations pouvant suggérer l'implication d'un agent transmissible dans la genèse de la maladie de Hodgkin (Lesser 1987). Observée à tous les stades de l'infection VIH, la maladie de Hodgkin est associée à des niveaux d'immunosuppression même modeste. En ceci elle est similaire au lymphome de Burkitt-VIH et elle est très différente des lymphomes non hodgkiniens immunoblastiques-VIH qui ne surviennent qu'associés à une immunodéficience profonde.

Les maladie de Hodgkin-VIH ont en commun un pourcentage élevé (85 %) de formes épargnant le médiastin, qui sont majoritairement associées au type histologique 3, ainsi qu'une dissémination ganglionnaire et viscérale (80 % des cas). Le stade clinique de la maladie de Hodgkin est corrélé à l'état immunitaire de l'infection à

VIH ; le taux moyen des CD4 des SC I et II est de 490/ μ l alors qu'il est de 240/ μ l pour les SC III et IV, ce qui indique que plus l'immunodépression est sévère, plus la maladie s'étend vite. Ces cas de maladie de Hodgkin-HIV sont très sensibles à la chimiothérapie, avec des taux de rémission complète identiques à la maladie de Hodgkin primaire alors que la quantité de traitement délivrée est pourtant moindre. Des infections opportunistes surviennent dans plus de 50 % des cas pendant et dans les trois mois suivant le traitement. La survie à 3 ans est globalement très diminuée par rapport à la maladie de Hodgkin spontanée du fait de la survenue répétées d'infections opportunistes et de la survenue de rechutes plus fréquentes.

10. ÉVOLUTION

10.1. Points de départ de la maladie

Dans la majorité des cas, la maladie de Hodgkin apparaît dans un territoire que l'interrogatoire et l'examen initial permettent de retrouver. Une étude portant sur 384 patients a abouti aux données qui figurent sur le tableau III (Andrieu 1979a). D'une façon générale, les formes à début cervical haut sont plus fréquentes chez les enfants et dans le sexe masculin, les formes à début médiastinal sont plus fréquentes chez les femmes, et l'atteinte sous-diaphragmatique initiale est plus fréquente chez les sujets âgés ; les rares formes à début axillaire s'observent chez les sujets exerçant une activité manuelle (Andrieu 1979b). Il est de plus intéressant de noter que les formes à début cervical haut sont le plus souvent de type histologique 1 ou 3, les formes à début médiastinal de type histologique 2, et les formes à début axillaire ou sous-diaphragmatiques de type histologique 3 ou même 4.

Tableau III : Points départ de la maladie, sexe et âge dans 384 cas de maladie de Hodgkin (Andrieu 1979a)

Début	pourcentage	sex ratio	âge moyen
cervical haut	18,2	5,4	29,5 ans
médiastin	64	0,8	26,8 ans
axillaire	5,5	2	40,0 ans
inguinal	3,3	12	43,0 ans

10.2. Évolution non traitée

Spontanément, l'évolution est caractérisée par deux faits : l'*extension de la maladie de proche en proche* et l'existence de poussées évolutives.

A partir du foyer initial, la maladie diffuse selon les voies lymphatiques aux structures ganglionnaires voisines ; pour Kaplan, ce n'est qu'en phase terminale que se fait une dissémination par voie sanguine. Pour d'autres, les cellules malignes circulent à travers les voies lymphatiques et sanguines, mais il y aurait des différences dans la

susceptibilité des différentes chaînes lymphatiques. La controverse est sans solution, mais les recherches qu'elle a soulevé ont conduit à des résultats utiles pour traiter les malades :

. lorsqu'un groupe ganglionnaire est atteint, il y a plus de chances de trouver une atteinte dans les groupes ganglionnaires fonctionnellement proximaux que dans un ou des groupe(s) à distance ; cela a comme conséquence l'intérêt d'irradier préventivement ces groupes proximaux lorsqu'on irradie les groupes manifestement atteints ;

. cette notion est valable lorsque moins de 4 sites sont atteints ; au-delà, la distribution est moins régulière ;

. l'atteinte splénique est associée très fréquemment à une atteinte des groupes ganglionnaires inter-aortico-caves ou du hile splénique. Le pourcentage d'atteintes de plus en plus faible au fur et à mesure que l'on s'éloigne de la rate conduit à penser que celle-ci est atteinte par voie hémotogène d'autant qu'elle n'a pas de lymphatiques afférents.

. l'atteinte hépatique est constamment associée à une atteinte splénique et le plus souvent ganglionnaire sous-diaphragmatique.

La maladie de Hodgkin évolue par poussées. Elles sont suivies d'épisodes de rémissions spontanées au cours desquelles des ganglions précédemment augmentés de volume peuvent diminuer, voire même disparaître momentanément. Ces rémissions spontanées sont le plus souvent incomplète et toujours de courte durée.

Au terme de cette évolution, de multiples territoires ganglionnaires, des viscères et le squelette sont atteints, les symptômes généraux augmentent d'intensité, des épanchements pleuraux, péricardiques et ascitiques apparaissent, et la mort survient dans un tableau de cachexie profonde, d'asphyxie, d'infection associées au déficit immunitaire propre à la maladie de Hodgkin. C'est actuellement très rarement dans les pays industrialisés mais plus fréquemment dans les pays sous-développés que l'on est amené à examiner les patients dans cet état terminal.

10.3. Évolution après traitement

Il importe par contre de bien connaître l'évolution modifiée par le traitement. En effet, dans les pays développés, au début des années 90, les probabilités de survie au bout de 10 ans sont passées de 1 pour cent, en l'absence de tout traitement, à près de 80 % dans les stades limités, et 50 à 60 % dans les stades étendus.

10.3.1. Il faut cependant signaler qu'un faible pourcentage de patients sont résistants au traitement initial. L'échec du traitement est défini par la non modification, l'augmentation du volume tumoral, ou la repousse ganglionnaire pendant ou dans le mois suivant la fin du traitement. Les traitements de sauvetage peuvent entraîner une rémission, dans un pourcentage croissant de cas et particulièrement si l'échec survient après un nombre limité de cycles de chimiothérapie ou une irradiation isolée.

10.3.2. Une rémission complète est le plus souvent obtenue après le traitement initial. Elle est définie par la disparition de tous les signes et symptômes de la maladie, et la normalisation des valeurs biologiques antérieurement perturbées, à la notable exception des signes de déficit immunitaire : l'intradermo-réaction tuberculinique reste négative, la proportion de lymphocytes CD4+ reste basse. De plus la notion de régression complète des adénopathies doit être nuancée dans le cas de très volumineuses tumeurs médiastinales. Dans ces cas, il est possible que persiste à l'issue du traitement un résidu tumoral, bien identifié par tomodensitométrie plutôt que par la radiographie pulmonaire standard ; le problème posé est alors celui d'une absence de rémission ou d'une masse résiduelle cicatricielle (démontrée dans quelques cas par exérèse) ; c'est la stabilité ou même la disparition progressive de l'image au cours des mois qui suivent la fin du traitement, le maintien de la VS dans des valeurs normales qui authentifieront la persistance de la rémission complète (Glenn 1991). Dans quelques cas, la scintigraphie au Gallium a pu être utile pour différencier masse résiduelle stérilisée et tumeur évolutive.

Le maintien en première rémission complète est capital pour le pronostic ; la survie à long terme des patients en rechute n'excède pas 50%. La prévention des rechutes est donc un des buts du traitement initial.

10.4. Les rechutes

Les rechutes sont définies par la réapparition des signes et symptômes de la maladie ; une accélération progressive de la VS, en particulier, est un signe d'alerte précieux (Henry-Amar 1991). Le *délai d'apparition* des rechutes après radiothérapie exclusive est de trois ans pour 90 % d'entre elles (Kaplan 1980) ; la même proportion s'observe dans un délai de 5 ans après chimiothérapie exclusive ou après traitement combiné. Cependant, de rares rechutes sont observées plus tardivement : dans une série de 1360 patients traités à Stanford, il

persiste après 3 ans un risque de rechutes de 12,9 % (Herman 1985) et 52 patients avaient rechuté entre 3 et 15 ans après la fin du traitement. La rechute la plus tardive publiée a été observée après 29 ans (Hung 1988). Ces notions sont utiles pour fixer le délai de surveillance des patients en rémission. Il est raisonnable de prévoir un délai de l'ordre de dix années.

Quand une rechute est suspectée, elle doit être confirmée par cyto- ou histo-diagnostic, et le patient doit être réévalué soigneusement, y compris avec une nouvelle lymphographie si elle est possible, pour définir soigneusement son extension. On parlera de *rechute in situ* si elle survient dans un des sites initiaux, de *rechute marginale* si elle est située en bordure du champ d'irradiation, de *rechute en territoire non irradié* lorsqu'elle est localisée dans un territoire ganglionnaire situé à distance des champs initialement irradiés, enfin de *rechute disséminée* si elle intéresse des viscères.

Le type de la rechute varie en fonction du traitement utilisé. Après chimiothérapie exclusive, 90 % d'entre elles sont in situ, et le reste à proximité des aires initialement atteintes (Young 1978). Après radiothérapie exclusive, les rechutes en bordure de champ ou en territoire non irradié sont les plus fréquentes. On peut donc penser qu'un traitement combinant chimiothérapie et radiothérapie évitera un maximum de rechutes in situ et en bordure de champ (grâce à une radiothérapie focale étendue aux groupes ganglionnaires proches de ceux atteints), et en territoire non irradié (grâce à la chimiothérapie). Dans le cas de stades cliniques IA-IIIB sus-diaphragmatiques, après traitement combiné par chimiothérapie-radiothérapie focale étendue mais sans irradiation prophylactique sous-diaphragmatique, malgré une laparotomie de contrôle faite pour vérifier la stérilisation histologique de la région lombo-aortique (Andrieu 1985a), plus des deux tiers des rechutes ont eu lieu dans cette région. Ces constatations sont précieuses pour orienter la stratégie thérapeutique : ainsi un traitement par la séquence chimiothérapie-radiothérapie (avec prophylaxie lombo-splénique dans les stades limités sus-diaphragmatiques) évite les trois quarts des rechutes ; celles qui persistent sont probablement le fait des formes étendues et/ou massives.

11. COMPLICATIONS ET SEQUELLES DU TRAITEMENT

Les traitements de la maladie de Hodgkin, qu'il s'agisse de radiothérapie, de chimiothérapie ou de traitements combinés entraînent des effets secondaires (Andrieu 1988, Lacher 1990, Young 1990), à court terme, et surtout des conséquences à long terme que l'on commence à bien connaître avec l'obtention de rémissions de très longue durée.

11.1. Effets secondaires immédiats

Ils sont la conséquence des polychimiothérapies et de la radiothérapie étendue utilisées dans la maladie de Hodgkin.

11.1.1. Les chimiothérapies entraînent un inconfort variable selon leur nature. Les *nausées et vomissements*, dûs à la méchloréthamine dans le régime MOPP, ou à la dacarbazine dans le régime ABVD, peuvent compromettre l'assiduité au traitement ; les sédatifs, tranquillisants et phénothiazines utilisés traditionnellement pour contrôler ces effets sont d'une activité imprévisible ; un agent récemment introduit en thérapeutique, l'ondansetron, paraît beaucoup plus régulièrement efficace. La vincristine qui entre dans le régime MOPP, plus rarement la vinblastine qui entre dans le schéma ABVD, sont responsables de *troubles neurologiques*, paresthésies des extrémités, ou plus gravement polynévrite, ou encore ileus paralytique, qui peuvent amener à suspendre son administration. C'est du reste en raison de ces inconvénients que des alternatives ont été proposés à ces deux schémas de polychimiothérapie.

A côté de ces effets digestifs ou neurologiques, la chimiothérapie est susceptible d'entraîner des *cytopénies sanguines*. Rarement profondes au point d'entraîner des complications infectieuses mortelles, elles sont en général rapidement régressives, sauf chez des sujets âgés ou porteurs de déficiences telles qu'infections à VIH associée ou état général très altéré avec hypoalbuminémie profonde. De telles hypoplasies peuvent conduire à diminuer les doses de médicaments, attitude qui n'est pas recommandable parce qu'elle compromet la qualité du résultat escompté (Lagarde 1989, Van Rijswijk 1989).

11.1.2. La radiothérapie (Thimothy 1987, Hoppe 1990) entraîne, elle aussi, des effets secondaires précoces et jusqu'à 6-8 semaines après la fin du traitement. Il s'agit de nausées ou même de vomissements, souvent associés à une *anorexie* susceptibles d'induire une perte de poids. Les cytopénies sont moins prononcées qu'avec la chimiothérapie, mais l'état hématologique doit néanmoins être contrôlé par une numération hebdomadaire, particulièrement lorsqu'une chimiothérapie a été réalisée au préalable ou lorsque le patient subit un irradiation lymphoïde totale ou subtotale. Il peut arriver dans certains cas que l'on soit conduit à interrompre la radiothérapie pendant 2 à 3 semaines.

A côté de ces manifestations générales, d'autres effets sont liés au type d'irradiation. Ainsi, l'irradiation sous-diaphragmatique en Y inversé entraîne des *troubles digestifs* à type de nausées, vomissements, borborygmes, crampes, flatulences, ou de diarrhée ; ces inconvénients peuvent être partiellement prévenus en évitant les régimes riches en lait, acides ou très épicés. Avec l'irradiation sus-diaphragmatique en mantelet, on observe une inflammation transitoire des parotides et des sous-maxillaires, mais surtout une *sécheresse de la bouche* par diminution de la quantité de salive qui devient plus épaisse, et une modification des sensations gustatives ; ces troubles surviennent souvent après une irradiation en mantelet incluant traditionnellement les régions cervicales hautes et la face inférieure du mandibule inférieur. Une irritation de la gorge, une *dysphagie*, ainsi qu'une irritation laryngée sont fréquentes. Les sensations gustatives redeviennent normales en 2-3 mois, mais la sécheresse buccale est beaucoup plus lente à rétrocéder, et elle est souvent incomplète, et parfois permanente chez les sujets âgés de plus de 50 ans, entraînant la dégradation et bientôt la chute des dents. Il importe donc de traiter les *lésions dentaires* avant l'irradiation et d'observer une hygiène dentaire rigoureuse pendant et après le traitement ; on a préconisé à titre préventif le port de gouttières fluorés, sans grande preuve d'efficacité. La meilleure prévention reste d'éviter d'inclure le mandibule inférieur dans le champ d'irradiation, ce qui est possible lorsque les chaînes ganglionnaires hautes ne sont pas atteintes. Avec l'utilisation des radiations de haute énergie, les *réactions cutanées* sont plus rares et généralement confinées au cou et aux aisselles ; elles se manifestent par un érythème, suivi de desquamation fine et ultérieurement de pigmentation ; il faut éviter pendant l'irradiation l'usage des parfums, celui des déodorants, ainsi que l'exposition au

soleil. Une *épilation* des territoires inclus dans les champs d'irradiation est inévitable, mais régressive dans les trois mois suivant la fin du traitement ; pendant celui-ci, il vaut mieux éviter l'abrasion des rasoirs à lames.

11.2. Effets retardés et séquelles

La longue survie de beaucoup de patients a fait apparaître la fréquence des séquelles du traitement. On peut regrouper celles-ci en quatre catégories : les complications infectieuses, les fibroses, les troubles endocriniens et les cancers secondaires.

11.2.1. Complications infectieuses.

Le déficit immunitaire persistant longtemps (indéfiniment pour certains) après la mise en rémission explique la fréquence de ce type de complications.

Cette fréquence est accrue chez les patients qui ont subi une splénectomie, le risque cumulatif d'*infections bactériennes sévères* approchant 28 % dans les six premières années (Young 1990). En majorité, ce sont des infections à germes Gram-positifs, ou à germes Gram-négatifs encapsulés. On observe aussi des septicémies à pneumocoques dont la mortalité atteint 33 % ; ces septicémies/méningites atteignent de préférences les enfants et adolescents. La prophylaxie antibiotique prolongée (pénicilline orale) et la vaccination n'offrent pas une sécurité absolue. La meilleure prévention consiste à mettre en œuvre une stratégie de traitement évitant la laparotomie avec splénectomie.

Le *zona* est une complication dont la fréquence est de l'ordre de 10 % lorsque le traitement ne comporte qu'une irradiation, mais qui augmente lors de traitements combinés pour atteindre près d'un tiers des cas après la séquence 6 MOPP-radiothérapie (Andrieu 1988). Les trois quarts des cas surviennent dans les 18 mois qui suivent la fin du traitement. La mortalité est nulle, mais le risque fonctionnel dans le cas de *zona* ophthalmique, d'extension dans tous les cas, justifie l'institution rapide d'un traitement par l'aciclovir, éventuellement par voie intraveineuse.

En pays d'endémie, il faut penser au risque de *tuberculose*, qu'il s'agisse du réveil d'une infection latente ou d'une nouvelle contamination. Le diagnostic peut en être malaisé à cause de la persistance de la négativité de l'intradermoréaction tuberculinique et à cause du caractère atypique des lésions (par exemple, atteinte des bases plutôt que des sommets pulmonaires ; localisations ganglionnaires plutôt que pleuro-pulmonaires). La présence de symptômes généraux et de ces

manifestations atypiques peut faire évoquer à tort une rechute hodgkinienne. Les traitements anti-tuberculeux usuels sont aussi efficaces que chez des sujets non immunodéprimés.

11.2.2. Fibroses.

Elles sont le fait de l'irradiation ou des traitements combinés.

• **L'irradiation sous-diaphragmatique** lorsqu'elle a été précédée d'une laparotomie peut être à l'origine d'*occlusions intestinales* par lésions du grêle et/ou des vaisseaux mésentériques (grêle radique) ; un traitement médical par aspiration et alimentation parentérale, puis régime sans résidu peut parfois éviter ou retarder une ou plusieurs interventions chirurgicales. Chez les rares patients ayant eu une biopsie inguinale ou rétrocrurale puis une irradiation en Y inversé, on peut observer soit une *grosse jambe* par difficulté du retour lymphatique (même mécanisme que les gros bras du cancer mammaire), soit simplement une augmentation modérée du volume de la cuisse ; la prévention consiste à éviter la chirurgie inguinale trop large ; à prévoir un fractionnement de l'irradiation ne délivrant pas plus de 9 Gy par semaine par séances de 1,8 Gy ; enfin le port de vêtements de corps lâches doit être conseillé. La même séquence biopsie inguinale suivie d'irradiation a entraîné à titre exceptionnel un *œdème du pubis et de la verge* parfois très gros, gênant les relations sexuelles, et dont le traitement est très délicat. L'*hydrocèle vaginale* est par contre une conséquence plus fréquente de l'irradiation pelvienne ; elle peut être gênante, la cure chirurgicale en est dans tous les cas aisée. Cette même irradiation sous-diaphragmatique (probablement par thrombose radique des artères hypogastriques) peut entraîner une *impuissance* dont le traitement par vasodilatateurs, anti-agrégants, etc., sera d'un effet aléatoire.

• **C'est l'irradiation en mantelet qui est à l'origine des fibroses les plus fréquentes.** De façon habituelle, lorsque le champ d'irradiation est étroit (ce qui est le cas le plus fréquent lorsqu'une chimiothérapie est réalisée avant radiothérapie) on peut observer dans les semaines qui suivent l'irradiation une *toux sèche* (sensible aux corticoïdes) qui disparaît spontanément dans les 6 mois ; il existe alors un syndrome restrictif modéré. La toux précède la formation d'images radiologiques de fibrose médiastinale, sans traduction clinique : il s'agit d'images feutrées paratrachéales et hilaires parfaitement limitées en dehors. Ces images sont définitives. De façon rare, soit qu'un surdosage ait été

fait, soit que de l'adriamycine (plus de 200 mg/m²) ou de la bléomycine (plus de 80 mg/m²) aient été administrées avant la radiothérapie, une *dyspnée d'effort* peut exister, associée sur le plan radiologique à une rétraction du médiastin supérieur avec attraction des hiles vers le haut.

Les *péricardites aiguës* post-radiques sont quasi-constantes échographiquement. Elles se résorbent spontanément. Rarement on peut observer des douleurs (sensibles à l'aspirine et aux corticoïdes) et une augmentation de volume du cœur à la radioscopie thoracique. L'évolution vers la péricardite constrictive est actuellement exceptionnelle ; elle était plus fréquente lorsque l'irradiation était réalisée par champs antérieurs prépondérants ou avec des appareils délivrant de faibles énergies. Il demeure que les interventions (ou autopsies) réalisées longtemps après radiothérapie médiastinale montrent un épaissement des enveloppes du cœur et des structures médiastinales.

L'irradiation du cœur, même chez des sujets âgés de moins de 45 ans, entraîne des *lésions myocardiques, valvulaires et coronaires* dans un pourcentage de cas qui croît avec le délai de surveillance (Gustavson 1990). Les cas d'*angine de poitrine et d'infarctus du myocarde* sont observés surtout mais non exclusivement chez des sujets âgés de plus de 45 ans et/ou prédisposés par une obésité ou un tabagisme.

Les *pneumopathies radiques* surviennent lorsque le rayonnement mord de façon importante sur les poumons qui ne peuvent recevoir sans dégâts une dose supérieure à 20 Gy (en 4 semaines). Ces pneumopathies s'observent en cas de gros médiastin et/ou de lésions pulmonaires contiguës, particulièrement s'il n'y a pas eu de réduction tumorale préalable par chimiothérapie. Radiologiquement on observe des opacités mal limitées pouvant dépasser les champs d'irradiation. Elles sont cliniquement accompagnées de toux, de dyspnée d'effort et parfois de fièvre. Ces symptômes peuvent disparaître avec un traitement par cortisone. Il demeurera en général des images radiologiques de bloc alvéolo-capillaire associées au développement de bulles d'emphysème. Une pleurésie est souvent associée. Le syndrome restrictif est alors définitif. Selon son importance, il peut être à l'origine d'une dyspnée. Dans ces conditions, la surinfection est un danger permanent.

Les pleurésies mécaniques (avec ou sans chyothorax) sont aussi devenues exceptionnelles depuis l'utilisation adéquate des rayonnements de haute énergie. De façon constante on observe par contre un comblement

du cul-de-sac costo-diaphragmatique gauche accompagnant une petite image triangulaire de pneumopathie radique. Cette image qui subsiste longtemps est la conséquence de l'irradiation de la loge splénique actuellement très fréquemment associée à l'irradiation lombo-aortique (voir plus loin).

Des troubles neurologiques peuvent être induits par l'irradiation en mantelet. C'est le cas du syndrome de Lhermitte, sensation d'électricité et de fulguration à l'inclinaison de la tête en avant, qui survient dans les semaines suivant l'irradiation et disparaît en quelques mois ; il est dû à une inflammation radique des cordons postérieurs. En cas d'irradiation en mantelet associée à un champ lombaire, on peut exceptionnellement observer dans les 12 à 18 mois suivant une myélopathie, annoncée par des troubles sensitifs douloureux des membres inférieurs (douleurs en chaussette), s'accompagnant bientôt de troubles moteurs avec hyperréflexie et difficultés mictionnelles ; cette myélopathie n'est jamais régressive et doit être combattue par une rééducation plus ou moins permanente. On incrimine habituellement à son origine un recouvrement des champs, conséquence d'une erreur de centrage ; un mode de réaction individuel à l'irradiation est possible particulièrement si une chimiothérapie importante a été reçue préalablement.

- Chez l'enfant, l'irradiation aux doses habituelles (40 Gy) est à l'origine de sérieuses séquelles morphologiques : réduction de la croissance avec l'irradiation sous-diaphragmatique, cou grêle, menton en pointe, petites clavicules et thorax creux après irradiation en mantelet. Ces séquelles osseuses qui s'accompagnent de séquelles musculaires sont d'autant plus graves que l'irradiation est faite à un plus jeune âge.

11.2.3. Troubles endocriniens

- Une hypothyroïdie biologique est une conséquence fréquente de l'irradiation en mantelet, manifestée par des taux normaux de T3-T4 et une augmentation de la TSH, qui s'élève anormalement après injection de TRH ; une hypothyroïdie clinique est plus rare, elle apparaît dans les 2 années après la fin du traitement ; ses manifestations cliniques disparaissent sous traitement substitutif. Il est possible que l'administration d'une grande quantité de produit iodé par la lymphographie suivie du rayonnement diffusé (la thyroïde est en effet normalement protégée par un cache de plomb) touchant la glande soient à l'origine de perturbations de son fonctionnement. Un terrain particulier n'est cependant pas exclu car : (i) des thyroïdites auto-immunes ont été

observées avant maladie de Hodgkin ; (ii) les hypothyroïdies survenant après maladie de Hodgkin sont parfois précédées d'hyperthyroïdie.

- **Les séquelles gonadiques** sont observées plus fréquemment dans le sexe masculin que dans le sexe féminin (Ortin 1990, Schwartz 1990). La radiothérapie en Y inversé entraîne chez l'homme un rayonnement diffusé testiculaire, qui malgré le cache en plomb peut être à l'origine d'une stérilité définitive de même que la sclérose post-radique des canaux déférents, sans modification de la fonction endocrine. Chez la femme, elle induit une involution ovarienne si l'on n'a pas transposé les ovaires en dehors du champ d'irradiation (la chirurgie endoscopique le permet actuellement) ; cette pratique préserve la fonction endocrine, mais s'accompagne fréquemment d'une stérilité d'origine tubaire.

La chimiothérapie MOPP entraîne davantage de cas de stérilité chez l'homme que chez la femme. On observe une oligoménorrhée, ou bien une ménopause précoce, chez les patientes âgées de plus de 30 ans qui ont reçu au moins six cycles de MOPP ; au-dessous de 30 ans et après 3 cures, les patientes ont une fertilité, des grossesses et une progéniture normales (Andrieu 1983). Chez l'enfant des deux sexes, la chimiothérapie MOPP n'entrave pas la puberté, mais le garçon devient stérile, contrairement à la fille. Chez l'adulte, l'azoospermie est une conséquence très fréquente de la chimiothérapie MOPP : inévitable après 6 cycles, elle est parfois réversible chez les patients âgés de moins de 30 ans qui n'ont reçu que trois cycles (Andrieu 1981a). La conservation du sperme peut être proposée à titre palliatif, mais : (i) les patients sont fréquemment asthénospermiques, surtout s'ils ont initialement des symptômes généraux ; (ii) les procédures d'insémination artificielle avec sperme congelé ont un rendement très faible. La chimiothérapie ABVD, limitée à trois cycles, ne modifie pas la fertilité à l'issue du traitement. La progéniture est normale.

11.2.4. Néoplasies secondaires

Deux types de néoplasies surviennent chez les hodgkiniens guéris : les chimiothérapies (comme le MOPP) comportant des agents alkylants (Méchlorméthamine) ou assimilés (procarbazine) sont à l'origine de leucémies aiguës, alors que la radiothérapie est suivie de tumeurs solides ; les traitements combinés accroissent le risque des unes et des autres.

- **Les leucémies aiguës** sont de type non lymphoïde, souvent difficiles à classer dans la classification FAB, et ordinairement fatales. Elles sont

le plus souvent précédées par une phase de myélodysplasie et surviennent dans les 3 à 12 ans qui suivent le traitement ; il semble ensuite que le risque leucémogène rejoint celui de la population générale. Leur taux est très faible après radiothérapie seule (moins de 1 %). Après chimiothérapie MOPP, il est d'autant plus élevé que le nombre de cycles a été important ; ce risque est de 2 % après 6 cycles. L'association MOPP-radiothérapie accroît le risque proportionnellement à l'extension de la radiothérapie, atteignant 10 % après 3 à 6 MOPP et une irradiation lymphoïde totale (Andrieu 1990).

- **Les lymphomes non hodgkiniens** (Jacquillat 1984) apparaissent dans un délai plus long que les leucémies. Leur fréquence paraît être de l'ordre de 1 à 2 % ; il n'est pas actuellement démontré que la chimiothérapie ou la radiothérapie ont un rôle dans leur survenue. Il est possible qu'ils surviennent sur le même terrain que la maladie de Hodgkin ; si tel est le cas, leur fréquence devrait augmenter avec le taux de guérison de la maladie de Hodgkin. Ces lymphomes sont souvent digestifs et leur type histologique de haute malignité, Burkitt en particulier (Andrieu 1980). Il est possible que le virus d'Epstein-Barr joue un rôle dans la genèse de ces lymphomes de type Burkitt, le génome du virus étant en général retrouvé dans les cellules tumorales.

- **Des tumeurs solides non hématopoïétiques** se développent, avec un risque cumulé supérieur à 5 % (Tucker 1988, Young 1990). Les sarcomes osseux et des tissus mous apparaissent dans un délai de 6 à 15 ans, particulièrement lorsqu'un surdosage de radiothérapie a été fait ; on les observait ainsi plus fréquemment lorsque les radiations de 200 KV étaient utilisées. Le risque relatif de cancer bronchique est 5 fois supérieur à la normale, il est plus grand chez les fumeurs, et il survient après irradiation en mantelet. Des épithéliomas de la tête et du cou surviennent dans un délai de 10 à 20 ans chez des sujets n'ayant pas d'autres facteurs de risque. La fréquence des mélanomes malins semble aussi croissante. Le risque de cancer du sein augmente probablement à cause du rayonnement diffusé lors de l'irradiation en mantelet. Contrairement aux leucémies, le risque d'une seconde tumeur paraît croître régulièrement avec le temps, atteignant 13 % à 19 ans dans une série de 947 patients (Cimino 1991).

12. TRAITEMENT

Nous examinerons d'abord les moyens thérapeutiques : la radiothérapie, la chimiothérapie, les traitements combinés, enfin les traitements dits de sauvetage. Puis nous envisagerons comment ils peuvent être utilisés, en examinant les indications thérapeutiques dans les stades cliniques limités (SC I et II) et dans les stades cliniques étendus (SC III et IV).

12.1. Les moyens thérapeutiques

12.1.1. La radiothérapie

• Aspects techniques

L'avantage principal des appareils de haute énergie actuels, télécobalt et accélérateurs produisant des photons de haute énergie ou des électrons s'il y a lieu, sur les appareils antérieurs qui émettaient des rayonnements de faible énergie (200 KV) est une meilleure pénétration du rayonnement en profondeur et un rayonnement diffusé ("pénombre") en dehors des champs d'irradiation bien moindre, ce qui implique moins de complications et de séquelles. Les radiations de haute énergie ont ainsi permis l'utilisation de grands champs (un hémi-torse à la fois), évitant les risques de surdosage ou de sous-dosage à la jonction des petits champs utilisés antérieurement.

Les photons gamma émis par le télécobalt proviennent du rayonnement spontané du Cobalt-60 ; la source s'épuise donc progressivement, ce qui entraîne un temps d'irradiation de plus en plus long puis le renouvellement de la source, tous les cinq ans ; ce rayonnement d'une énergie de 1,2 MeV, permet une bonne pénétration à une profondeur moyenne (50% de la dose-peau est délivrée à 10 cm de profondeur).

Les accélérateurs linéaires peuvent fournir des rayonnements de plus haute énergie, photons de 4 à 25 MeV ou électrons de même puissance. La source ne s'épuise pas avec le temps mais la maintenance des machines est plus complexe que celle des télécobalts (van der Giessen 1991). Les photons générés par les accélérateurs pénètrent mieux en profondeur que ceux du Cobalt, la pénombre des faisceaux est moins importante, ce qui

les rend particulièrement intéressants pour les régions épaisses comme le thorax ou l'abdomen.

Dans les deux cas, l'irradiation est relativement complexe à cause du volume important des cibles à irradier, de la présence dans leur voisinage de tissus très radio-sensibles (thyroïde, poumons, reins, etc) qu'il faudra protéger, des grandes variations morphologiques selon les individus. Après celle du choix des faisceaux, des champs à irradier et du calcul de doses, l'étape la plus importante est la procédure dite de simulation ; elle consiste à prendre des radiographies (grâce au rayonnement émis par la source) dans les conditions où le patient sera irradié. Ainsi peut-on corriger les éventuelles irrégularités de centrage. Enfin, des tatouages de la peau sont effectués pour garder une trace indélébile des caractéristiques de l'irradiation.

• Doses et champs

La dose d'irradiation a été déterminée par Kaplan en 1966, à la suite d'une compilation d'articles et de dossiers qui lui a permis d'établir l'existence d'un effet-dose. L'irradiation d'un territoire ganglionnaire entraîne sa stérilisation définitive dans 40% des cas avec 10 grays (Gy), 74% des cas avec 25 Gy, et 98,7% avec 44 Gy. Cette assertion n'est pertinente que lorsque les adénopathies irradiées sont de volume modéré et en petit nombre : de très volumineuses adénopathies médiastinales irradiées à 45 Gy ne sont pas stérilisées dans 40 à 50% des cas ; inversement, un territoire ganglionnaire atteint de façon purement microscopique sera stérilisé dans tous les cas avec une dose inférieure à 40 Gy.

Le fractionnement le moins toxique pour les tissus sains a été mis en évidence par approximations successives ; il est de 10 Gy par semaine en 5 séances de 2 Gy délivrés chaque jour pour moitié par champ antéro-postérieur et pour moitié par champ postéro-antérieur.

Le mode d'extension de la maladie a imposé la nécessité d'irradier non seulement les territoires envahis, mais les territoires adjacents qui sont potentiellement atteints de façon microscopique (cette irradiation prophylactique pouvant n'être alors que de 30 Gy). On a ainsi abouti au schéma de l'irradiation par grands champs, devenue classique au cours des années soixante (voir figures 2 et suivantes).

Leur délimitation particulière est conçue pour épargner au maximum les tissus avoisinants les sites ganglionnaires. Le mantelet sus-diaphragmatique inclut les aires cervicales hautes et basses, les aires sus-claviculaires, axillaires, ainsi que le médiastin jusqu'au

diaphragme. L'Y inversé sous-diaphragmatique inclut les aires lombo-aortiques, iliaques et inguino-fémorales ; on lui ajoute éventuellement un champ splénique.

A ces champs d'irradiation ganglionnaire peut être ajoutée l'irradiation des os ou des viscères atteints, principalement le poumon et le foie. Ces deux derniers organes ne peuvent cependant tolérer que des doses très inférieures à celle des ganglions, de l'ordre de 18-20 Gy pour le poumon et 20-25 Gy pour le foie s'il est irradié en totalité.

Avec les traitements combinés actuels, les irradiations peuvent être plus limitées, ce qui diminue le risque de séquelles : par exemple limitation des champs cervicaux au plan de la vertèbre C4 lorsque les chaînes ganglionnaires hautes ne sont pas envahies ou respect du médiastin dans les stades I et II sus-diaphragmatiques lorsqu'il n'est pas atteint radiologiquement et que le début de la maladie est cervical haut.

Ces indications sont valables pour l'adulte. Chez l'enfant, en raison des effets de l'irradiation sur la croissance, on doit nécessairement réduire les doses en fonction de son âge et limiter au maximum les champs à irradier.

12.1.2. La chimiothérapie

• Les drogues

Les drogues antimitotiques sont inégalement actives dans la maladie d'Hodgkin. Elles appartiennent à différentes classes (Tourani 1987) : les alkylants (Méchloréthamine [Caryolysine] Cyclo-phosphamide, Chlorambucil) et les agents qui s'en rapprochent (BCNU, CCNU, Dacarbazine, sels de Platine), les anti-métabolites (Méthotrexate), les poisons du fuseau (alcaloïdes de la pervenche : Vincristine, Vinblastine, Vindésine, Navelbine ; les épipodophyllotoxines : VM26 et VP16), les intercalants (anthracyclines comme l'Adriamycine ou l'Epirubicine, la Mitoxantrone, l'Amsacrine), d'autres enfin dont le mécanisme d'action est moins bien établi. Le tableau IV (largement inspiré de Kaplan 1980) indique pour les principales d'entre elles les résultats obtenus lorsqu'elles ont employées isolément aux doses usuelles, et leur toxicité habituelle.

Parmi les antimitotiques, les plus actifs paraissent être les agents alkylants, les alcaloïdes de la pervenche, les anthracyclines ; plus récemment, les sels de platine sont apparus comme des agents très efficaces. Le rôle bénéfique de la corticothérapie est établi depuis le début des années 50, mais si elle améliore l'état général du patient, elle

n'entraîne à elle seule aucune rémission complète ; administrée par voie intraveineuse à forte dose (méthylprednisolone, 120 mg/m²), elle contribue à limiter les nausées et les vomissements.

Tableau IV. : Principales drogues utilisées dans le traitement de la maladie de Hodgkin (inspiré de Kaplan 1980).

Drogues	Acronymes	Réponses		Toxicité
		%RC	%RP	
Caryolysine	NH2	13	52	N V A M
Cyclophosphamide	CPM	12	42	N V A M
Chlorambucil	CLB	16	44	M
Vinblastine	VLB	30	38	N A M
Vincristine	VCR	36	22	A, Ne
Procarbazine	PCZ	38	31	N M
Carmustine	BCNU	4	43	M T FP
Lomustine	CCNU	3	31	M FP
Adriamycine	ADM	8	33	N V A M
Bléomycine	BLM	6	31	cardiaque N V T FP
Streptozocine	STZ	6	38	cutanée rein, diabète
Etoposide	VP 16	5	21	N V A M
Téniposide	VM 26	12	56	N V M
Dacarbazine	DTIC	6	50	V, rarement M
Cis-platinum	DDP	8	27	N V M rein
Vindésine	VDS	4	46	N V A M Ne
Mitoxantrone	DHAD	8	15	N V M
Amsacrine	AMSA	5	15	N V M
Hexaméthyl- mélamine	HEXA	6	23	N V M
Mitoguazone	MGAG	0	30	N V M stomatite

dosages: j, s, m = jour, semaine, mois;

Toxicité: N V A M = nausées, vomissements, alopecie, myélosuppression ;

Ne = neurologique ; T = réactions fébriles; FP = fibrose pulmonaire ;

RC = réponse complète ; RP = réponse partielle.

Tableau V : Principaux régimes de chimiothérapie

Acronyme	Drogues	voie	dose (mg/m ²)	jours	un cycle tous les
MOPP	NH2	IV	6	1 & 8	28 jours
	VCR	IV	1,4	1 & 8	
	PCZ	PO	100	1 à 14	
	*PDN	PO	40	1 à 14	
CVPP	CCNU	PO	80	1	28 jours
	VLB	IV	6	1 & 8	
	PCZ	PO	100	1 à 15	
	PDN	PO	40	1 à 15	
CIVPP	CLB	PO	6	1 à 14	28 jours
	VLB	IV	6	1 & 8	
	PCZ	PO	100	1 à 14	
	*PDN	PO	40	1 à 14	
ABVD-MP	ADM	IV	25	1 & 15	28 jours
	BLM	IV	10	1 & 15	
	VLB	IV	10	1 & 15	
	DTIC	IV	375	1 & 15	
	**MP	IV	120	1 & 15	
SCAB	STZN	IV	500	1 à 5	42 jours
	CCNU	PO	100	1	
	ADM	IV	45	1	
	BLM	IV	15	1 & 8	
MOPP/ABV	NH2	IV	6	1	28 jours
	VCR	IV	1,4	1	
	PCZ	PO	100	1 à 7	
	PDN	PO	40	1 à 14	
	ADM	IV	35	8	
	BLM	IV	10	8	
	VLB	IV	6	8	

Abréviations : cf tableau IV

* dans le schéma original, cycle 1 et 4 seulement

** ne figure pas dans le schéma ABVD original

PDN = Prednisolone

MP = Méthylprednisolone

• **Les polychimiothérapies (Tableau V)**

Les rémissions obtenues par l'administration d'une seule drogue sont exceptionnellement de longue durée, d'où l'idée d'associer des drogues au mécanisme d'action différent de façon à accroître l'efficacité en restant dans une marge de toxicité acceptable. Les schémas d'associations sont nombreux, les principaux d'entre eux figurant sur le tableau V, et ils peuvent être classés en trois groupes.

(1) Les schémas du type MOPP : le MOPP, utilisé dès 1964-1965 par De Vita aux USA et Jacquillat et Jean Bernard en France, est le plus ancien et le plus populaire de ces schémas. L'état du malade doit être évalué après 2 à 3 cycles, car il est inutile de s'obstiner en cas d'échec. La plupart des équipes administrent deux cycles supplémentaires après l'obtention de la rémission complète, sans toutefois descendre au-dessous de six cycles. Son efficacité dépend en particulier du respect des doses indiquées (Carde 1983, Van Rijswijk 1989). Dans certains protocoles, le schéma de base a été modifié par substitution de drogues (remplacement de la méchllorethamine par du cyclophosphamide, du chloraminophène, du CCNU ou du BCNU ; substitution de la vinblastine à la vincristine), modifications qui peuvent réduire la toxicité, en particulier dans le cas du ChlVPP (Dady 1982) sans toutefois mieux contrôler la maladie. L'addition d'une cinquième drogue au schéma de base, comme dans le BCVPP (BCNU, cyclophosphamide, vinblastine, procarbazine, prednisone) n'accroît guère la toxicité, mais pas davantage l'efficacité du schéma de base (Selby 1987).

(2) Les schémas qui contiennent des drogues supposées "sans résistance croisée" avec celles du MOPP. Le modèle en est l'ABVD, proposé en 1974 par Bonadonna en Italie ; son efficacité est au moins égale à celle du MOPP, sa iatrogénie à terme est moindre, enfin, il s'est montré actif dans un pourcentage limité de cas après résistance au MOPP, ce qui suggère l'absence de résistance croisée entre les drogues composant les deux régimes.

(3) Des régimes associant les deux précédents, avec une toxicité hématologique acceptable, ont été essayés à partir de cette notion théorique d'absence de résistance croisée (tableau V). L'association peut être une alternance, par exemple MOPP-ABVD un mois sur deux, le traitement de base durant alors 12 mois (Bonadonna 1991). L'association peut encore être un "hybride", MOPP/ABV, dans lequel le MOPP est administré pendant la première semaine et l'ABVD sans dacarbazine pendant la seconde ; ce schéma est administré au même rythme que le

MOPP (O'Reilly 1991). Il est actuellement clair que ce type de traitement alterné ou hybride est un peu plus efficace que MOPP seul ou ABVD seul (Viviani 1991).

12.1.3. Les traitements combinés

Radiothérapie et chimiothérapie peuvent être utilisés en combinaison : ce sont les traitements combinés.

La séquence radiothérapie suivie de chimiothérapie a été aux Etats-Unis la première utilisée : on désigne parfois cette chimiothérapie seconde sous le nom de chimiothérapie adjuvante. Ainsi dès 1968 débutaient à Stanford des essais randomisés de chimiothérapie adjuvante dans tous les stades de la maladie à l'exception des stades IV (Rosenberg 1985) ; cette chimiothérapie adjuvante était le plus souvent le MOPP, à raison de 6 cycles mensuels ; le but de ces essais était l'élimination de foyers résiduels après radiothérapie.

On désigne sous le nom de chimiothérapie initiale ou "néo-adjuvante" la séquence chimiothérapie première suivie de radiothérapie. Dès 1969 et de façon systématique à partir de 1972 le groupe de Saint-Louis à Paris (Jean Bernard et Claude Jacquillat), entreprenait des études prospectives utilisant une chimiothérapie initiale pour diminuer la masse tumorale à irradier et pour examiner si elle éliminait les foyers occultes (Andrieu 1985a). La chimiothérapie MOPP a été utilisée, à raison de 6 et bientôt 3 cycles seulement avec des résultats peu différents. D'autres chimiothérapies ont été utilisées à titre néo-adjuvant, par exemple l'ABVD en Italie (Santoro 1987) ou en France par le groupe POF à partir de 1981 (Desablens 1989). D'une façon générale, comme on le verra, la tendance actuelle est d'utiliser un traitement combiné selon la séquence chimiothérapie suivie de radiothérapie.

12.1.4. Les traitements dits de sauvetage

Cette dénomination optimiste désigne les traitements de seconde ou de troisième ligne, employés en cas de rechute ou d'échec (Hoppe 1991a).

Parmi les rechutes, il faut distinguer les rechutes précoces (au cours de la 1ère année de rémission complète) des rechutes tardives (après la 1ère année de rémission complète). Les rechutes tardives localisées à un territoire ganglionnaire non irradié étaient classiquement l'indication d'une irradiation complémentaire ; on peut espérer un meilleur résultat en combinant cette irradiation à une chimiothérapie. Dans les cas de rechutes plus étendues, si le sujet a reçu initialement du MOPP, un nouveau traitement par le même schéma peut obtenir une nouvelle

rémission complète avec une survie de 20% à 6 ans (Fisher 1979). Il y a probablement intérêt cependant à le traiter avec une chimiothérapie alternative : chez des patients antérieurement traités par le MOPP, l'ABVD permet une survie de l'ordre de 50% à 10 ans (Bonadonna 1991). D'autres régimes ont été proposés, comme le MIME (méthyl-GAG, méthotrexate, isofosfamide, étoposide), avec quelques résultats chez des patients antérieurement traités par MOPP et ABVD.

Les rechutes précoces sont en pratique assimilables aux échecs dont elles partagent le pronostic très sévère. Après échec d'une chimiothérapie par le MOPP, des résultats très médiocres sont en fait obtenus par l'ABVD. Ces situations autorisent donc des tentatives de chimiothérapie lourde, complétées (Hurd 1990, Brice 1991) ou non (Tourani 1991) par une chimiothérapie médullo-léthale nécessitant une reconstitution médullaire par autogreffe de moelle ou de cellules-souches périphériques. Les résultats de ces traitements, qui ne peuvent être appliqués que dans des unités spécialisées, sont d'autant meilleurs (30 à 50% de survie à long terme) que les traitements antérieurs ont été courts.

12.2. Les indications

On examinera séparément les indications du traitement des stades localisés, I et II, et des stades étendus, III et IV. L'évolution des idées, l'étude des échecs et des rechutes, seront analysés dans chaque cas, et l'on verra ainsi comment l'on est progressivement conduit à adopter un traitement combiné (chimiothérapie première suivie de radiothérapie à visée curatrice) comme stratégie de base dans le traitement de la maladie d'Hodgkin.

12.2.1. Stades cliniques (SC) I et II

Ils ont longtemps été traités par radiothérapie seule ; les premiers essais prospectifs ont commencé en 1962 à Stanford et en 1964 à Villejuif. Dans les SC I et II, l'irradiation en mantelet (ou en Y inversé dans les rares formes à début sous-diaphragmatique) a permis d'obtenir 90-100% de rémission complète selon le volume tumoral initial ; cependant, après une telle irradiation, 40 à 60 % des patients rechutaient. La majorité (40-50%) de ces rechutes était de siège splénique et ganglionnaire sous-diaphragmatique ; il existait de plus une petite proportion de rechutes viscérales, particulièrement en cas de symptômes B initiaux, et une proportion plus importante de rechutes in

situ ou en bordure des champs, isolées ou associées aux précédents types de rechutes. La fréquence de ces rechutes locales survenant en zone irradiée ou à ses marges est proportionnelle au nombre de territoires ganglionnaires atteints et au volume tumoral de chaque site envahi.

La fréquence des rechutes sous-diaphragmatiques a conduit le groupe de Stanford à opérer systématiquement lors du bilan initial une laparotomie exploratrice avec splénectomie : ce mode de classement, dit anatomique, a montré que 30 à 40% des patients aux SC I et II avaient une atteinte sous-diaphragmatique occulte. Ces derniers ont été classés en stade anatomique (SA) III. Pour les patients restés au stades anatomiques I ou II, le taux de rechutes après mantelet seul a considérablement diminué ; cependant il persistait malgré une exploration chirurgicale très soignée un taux de rechutes sous-diaphragmatique de 10% (Anderson 1984) et la fréquence des rechutes locales n'était bien sûr pas modifiée. Lorsqu'un champ lombo-splénique (irradiation lymphoïde subtotale) ou un Y inversé (irradiation lymphoïde totale) était ajouté au mantelet, le taux résiduel de rechutes sous-diaphragmatiques disparaissait (Hoppe 1990). Il demeurait cependant 20% de rechutes, presque toutes de siège local.

Ces rechutes locales surviennent principalement lorsqu'existe initialement une atteinte médiastinale de volume important : on peut alors observer jusqu'à 10% d'échecs initiaux et 50% de rechutes. Inversement, lorsque l'envahissement médiastinal est minime ou nul, le taux de rémission complète est proche de 100% et le taux de rechutes locales inférieur à 5%.

Des essais randomisés (Hoppe 1991b) ont testé la valeur de l'adjonction de 6 cycles de MOPP (ou d'une chimiothérapie similaire) après une irradiation focale ou plus étendue dans les SA I et II. Après radiothérapie plus 6 MOPP, le taux de rechutes est de 15%, plus faible qu'après une irradiation totale ou subtotale seule où il est de 25%. La différence est significative pour les sous-groupes de patients ayant une volumineuse masse médiastinale initiale, c'est-à-dire ceux qui sont à risque de rechute élevé après irradiation seule ; elle ne l'est pas pour ceux ayant une masse totale initiale faible, leur risque de rechute est en effet très faible. Il demeure que le taux de survie à 10 ans est quasiment le même (85-90%) avec ou sans chimiothérapie adjuvante, parce que dans ce dernier cas les patients en rechute reçoivent la même chimiothérapie, mais à titre curatif et non plus "prophylactique".

Puisque la radiothérapie est très efficace sur des lésions de faible masse, on est logiquement conduit à imaginer une chimiothérapie première, à visée cytoréductrice, précédant une radiothérapie à doses curatrices sur des lésions devenues minimales. A l'hôpital Saint-Louis, la chimiothérapie MOPP a systématiquement précédé l'irradiation en mantelet chez 386 patients aux SC I et II traités de 1972 à 1980 (Andrieu 1985a, 1985b). Les 245 patients aux SC IA et II2A (deux territoires ganglionnaires atteints) ont reçu 3 cycles de MOPP avant le mantelet (épargnant le médiastin lorsque celui-ci était initialement indemne et que le premier ganglion apparu était de siège cervical haut), à raison de 40 Gy sur les territoires initialement atteints, et 30-35 Gy ailleurs. Les 141 patients aux SC II3+A (plus de deux aires ganglionnaires atteintes) et IB-IIB ont reçu de 1972 à 1976 6 cycles de MOPP, la même irradiation, suivie de 4 injections mensuelles de vinblastine, puis de 1976 à 1980 3 cycles de MOPP ou de CVPP suivis de la même irradiation.

Les résultats de ces essais prospectifs sont une probabilité de survie de 90% à 10 ans et un risque actuariel de rechutes d'environ 10% pour les 377 patients entrés en rémission complète ; il n'y a pas de différence entre 3 ou 6 cycles de MOPP. Au total, 1,5% des patients étaient en échec initial du traitement et sont morts ; 1,5% ont rechuté localement, soit une diminution considérable par rapport au taux de rechutes observées après irradiation seule ; 7% ont rechuté dans la région sous-diaphragmatique, alors que 30-40% étaient atteints de façon occulte à ce niveau (cf supra), et 1,5% ailleurs. Aucune rechute n'a intéressé un médiastin non irradié. Les décès ont été dus à une rechute dans 4% des cas, à une leucémie dans 2% des cas, à une seconde tumeur dans 1% des cas, et dans 1,5% des cas à une infection due au MOPP ou à des causes indépendantes de la maladie et du traitement. La plupart des patients de sexe masculin sont devenus stériles et la moitié des femmes âgées de plus de 30 ans aménorrhéiques.

A partir de 1981, pour diminuer le risque de leucémie iatrogène et celui de stérilité masculine, le MOPP a été remplacé par l'association ABVD-MP (ABVD et méthylprednisolone, 3 cycles, sauf pour les SC IA, 1 seul cycle). Un petit champ lomboaortique descendant jusqu'à l'interligne L3-L4 et incluant la rate (30Gy) a été systématiquement ajouté à titre prophylactique pour prévenir toutes les rechutes sous-diaphragmatiques. Le médiastin a été épargné dans les formes à début cervical haut lorsqu'il était initialement indemne. L'irradiation cervicale s'arrêtait à C3 lorsqu'il n'y avait pas de ganglion cervical

haut. Ce protocole POF81/12 a été appliqué à 274 patients de SC I et II, dont 32 avaient un envahissement massif du médiastin (MA+), c'est-à-dire un index médiastino-thoracique supérieur à 0,45.

Les probabilités d'absence de progression appelée aussi maintien en 1ère rémission complète (ni échec, ni rechute) sont de 94% pour les 242 malades MA- et de 68% pour les 32 malades MA+ ($p < 0,0000001$). Aucune rechute sous-diaphragmatique n'est survenue en territoire irradié, confirmant donc l'intérêt de l'irradiation lomboaortique et splénique prophylactique. Les probabilités de survie à 8 ans sont respectivement de 95 et 83% pour les mêmes groupes ($p = 0,006$). On a observé 2 leucémies aiguës (soit un taux de 1% du même ordre que celui de la radiothérapie) et jusqu'à présent 3 tumeurs solides sont survenues (sein, poumon, mélanome). Tous les patients dont le médiastin a été irradié ont un syndrome restrictif sans traduction clinique, analogue à celui observé après radiothérapie isolée ; trois patients ont eu un infarctus du myocarde ou un syndrome de mal angineux. La paternité et la maternité ont été possible chez tous les patients âgés de moins de 35 ans, n'ayant pas reçu d'irradiation pelvienne, qui ont souhaité avoir un enfant.

Globalement donc, avec des probabilités actuarielles de survie et d'absence de progression (ni échec, ni rechute) supérieures à 90%, le protocole POF81/12 a répondu positivement à ce qu'on en attendait. De plus, l'analyse des échecs et des rechutes a fait apparaître une différence très significative entre les sujets MA+ et les autres. Un acquis nouveau est ainsi apparu : la nécessité d'améliorer les résultats thérapeutiques dans la fraction de patients ayant un index médiastino-thoracique égal ou supérieur à 0,45 par une stratégie capable d'induire un taux de rémission complète et de maintien en 1ère rémission complète plus élevé dans ce groupe de patients.

En conclusion, la supériorité du traitement combinant chimio- et radiothérapie sur la radiothérapie seule est maintenant bien établie pour tous les patients à volume tumoral moyen ou élevé. Seuls les patients de SC IA et à volume tumoral faible pourraient ne subir qu'une irradiation lymphoïde subtotale à la condition qu'une laparospélénectomie initiale ait montré l'absence d'envahissement de la région sous-diaphragmatique.

12.2.2. Stades cliniques (SC) III et IV

Historiquement, la chimiothérapie a été le premier traitement qui ait permis d'obtenir des résultats honorables dans les stades étendus. Auparavant l'ensemble des malades de SC IV évoluaient vers

la mort et 93% des malades de SC IIIB rechutaient après irradiation seule. Pour les SC IIIA non sélectionnés, aussi bien que pour les patients classés au SA IIIA du fait d'une laparo-splénectomie positive (il s'agissait pour la plupart de SC IIA avant la laparotomie), différentes séries montrent que seuls 50-60% survivent en 1ère rémission après radiothérapie sus- et sous-diaphragmatique exclusive (Hoppe 1990).

Depuis la publication des premiers résultats de De Vita, du National Cancer Institute des USA, la combinaison MOPP a été le traitement de référence de ces stades étendus. Cette série comportait 198 patients (dont 14 au SC IIB), traités par au moins 6 cycles de MOPP ; le pourcentage de rémission complète, les taux de survie et d'absence de rechute à 5 ans ont été respectivement de 80, 55 et 68% ; environ 2/3 des patients en rechute ont évolué vers la mort. Ni la prolongation de la chimiothérapie au-delà de 6 cures, ni l'utilisation de séquences de chimiothérapie (réinductions) pendant une ou deux années après la fin du traitement ne modifient substantiellement ces résultats. Les rechutes après le MOPP surviennent dans 92% des cas au niveau des localisations ganglionnaires initiales (Young 1978) ; elles sont rarement viscérales isolées.

D'autres groupes ont appliqué la même chimiothérapie MOPP avec de moins bons résultats. Ainsi, les pourcentages correspondants aux précédents (rémission complète, survie, absence de rechute à 5 ans) ont été de 60, 66 et 33 pour les 153 patients du British National Lymphoma Group ; ces mêmes pourcentages étaient de 49, 53 et 72 pour les 224 patients traités à l'hôpital Saint Louis de Paris (Jacquillat 1979). Les polychimiothérapies de même intensité (applicables en hôpital de jour) et comportant 4 ou 5 drogues, qu'elles soient similaires au MOPP ou qu'elles comportent une anthracycline (ABVD ou SCAB), aboutissent à des résultats comparables : un taux de rémission complète de 60 à 80%, une survie actuarielle de 50 à 70%, et un risque de rechute de 25 à 40% (Carde 1990). Pour améliorer ces résultats, deux lignes stratégiques ont été suivies : soit renforcer la chimiothérapie, soit lui ajouter de la radiothérapie.

Une façon de renforcer la chimiothérapie a conduit à augmenter le nombre de drogues tout en maintenant des doses conventionnelles, comme c'est le cas dans la séquence MOPP-ABVD. Le groupe de Bonadonna a publié ses premiers résultats obtenus chez 88 patients au SC IV, comparant 12 cycles alternés MOPP-ABVD et 12 cycles de MOPP, avec un avantage net pour l'alternance en termes de maintien en première rémission (Viviani 1991) ; les résultats de l'alternance sont controversés

par d'autres (Gams 1986). De façon similaire, les promoteurs du traitement hybride MOPP/ABV ont obtenu une probabilité de survie de 77% à 7 ans ; mais d'une part leur série ne comportait que 25% de malades de SC IV (O'Reilly 1991), d'autre part ces résultats ne sont pas supérieurs à ceux de l'alternance MOPP-ABVD (Viviani 1991).

La seconde voie est l'association de chimio- et de radiothérapie. Dans les SC III, l'addition d'une radiothérapie a amélioré les résultats obtenus par la chimiothérapie exclusive. Quelques équipes ont administré 5 à 6 cycles de chimiothérapie puis de faibles doses (15-25 Gy) de radiothérapie focale ou lymphoïde totale (Wagstaff 1988). Le groupe de Milan a utilisé une radiothérapie à plus forte dose (30-35 Gy) intercalée entre 3 cycles de chimiothérapie réalisés avant et 3 autres réalisés après la radiothérapie. Ces cycles étaient constituée soit par le MOPP (78 patients) soit par l'ABVD (94 patients) ; le pourcentage de rémission complète, les taux actuariels de survie et d'absence de rechute à 7 ans ont été 78, 68 et 78% avec le MOPP, 94, 77 et 85% avec l'ABVD. Dans les stades IV, la radiothérapie n'a été utilisée qu'à titre complémentaire, à faible dose (20 Gy), soit sur les adénopathies initiales, soit en irradiation lymphoïde totale (Bonadonna 1991).

La stratégie combinant une chimiothérapie courte à une radiothérapie à dose curative (40 Gy) a été essayée avec succès dans les stades étendus y compris les SC IV. Ainsi 50 patients aux SC IIIB-IV ont été traités par 3 cycles de MOPP suivis d'une irradiation lymphoïde totale ; le pourcentage de rémission complète, les taux actuariels de survie et d'absence de rechute à 7 ans ont été respectivement 80, 64 et 89% (Colonna 1989) ; dans cette série, les cas les plus défavorables ont été ceux comportant un envahissement à la fois lombo-aortique et pelvien uni ou bilatéral.

La même stratégie a été employée dans le protocole POF81/34, l'ABVD-MP remplaçant le MOPP pour les raisons déjà indiquées. Sur les 140 patients de SC III et IV, 77 avaient une atteinte massive (MA+) définie par un index médiastino-thoracique supérieur à 0,45 (4 cas), ou une atteinte lombo-aortique associée à une atteinte pelvienne à la lymphographie (72 cas), ou encore ces deux caractéristiques (1 cas). Il y a eu 19 échcs dont 15 MA+, et 18 rechutes (la plupart MA+) ont été observées (17 en territoire ganglionnaire irradié). Les taux actuariels d'absence de progression et de survie à 8 ans sont de 84 et 88% dans les cas MA-, et de 62 et 63% dans les cas MA+, ces différences étant

significatives (respectivement, $p=0,006$ et $p=0,047$). Ainsi de la même façon que ce qui a été noté à propos des SC I et II, ce protocole a donc montré que les patients MA+ devaient recevoir une chimiothérapie initiale plus énergique que les patients MA-.

13. RECOMMANDATIONS

Malgré les attitudes initialement très diverses des différents grands centres de traitement de la maladie de Hodgkin, la tendance actuelle est aux traitements combinés dans tous les stades de la maladie. Nous indiquerons ici l'attitude qui nous paraît la plus adaptée pour le bilan initial et en matière de stratégie thérapeutique, en distinguant les cas où les moyens thérapeutiques sont largement disponibles (cas habituel des pays industrialisés), et ceux où ces moyens sont plus rares, en particulier la radiothérapie (cas habituel des pays en voie de développement). De telles recommandations sont ordinairement basées sur les facteurs dits de pronostic, et nous commencerons par quelques considérations les concernant.

13.1 Facteurs dits de pronostic

Les facteurs dits de pronostic sont les variables qui permettraient de prédire l'efficacité du traitement ; la curabilité de la maladie de Hodgkin justifie les tentatives d'identification de tels facteurs. Il est traditionnel de considérer que les facteurs de réponse au traitement sont le sexe, l'âge, le stade, le type histologique et l'existence de symptômes B (Somers 1990) ; les patients de sexe féminin, âgés de moins de 40 ans, ayant une extension limitée, un type histologique à prédominance lymphocytaire ou scléronodulaire, et sans symptômes B ont plus de chances de guérir que ceux qui ne présentent pas ces caractéristiques.

En matière de facteurs pronostiques, on doit avoir conscience de la difficulté d'établir leur validité. Les séries de patients traités de façon homogène sont habituellement trop courtes pour identifier de tels facteurs et pour éviter leur redondance (par exemple, extension et symptômes B). C'est la justification d'analyses plus sophistiquées appliquées à l'addition de séries différentes, mais il est alors difficile de recueillir des données homogènes ; ainsi, faute de pouvoir la standardiser, la notion de forte tumoralité, pourtant capitale pour identifier le pronostic d'un patient (Specht 1988) n'a pu être recueillie dans 9090 cas de maladie aux SC I et II récemment rassemblés (Meerwaldt 1990).

En fait, c'est l'évaluation des réponses à un traitement donné qui permet de stratifier en groupes homogènes les patients soumis à ce

traitement, selon la qualité de leur réponse à ce traitement, et d'identifier ensuite les caractéristiques communes de chacun de ces groupes. Ainsi la valeur pronostique du type histologique a-t-elle été établie chez 377 patients de l'armée américaine observés pendant la seconde guerre mondiale, c'est-à-dire à l'ère de la radiothérapie exclusive sous 200 KV (Lukes 1966) ; il n'est pas surprenant qu'elle ne soit plus valide avec les modalités thérapeutiques actuelles, par exemple dans la série de 659 patients traités à Stanford de 1968 à 1976 (Colby 1981).

Parmi les autres facteurs classiques, la validité de la variable "sexe" n'est pas toujours vérifiée, les symptômes généraux sont habituellement corrélés aux stades d'extension (les formes étendues étant plus souvent B que les formes limitées), et il est vraisemblable que c'est la tolérance au traitement qui donne son importance à l'âge. Aussi l'extension de la maladie demeure-t-elle le seul facteur pronostique incontestable : à traitement égal, un patient au SC I a plus de chance de guérir qu'un patient au SC IV.

Le classement clinique selon les critères d'Ann Arbor n'est cependant pas suffisant pour prévoir le résultat d'un traitement combiné. A l'intérieur d'un stade donné, le volume tumoral influence le résultat d'une même stratégie thérapeutique (Bonadonna 1991) ; mais cette notion est difficile à définir avec précision. Pour notre part, nous définissons l'envahissement tumoral massif par les critères simples identifiés en analysant les résultats des protocoles POF81/12 et POF81/34 : doit être considéré comme massivement envahi un sujet ayant un index médiastino-thoracique supérieur ou égal à 0,45, et/ou un envahissement des chaînes lomboaortiques associé à un envahissement même incomplet des chaînes pelviennes (iliaques primitives, externes, rétrocrurales et inguinales). Il est clair qu'à stade égal, une chimiothérapie à dose standard (type MOPP ou ABVD) est moins efficace dans les formes à forte tumoralité : dans les protocoles POF81, l'absence de rémission complète après 3 cycles d'ABVD est beaucoup plus fréquente dans les cas avec envahissement tumoral massif que dans les cas sans envahissement tumoral massif, aussi bien dans les SC I et II (respectivement 63 et 87% de rémission complète) que dans les SC III et IV (respectivement 38 et 77%) ; la radiothérapie transforme bien la majorité des rémissions incomplètes en rémission complète, mais les échecs du traitement comme les rechutes, ont l'a vu, affectent très préférentiellement les cas à forte tumoralité.

La réponse à la chimiothérapie initiale est un troisième facteur pronostique, qui dépend de façon semble-t-il complète du nombre de territoires initialement envahis (stade clinique) et de leur volume (tumoralité). Plus importante nous paraît la notion d'échec initial (repousse en cours de chimiothérapie, en général après 3 cycles). La plupart des échecs sont, comme les rémissions incomplètes, observés chez des patients de SC III et IV et/ou à forte tumoralité. Or leur réponse aux traitements de sauvetage dépend en partie, comme indiqué plus haut, de l'importance des traitements déjà reçus par le malade ; il est donc très important de les dépister après une séquence de traitement aussi courte que possible, pour soumettre le patient à des traitements de sauvetage dans les moins mauvaises conditions.

13.2. Bilan initial

Il comporte dans tous les cas la recherche des symptômes généraux (cf supra), le siège et la date de la première adénomégalie et l'ordre d'apparition des suivantes, enfin l'examen de toutes les aires lymphoïdes et la mensuration du foie et de la rate. Un examen du cavum avec biopsie des lésions suspectes ne sera demandé qu'en cas de début cervical haut.

Les localisations thoraciques seront recherchées sur une radiographie du thorax debout face et profil et éventuellement par tomodensitométrie (TDM) thoracique (cf supra, bilan d'extension). On recherche une atteinte paratrachéale, et dans ce cas on détermine l'index médiastinothoracique ; on recherchera une atteinte hilare, une atteinte contigue (pulmonaire, sternale ou costale), un épanchement pleural, des localisations pulmonaires uni ou bilatérales. *Une lymphographie est indispensable*, les clichés nécessaires étant peu nombreux : un cliché de face du premier jour peut être conservé ; parmi les clichés du 2ème jour, un seul est absolument indispensable : le cliché d'abdomen de face couché, incluant l'ensemble de l'abdomen et du pelvis (cf supra, bilan d'extension). En cas d'adénopathies cervicales hautes, une radiographie du cavum de profil ou une TDM de la région doit être faite. Une miniurographie intraveineuse ou des tomographies rénales permettront de contrôler la position et la fonction du rein droit, le pôle supérieur du rein gauche étant systématiquement irradié ; cet examen peut être fait avant la chimiothérapie, ou après, au moment du centrage.

Une biopsie ostéoméduleaire de la crête iliaque sera faite chaque fois qu'existeront des symptômes généraux et/ou une atteinte lymphographique. Une biopsie hépatique est moins indispensable, et ne

sera réalisée (en principe par voie transjugulaire) qu'en cas de gros foie ou de phosphatases alcalines supérieures à deux fois la normale.

Les explorations biologiques comporteront un hémogramme (la lymphopénie conserve une certaine valeur pronostique), un test de Coombs en cas d'anémie inférieure ou égale à 10 g/dl, une sérologie VIH une exploration fonctionnelle hépatique (une hypoalbuminémie est péjorative et rend délicate l'administration de la chimiothérapie ; le taux de phosphatases alcalines sérique a une valeur pour indiquer une atteinte hépatique). Des épreuves fonctionnelles respiratoires (capacité vitale, VEMS, diffusion du CO), une exploration fonctionnelle rénale, une exploration de la fonction myocardique (ECG et/ou échographie) sont le plus souvent ajoutées. La cryoconservation du sperme précédée d'un spermogramme sera proposées si l'on prévoit une irradiation des aires pelviennes et/ou en cas de chimiothérapie comportant des alkylants. La transposition des ovaires dans le cul de sac de Douglas sera réalisé en cas de radiothérapie pelvienne ; un traitement contraceptif permanent doit être réalisé pendant toute la durée de la chimiothérapie. L'observation des stigmates biologiques de l'inflammation (vitesse de sédimentation, fibrinémie, etc) ne modifie pas la stratégie de traitement que nous allons exposer.

Au terme du bilan les patients seront classés selon le SC (voir supra, classification d'Ann Arbor) et selon le caractère massif ou non de l'atteinte ganglionnaire (cf ci-dessus, critères de pronostic). De plus la présence éventuelle de localisations de contiguïté est évidemment notée.

13.3. Stratégie de traitement

L'analyse des principales études publiées et celles de nos propres résultats nous conduit à formuler des recommandations fondées sur deux critères : l'extension de la maladie, d'une part, et le caractère massif ou non de l'envahissement Hodgkinien. Nous examinerons le bilan initial, la stratégie de traitement pour les différents stades, enfin le cas particulier des enfants et celui des conditions de traitement en pays non industrialisé.

13.3.1. Stades cliniques I et II

Les résultats du protocole POF81/12 montre que 88% des patients n'ont pas d'atteinte tumorale massive telle que définie plus haut. Avec un taux d'absence de progression et de survie de 95% à 8 ans, les résultats obtenu pour ce groupe de patients paraissent difficiles à améliorer en termes d'efficacité, et de ce point de vue la séquence 3 ABVD-MP suivie

de radiothérapie focale élargie avec prophylaxie lombo-splénique paraît difficilement surpassable. Pour ce qui est de la toxicité, les seuls effets immédiats encore améliorables sont les vomissements principalement dûs à la dacarbazine ; à terme, la toxicité cardiaque de l'adriamycine est probablement faible, la dose cumulée étant de 150 mg/m² ; la toxicité de son association à la radiothérapie est si modeste et souvent à si long terme qu'elle n'est pas évaluable, mais la logique veut qu'on essaie de la limiter si possible. En tenant compte de ces facteurs, nous avons été amené à garder la même stratégie dans un nouveau protocole POF-H90-NM1/2, en comparant par tirage au sort l'ABVD-MP et une association similaire EBVM-MP où la dacarbazine est remplacée par du méthotrexate (30 mg/m²) non émétisant et l'adriamycine par l'épirubicine (30 mg/m²) moins cardiotoxique. Dès à présent, il est prévisible que les résultats en termes de survie et d'absence de progression seront identiques à ceux de l'ABVD-MP.

Le petit groupe (12%) de patients ayant une atteinte tumorale massive a une probabilité de survie et d'absence de progression bien plus faible que le groupe précédent. Nous concluons que, dans la mesure où ces probabilités dépendent du taux de rémission complète après chimiothérapie, le pronostic de ce groupe est améliorable par une chimiothérapie initiale capable d'induire un taux de rémission complète plus élevé, donc plus intense que l'ABVD-MP. Dans cette perspective, nous administrons depuis 1990 à ce type de patients davantage de drogues, à dose plus élevée ; le protocole POF-H90-MA1/2 comporte 7 antimétabolites : en doses totales sur 3 mois par m², cyclophosphamide 4 g, épirubicine 240 mg, vincristine 4 mg, vinblastine 18 mg, étoposide 900 mg et méthotrexate 180 mg, plus de la méthylprednisolone 1,5 g. Le caractère aplasiant de cette association administrée en 3 cycles mensuels de 5 jours nécessite l'hospitalisation des malades ; cela nous a conduit à la comparer par tirage au sort avec un mode d'administration en 4 cycles sur 3 mois, administrés en hôpital de jour, sous couverture antibiotique pendant la période de cytopénie.

L'ensemble des patients soumis à ces chimiothérapies sont en rémission complète ou en très bonne rémission partielle. Tous sont entrés en rémission complète après l'irradiation focale (40 Gy) élargie (30 Gy) suivie d'une irradiation lombo-aortique (descendant jusqu'à L3-L4) et splénique (30 Gy) ; on peut donc espérer une augmentation du taux de survie et d'absence de progression dans ce groupe, ce qui est le projet actuel. Quel que soit le protocole, le médiastin n'est pas irradié s'il était

initialement indemne, dans les formes à début cervical haut. Les localisations extra-ganglionnaires de contiguïté sont incluses dans les champs d'irradiation ganglionnaires aux doses tolérables selon le viscère ; l'irradiation cervicale au plan de l'interligne vertébrale C3-C4 si les ganglions sont susclaviculaires et cervicaux bas et ne dépassent pas une ligne horizontale passant par le cricoïde.

13.3.2 Stades cliniques III

Les SC III comportent dans notre expérience une fraction de patients avec envahissement tumoral massif plus importante que les SC I-II (51% des cas). Dans le protocole POF81/34 les 43 patients (sur 84 SC III) à forte tumoralité ont des probabilités d'absence de progression et de survie de 65 et 66%, significativement inférieures à celles des 41 patients sans forte tumoralité (respectivement 85 et 90%). Suivant le même raisonnement que pour les SC I et II, leur pronostic est améliorable par une chimiothérapie initiale plus intense.

Les indications de la chimiothérapie suivront donc les mêmes règles que dans les SC I et II : 4 drogues antimitotiques dans les formes sans envahissement tumoral massif et 7 dans les autres. La radiothérapie suit les mêmes règles générales, 40 Gy sur les territoires initialement envahis, 30 Gy ailleurs. C'est une irradiation lymphoïde totale avec ou sans les inguinaux selon l'extension initiale ou subtotale (un champ lombo-splénique jusqu'à L5-S1 si l'envahissement sous diaphragmatique et limité aux groupes ganglionnaires lombo-aortiques hauts) mais elle inclura toujours le médiastin. Dès à présent l'essentiel des patients soumis à la chimiothérapie intense sont entrés en rémission complète ou en très bonne rémission partielle, et tous étaient en rémission complète après radiothérapie.

13.3.3 Stades cliniques IV

Ils comportent une majorité de patients à forte tumoralité, 68% dans le protocole POF81/34 ; en particulier les patients avec une atteinte médullaire et/ou hépatique ont le plus souvent une atteinte sous-diaphragmatique étendue. Les probabilités d'absence de progression et de survie sont respectivement de 58 et 61% pour les patients avec envahissement tumoral massif, contre 81 et 84% pour les autres patients au même stade. Par analogie avec ce qui a été dit pour les SC I-II et les SC III, les patients avec envahissement massif nécessitent un traitement plus intense. De plus, la mortalité des patients au SC IV du protocole POF81/34 est liée, non seulement aux échecs et rechutes, mais aussi à des

complications dues à l'irradiation pulmonaire. Ainsi, pour les formes avec atteinte pulmonaire initiale, des décès ont été imputables aux complications pulmonaires fatales dues à l'association de bléomycine et d'irradiation pulmonaire : fibroses pulmonaires, pneumothorax, infections virales fatales.

Aussi administrerons-nous la chimiothérapie initiale la plus intense (7 drogues) à tous les SC IV, la faisant suivre d'une irradiation lymphoïde totale ou subtotale adaptée à l'extension ganglionnaire, sans irradiation viscérale. Ici encore les résultats préliminaires obtenus sont excellents.

13.3.4 Cas particulier des enfants

La maladie de Hodgkin de l'enfant réagit bien à toutes les modalités thérapeutiques, probablement mieux que celle de l'adulte (Donaldson 1990). Chez l'enfant, la stratégie thérapeutique doit prendre en compte les séquelles les plus notables : sepsis fulminans après laparotomie-splénectomie, déformations squelettiques par stérilisation radique des épiphyses fertiles, toxicité endocrine et particulièrement gonadique des chimiothérapies.

Plusieurs études permettent de conclure à l'efficacité des traitements combinés chez l'enfant. Dans les stades limités IA-IIB, les résultats obtenus chez 72 enfants et adolescents avec les protocoles appliqués chez l'adulte à l'hôpital Saint-Louis de 1972 à 1980 (cf supra), ont été identiques à ceux de l'adulte : le pourcentage de rémission complète, les taux de survie et de maintien en 1ère rémission complète à 12 ans ont été respectivement de 97, 92 et 88% ; comme chez l'adulte ont été enregistrés des rechutes principalement sous diaphragmatiques, 6/8 cas ; les retards de croissance ont été modérés, particulièrement chez les enfants dont le médiastin n'avait pas été irradié (Cramer 1985).

Les séquelles attribuables à la radiothérapie peuvent être diminuées en réduisant les doses, sans diminution de l'efficacité. A Toronto, un groupe de 57 enfants a reçu après 6 MOPP une irradiation focale étendue à faible dose (15-25 Gy) ; le pourcentage de rémission complète et les taux de survie et d'absence de rechute à 10 ans ont été respectivement de 85 et 80% (Jenkin 1990). Dans une série de 80 enfants traités par 6 cycles de CIVPP (3 dans les SC IA-IIA) suivis d'une irradiation focale à 25-30 Gy, les taux de rémission complète, de survie et d'absence de rechute à 5 ans ont été de 95, 95 et 92% ; dans cette étude, les plus mauvais résultats ont été observés chez les patients ayant une masse tumorale médiastinale importante (Malpas 1987).

Chez l'enfant nous recommandons la même stratégie globale de traitement que chez l'adulte. La chimiothérapie doit être peu toxique pour les gonades et peu leucémogène, type ABVD-MP. Dans les SC sans envahissement massif, nous recommandons une cure de plus (soit 4 cures) avant la radiothérapie, car on doit tout faire pour obtenir une rémission complète avant la radiothérapie. Dans les cas avec envahissement tumoral massif, il est souhaitable pour les mêmes raisons de réaliser 3 cures de chimiothérapie intensive comme chez l'adulte. Dans tous les cas, la radiothérapie sera appliquée selon les mêmes principes que chez l'adulte, mais avec des doses adaptées à l'âge, c'est-à-dire sur les territoires atteints et sur les autres, respectivement : 35 et 25 Gy de 12 à 15 ans ; 25 et 20 Gy de 9 à 12 ans ; 20 et 18 Gy en-dessous de 9 ans ; on veillera à ce que les enfants ne reçoivent pas plus de 1,6 à 1,8 Gy par séance 4 à 5 fois par semaine.

13.4. Suivi des patients

Pendant le traitement d'induction, le patient sera suivi avec les précautions usuelles, qu'il n'y a pas lieu de détailler ici. Il faut être particulièrement attentif à l'évolution des adénopathies périphériques et profondes, que l'on aura intérêt à comparer au début de chaque cycle de chimiothérapie. En effet, comme nous l'avons noté plus haut, les très rares échecs (repousse sous traitement) pourront bénéficier des traitements de sauvetage d'autant mieux qu'ils auront été identifiés précocément.

Pour les patients entrés en rémission complète, la surveillance doit être trimestrielle pendant l'année qui suit la mise en rémission complète, semestrielle pendant les 4 années suivantes, annuelle pendant les 5 années suivantes. Chaque consultation doit comporter : un examen clinique ; une comparaison des clichés du thorax face et d'abdomen face à 24 mois ; un hémogramme et une mesure de la VS, éventuellement des examens guidés par la symptomatologie. La mesure de la VS, nous l'avons dit, a un intérêt tout particulier car son accélération sans cause évidente est le premier signe devant faire évoquer une rechute (Henry-Amar 1991). Le traitement des rechutes a été indiqué plus haut. Globalement il reste que les recommandations thérapeutiques que nous venons d'émettre devraient aboutir, dans les pays développés, à un pourcentage d'échec inférieur à 1% et à un taux global de rechutes inférieur à 5%.

13.5 Recommandations pour les pays en voie de développement.

Dans les pays en voie de développement, les ressources financières, matérielles et humaines sont réduites, et les médecins doivent essayer d'obtenir les meilleurs résultats en adaptant leur stratégie de traitement aux possibilités réelles de leur pays.

En matière de diagnostic et de bilan initial tout d'abord. Dans bien des cas, l'adénogramme permet le diagnostic (Suhrland 1991) sans avoir besoin de recourir à une biopsie chirurgicale et à un examen anatomo-pathologique beaucoup plus onéreux ; l'adénogramme ne permet pas de déterminer le type histologique, mais cela est sans conséquence pratique. L'exploration initiale doit être orientée par les possibilités de traitement. Si un traitement topographique tel que la radiothérapie n'est pas possible, le bilan d'extension peut être limitée à une radiographie du thorax, une ponction médullaire, éventuellement une échographie abdominale et le bilan biologique peut lui aussi être restreint : chimie urinaire, azotémie ou créatinémie, protidémie, hémogramme. Le classement des patients peut alors être simplifié en deux stades, stade limité à un seul côté du diaphragme ou stade étendu regroupant les SC III et IV (Colonna 1986).

Les pays non industrialisés ne disposent pas toujours de radiothérapie (Hanson 1990). On sait qu'il s'agit là d'investissement lourd, dont la maintenance est difficile : Le Nigeria a connu jusqu'à 200 jours par an de panne pour un des deux appareils de cobalthérapie installés dans le pays. L'installation et la maintenance d'un appareil de cobalthérapie dépassent notre propos, mais on doit indiquer qu'en matière de coût, il est probable que l'investissement et le fonctionnement d'un appareil de radiothérapie sont finalement moins onéreux que la délivrance de chimiothérapies exclusives.

Quoiqu'il en soit, la stratégie de traitement doit prendre en compte l'existence ou non de possibilité de radiothérapie. Si la radiothérapie est possible, un traitement combinant 3 cycles de chimiothérapie et une irradiation au moins focale à 40 Gy, avec une prophylaxie lombosplénique étendue jusqu'à L5-S1 dans les stades sus-diaphragmatiques où l'on ne connaît pas l'état sous-diaphragmatique (en cas d'absence de lymphographie ou de tomodynamométrie), est indiqué. S'il n'y a pas de possibilité de radiothérapie, on est forcé de recourir à la chimiothérapie exclusive dont un minimum de 6 cycles doit être prescrit.

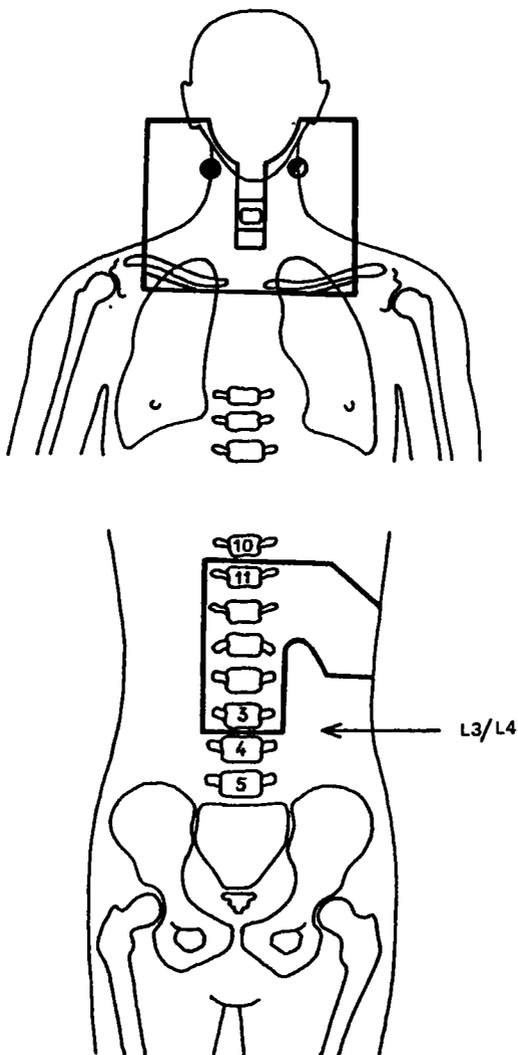
Les protocoles retenus devront aussi s'inspirer de considérations économiques : pour un adulte de 1,60 m² de surface corporelle, un cycle de chimiothérapie MOPP, CIVPP et ABVD coûtaient en France, selon les indications du Dictionnaire Vidal en 1988, respectivement 388, 447, et 2199 FF (l'addition de méthylprednisolone à 120 mg/m² lors de chaque perfusion ajoutant à ces sommes 115 FF).

On peut aussi adapter les protocoles existants en leur ajoutant une drogue très efficace comme le platine, 30 mg/m² pendant deux jours toutes les deux semaines. L'efficacité à court terme d'un schéma combinant ABVD-MP et platine est démontrée (Hamladji 1991) ; on peut de même associer du platine au ChIVPP (par exemple en ajoutant le platine à J1-J2 et J14-J15). L'association ABVD-MP+platine présente l'avantage d'une administration exclusivement intraveineuse, les inconvénients d'une intolérance digestive (vomissements dûs à la dacarbazine et au platine) et ceux d'un coût élevé (selon les mêmes indications que ci-dessus, environ 3000 FF par cycle) ; l'association ChIVPP+platine est beaucoup moins onéreuse (environ 1100 FF), probablement mieux supportée, mais elle présente l'inconvénient de nombreuses prises de comprimés. Trois cycles sont suffisants si une irradiation est possible, 6 sont nécessaires dans le cas contraire.

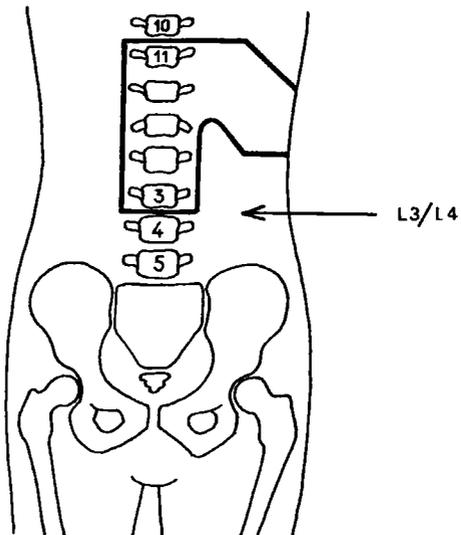
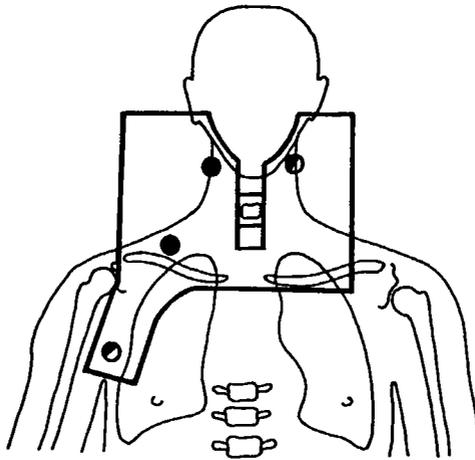
Dans les pays en voie de développement, les patients ont souvent un état général déficient, une anémie à la fois inflammatoire et carencielle, une hypoprotidémie qui expliquent le nombre élevé de décès en induction avec des protocoles comme le MOPP (Colonna 1986). L'association ChIVPP semble mieux tolérée que le MOPP (Dady 1982) et le platine n'est pas myélotoxique, deux raisons supplémentaires pour employer ce type d'association. L'effet non spécifique de la corticothérapie doit aussi être mis à profit : faire précéder le 1er cycle d'une corticothérapie par voie intraveineuse, ou même per os, pendant 3 à 7 jours, constitue une mise en condition utile pour certains de ces patients.

Figure 2 (A à G) : champs d'irradiation des stades cliniques I et II sus-diaphragmatiques. Les stades cliniques IV de même extension ganglionnaire sont irradiés de la même façon.

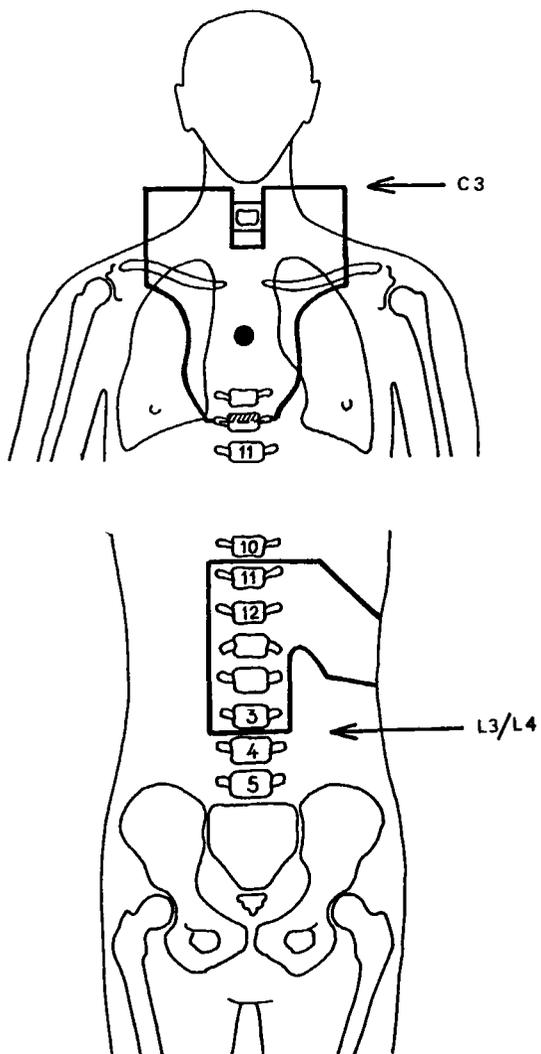
– **Figure 2A :** (○ : zone ganglionnaire atteinte, ● : zone ganglionnaire atteinte ou non atteinte)



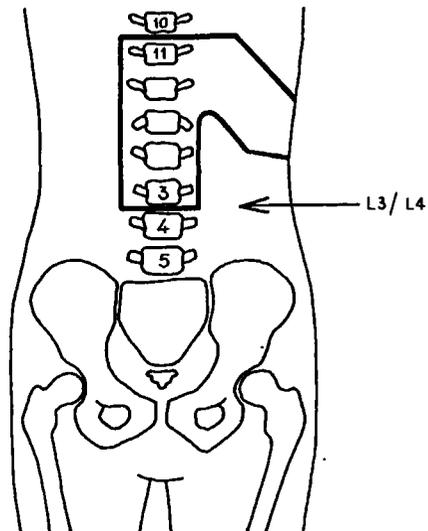
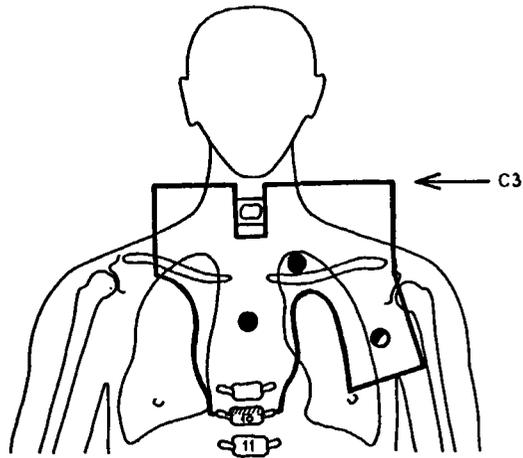
– Figure 2B : (○ : zone ganglionnaire atteinte, ● : zone ganglionnaire atteinte ou non atteinte)



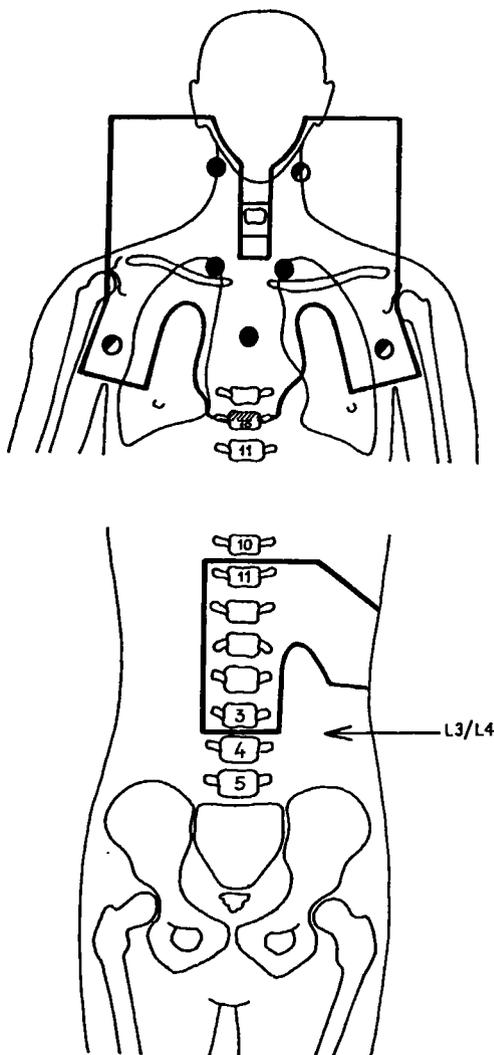
- Figure 2C :



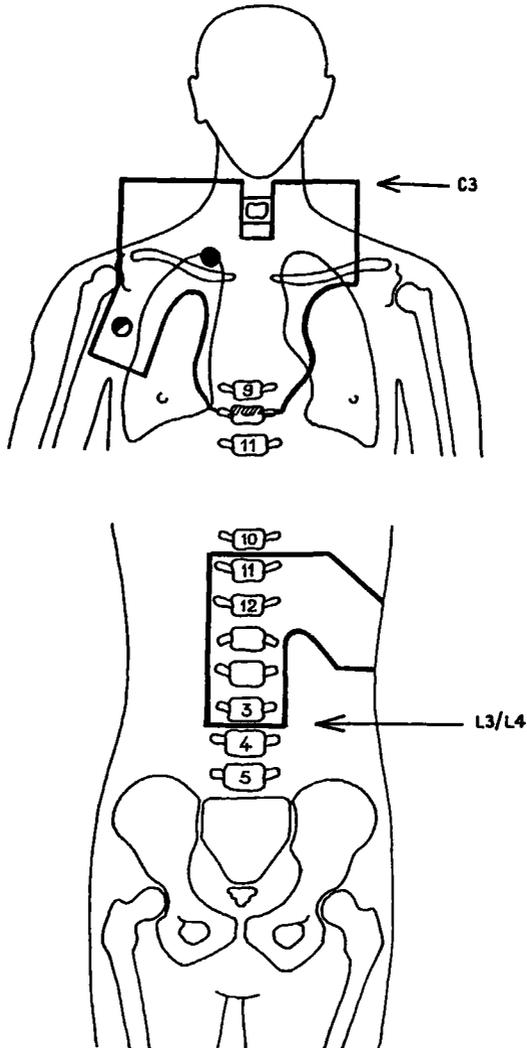
– Figure 2D : (○ : zone ganglionnaire atteinte, ● : zone ganglionnaire atteinte ou non atteinte)



- Figure 2E : (○ : zone ganglionnaire atteinte, ● : zone ganglionnaire atteinte ou non atteinte)



– **Figure 2F** : (○ : zone ganglionnaire atteinte, ● : zone ganglionnaire atteinte ou non atteinte)



- Figure 2G :

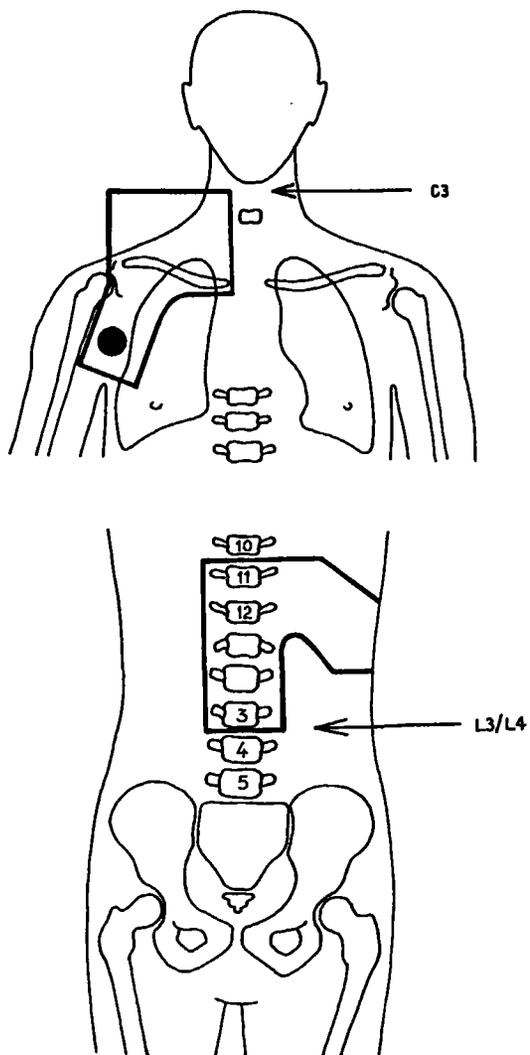
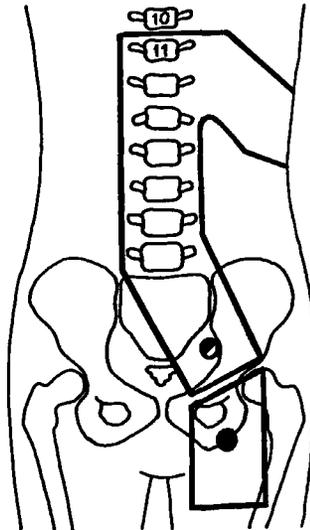
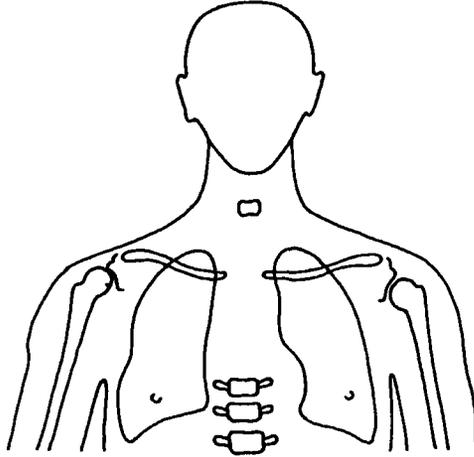
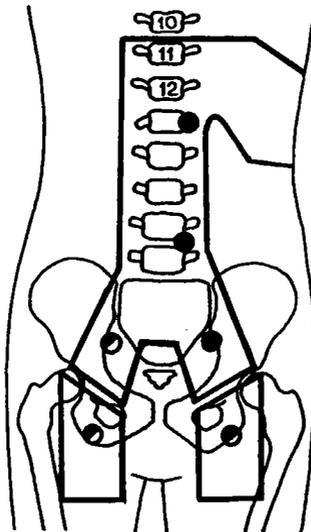
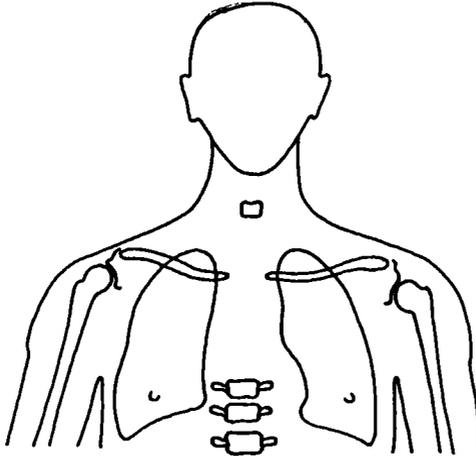


Figure 3 (A à C) : champs d'irradiation des stades cliniques I et II sous-diaphragmatiques. Les stades cliniques IV de même extension ganglionnaire sont irradiés de la même façon.

– **Figure 3A :** (○ : zone ganglionnaire atteinte, ● : zone ganglionnaire atteinte ou non atteinte)



- **Figure 3B** : (○ : zone ganglionnaire atteinte, ● : zone ganglionnaire atteinte ou non atteinte)



- Figure 3C :

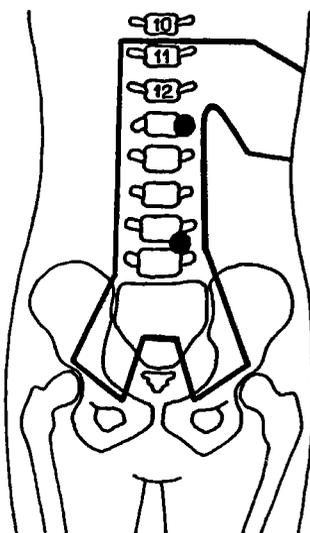
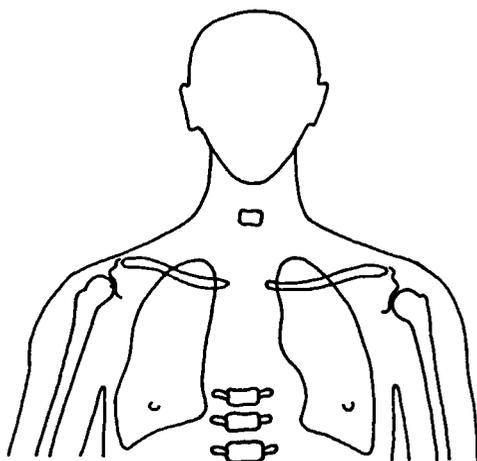
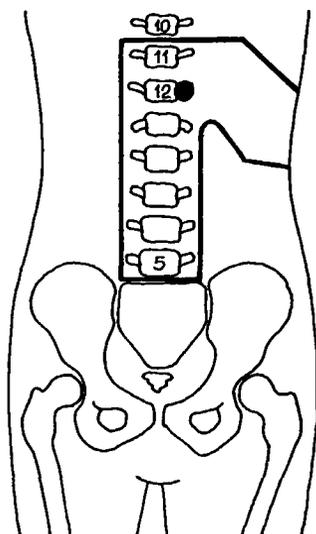
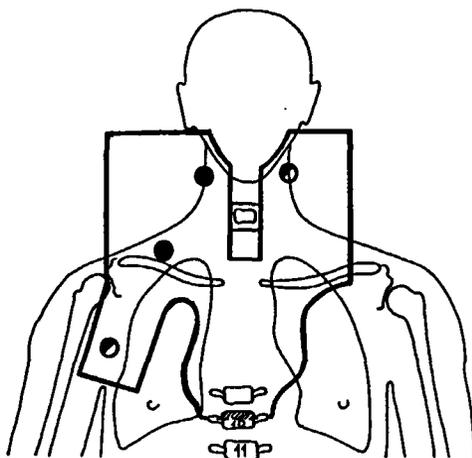
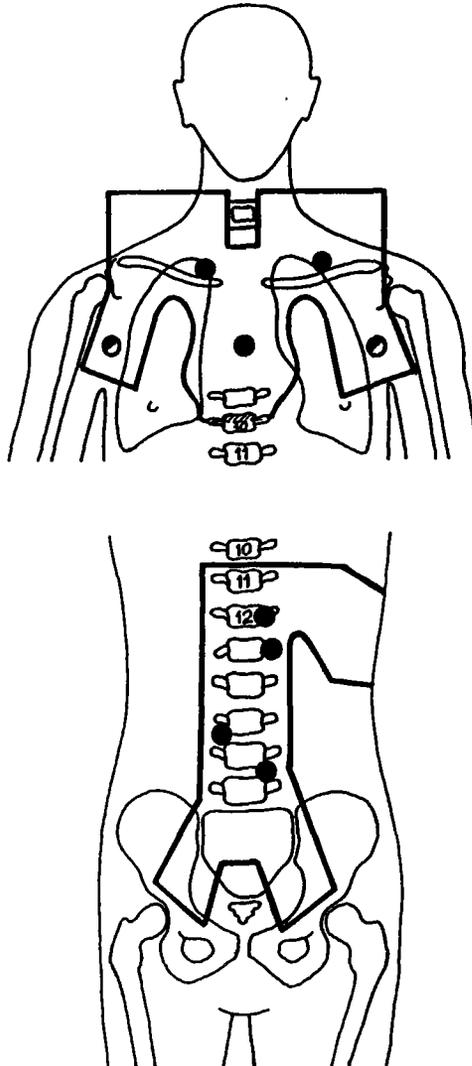


Figure 4 (A à C) : champs d'irradiation des stades cliniques III. Les stades cliniques IV de même extension ganglionnaire sont irradiés de la même façon.

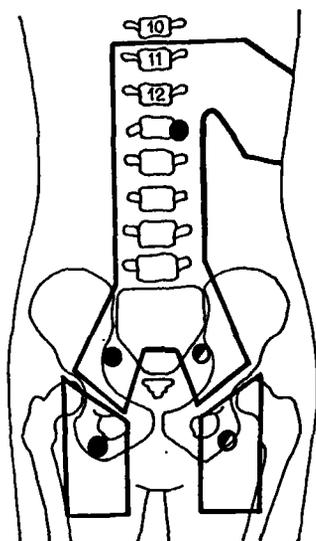
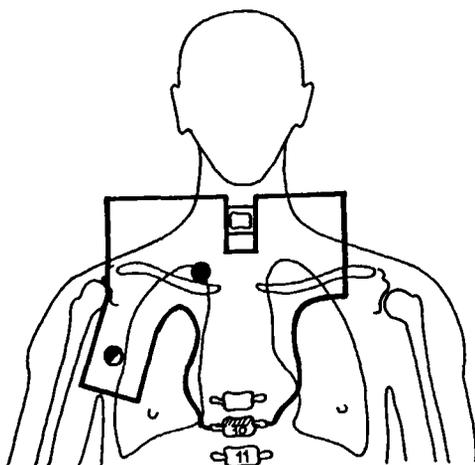
– **Figure 4A :** (○ : zone ganglionnaire atteinte, ● : zone ganglionnaire atteinte ou non atteinte)



- **Figure 4B** : (○ : zone ganglionnaire atteinte, ● : zone ganglionnaire atteinte ou non atteinte)



– Figure 4C : (● : zone ganglionnaire atteinte, ○ : zone ganglionnaire atteinte ou non atteinte)



BIBLIOGRAPHIE

La bibliographie ci-après comporte quatre ouvrages et les articles cités dans le texte. Les ouvrages cités sont fondamentaux pour connaître la maladie de Hodgkin ; les articles cités sont (à de rares exceptions près, justifiées par leur importance) postérieurs à 1980, car pour la période antérieure on trouvera une bibliographie dans l'ouvrage de Kaplan, qui demeure une somme incontournable. L'ouvrage de Selby et McElwain (collectif) complète et met à jour le précédent. L'ouvrage de Lacher est le plus complet sur le "coût thérapeutique" de la survie. Enfin l'ouvrage collectif sur la stratégie thérapeutique, compte-rendu d'un symposium tenu à Paris en juin 1989, est une mine d'informations chiffrées puisqu'il rapporte les données cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutives de plus de 14 000 patients.

Ouvrages

1. KAPLAN HS (1980). Hodgkin's disease, 2nd Ed. Cambridge (Ma.), London : Harvard University Press,.
2. LACHER MJ, REDMAN JR eds (1990). Hodgkin's disease : The consequences of survival. Philadelphia, London : Lea and Fibiger.
3. SELBY P, MCELWAIN TJ eds (1987). Hodgkin's disease. Oxford : Blackwell Scientific Publications.
4. SOMERS R, HENRY-AMAR M, MEERWALDT JH, CARDE P, et al eds (1990). Treatment strategy in Hodgkin's disease. Paris : Colloques INSERM/John Libbey Eurotext (vol 196).

Articles

5. AMES ED, CONJALKA M, GOLDBERG AF (1991). Hodgkin's disease and AIDS. Twenty-three new cases and a review of the literature. Hematol/Oncol Clin North Amer ; 5 : 343-356
6. ANDRIEU JM (1988). Maladie de Hodgkin : conséquences et séquelles du traitement. Concours Med ; 110 : 37-43

7. ANDRIEU JM, ASSELAIN B TEILLET F (1979a). Localisations initiales, sexe et âge dans la maladie de Hodgkin. In Bernard J ed. *Actualités Hématologiques*, 13ème série. Paris : Masson : 7-19
8. ANDRIEU JM, CASASSUS PH, BAYLE-WEISBERGER CH, et al (1980). Burkitt type lymphoma occurring after Hodgkin's disease. *Acta Haematol* ; 63 : 330-332
9. ANDRIEU JM, COSCAS Y, CRAMER P, JULIEN C, WEIL M, TRICOT G (1985b). Chemotherapy plus radiotherapy in clinical stage IA to IIIB Hodgkin's disease. Results of the H77 trial (1977-1980). In Cavalli F, Bonadonna G, Rozenweig M eds. *Malignant lymphoma and Hodgkin's disease : experimental and therapeutic advances*. Boston : Martinus Nijhoff : 353-361
10. ANDRIEU JM, DANA M, DESPREZ-CURELY JP, et al (1985a). MOPP chemotherapy plus irradiation for Hodgkin's disease, stages IA to IIIB. Long-term results of the prospective trial H72 (1972-1976, 334 patients). *Hematol Oncol* ; 3 : 219-231
11. ANDRIEU JM, IFRAH N, PAYEN C, FERMANIAN J, COSCAS Y, FLANDRIN G (1990). Increased risk of secondary acute nonlymphocytic leukemia after extended-field radiation therapy combined with MOPP chemotherapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* ; 8 : 1148-1154
12. ANDRIEU JM, MASSON D, FIET J, GOURMEL B, CZYGLIK F, BERNARD J (1981a). La fertilité des jeunes hommes atteints de la maladie de Hodgkin avant et après chimiothérapie. *Nouv Presse Méd* ; 10 : 2085-2088
13. ANDRIEU JM, OCHOA-MOLINA ME (1983). Menstrual cycle, pregnancies and offspring before and after MOPP therapy for Hodgkin's disease. *Cancer* ; 52 : 435-438
14. ANDRIEU JM, WEH HJ, TEILLET F, et al (1979b). Axillary Hodgkin's disease in manual workers. *Acta Haematol* ; 62 : 176-177
15. ANDRIEU JM, YOUINOU P, MARCELLI A (1981b). Anémie hémolytique autoimmune associée à la maladie de Hodgkin. Caractéristiques, pronostic, incidence. *Nouv Presse Med* ; 10 : 2851-2854
16. BENCHIKHI H, LAABID, CHARAF B (1991). Quantification des sous-populations lymphocytaires T4 et T8 au cours de la maladie de Hodgkin : étude prospective à propos de 20 cas. *Tunisie Med* ; 69 : 99-107

17. BONADONNA G, SANTORO A, GIANNI AM, et al (1991). Primary and salvage chemotherapy in advanced Hodgkin's disease : the Milan Cancer Institute experience. *Ann Oncol* ; 2 (Suppl 1) : 9-16
18. BRICE P, GISSELBRECHT C, FERME C et al (1991) Treatment of relapsed and refractory Hodgkin's disease with high dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Nouv Rev Fr Hematol* ; 33 : 267-272
19. BROUSSET P, CHITTAL S, SCHLAIFER D, et al (1991). Detection of Epstein-Barr Virus messenger RNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease by in situ hybridation with biotinylated probes on specially processed modified acetone methyl benzoate xylene (ModAMeX) sections. *Blood* ; 77 : 1781-1786
20. BRUCE LJ, HANCOCK BW (1990). Immunity in Hodgkin's disease : status after 10 years remission. *Brit J Cancer* ; 62 : 324-325
21. CARBONE PP, KAPLAN HS, MUSHOFF K, et al (1971). Report of the committee on Hodgkin's disease staging classification. *Cancer Res* ; 31 : 1860-1861
22. CARDE P (1990). Chemotherapy of Hodgkin's disease. *Nouv Rev Fr Hematol* ; 32 : 169-173
23. CARDE P, MACINTOSH FR, ROSENBERG SA (1983). A dose and time response analysis of the treatment of Hodgkin's disease with MOPP chemotherapy. *J Clin Oncol* ; 1 : 16-153
24. CARDOZO PL (1980). The significance of fine needle aspiration cytology for the diagnosis and treatment of malignant lymphomas. *Folia Hematol* ; 107 : 601-620
25. CARRASCO CH, RICHLI WR, LAWRENCE D, et al (1990). Fine needle aspiration biopsy in lymphoma. *Radiol Clin N Amer* ; 28 : 879-883
26. CASTELLINO RA (1991). Diagnostic imaging evaluation of Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* ; 67 (Suppl. Feb 15) : 1177-1180
27. CIMINO G, PAPA G, TURA S et al (1991). Second primary cancer following Hodgkin's disease : updated results of an Italian multicentric study. *J Clin Oncol* ; 9 : 432-437

28. COLBY TV, HOPPE RT, WARNKE RA (1981). Hodgkin's disease : a clinicopathologic study of 659 cases. *Cancer* ; 49 : 1848-1858
29. COLONNA P, ANDRIEU JM (1990). Hodgkin's disease (HD) : Clinical features and therapeutic strategies in Africa. *J Cancer Res Clin Oncol* ; 116(Suppl. Part II) : 1143-1143
30. COLONNA P, ANDRIEU JM, GHOUADNI R, et al (1989). Advanced Hodgkin's disease (clinical stages IIIB and IV) : low relapse rate after brief chemotherapy followed by high-dose total lymphoid irradiation. *Amer J Hematol* ; 30 : 121-127
31. COLONNA P, ANDRIEU JM, KUBISZ P, et al (1986). Traitement de la maladie de Hodgkin par chimiothérapie MOPP seule : résultats à long terme. *Presse Med* ; 15 : 599-602
32. COLONNA P, BELHADJ-MERZOUK K, HENNI T, et al (1988). Changes in patterns of Hodgkin's disease in Algeria, 1966-1985 : influence of health care delivery system. *Acta Haematol* ; 80 : 227-228
33. CORREA P, O'CONNOR G (1971). Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int J Cancer* ; 8 : 192-201
34. CRAMER P, ANDRIEU JM (1985). Hodgkin's disease in childhood and adolescence : results of chemotherapy-radiotherapy in clinical stages IA-IIIB. *J Clin Oncol* ; 3 : 1495-1502
35. DADY PJ, MCELWAIN TJ, AUSTIN DE et al (1982). Five years experience with ChlVPP : effective low-toxicity combination chemotherapy for Hodgkin's disease. *Br J Cancer* ; 45 : 851-859
36. DE ANGELIS P, KIMMEL M, LACHER M, et al (1988). T-cell subsets in peripheral blood of patients with newly diagnosed and post-treatment Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. Analysis by monoclonal antibody staining and flow cytometry. *Anal Quant Cytol Histol* ; 10 : 235-242
37. DELSOL G (1989). Maladie de Hodgkin. Une entité en voie de démembrement. *Ann Path* ; 9 : 81-83
38. DESABLENS B, TOURANI JM, CASASSUS PH, et al (1989). Traitement des formes localisées de la maladie de Hodgkin par 3 cures de chimiothérapie (ABVD-MP) associées à une radiothérapie focale élargie et lombo-splénique prophylactique. *Presse Med* ; 18 : 1917-1921

39. DIEBOLD J, AUDOUIN J (1989). *Maladie de Hodgkin. Une ou plusieurs maladies?*. *Ann Path* ; 9 : 84-91
40. DIEHL V, VON KALLE C, FONATSCH C, et al (1990). *The cell of origin in Hodgkin's disease*. *Sem Oncol* ; 17 : 660-672
41. DIEHL LF, HOPPER KD, GIGUERE J, GRANGER E, LESAR M (1991). *The pattern of intrathoracic Hodgkin's disease assessed by computed tomography*. *J Clin Oncol* ; 9 : 438-443
42. DINSHAW KA, ADVANI SH, GOPAL R, et al (1984). *Management of Hodgkin's disease in Western India*. *Cancer* ; 54 : 1276-1282
43. DONALDSON SS (1990). *Hodgkin's disease in children*. *Sem Oncol* ; 17 : 736-748
44. FISHER RI, DEVITA VT, HUBBARD SP et al (1979). *Prolonged disease-free survival in Hodgkin's disease With MOPP reinduction after first relapse*. *Ann Intern Med* ; 90 : 761-763
45. GAMS RA, OMURA GA, VELEZ-GARCIA E, KELLERMAYER R, RANEY M, BARTOLUCCI AA (1986). *Alternating sequential combination chemotherapy in the management of advanced Hodgkin's disease. A Southeastern Cancer Study Group trial*. *Cancer* ; 58 : 1963-1968
46. GLASER SL (1990). *Cluster investigations. Special cluster of Hodgkin's disease in the San Francisco Bay area*. *Amer J Epidemiol* ; 132 : s167-s177
47. GLASER SL (1991). *Black-white differences in Hodgkin's disease incidence in the United States by age, sex histology subtype and time*. *Int J Epidemiol* ; 20 : 68-75
48. GLENN LD, KUMAR PP (1991). *The residual mass following radiation therapy for Hodgkin's disease*. *Amer J Clin Oncol (CCT)* ; 14 : 16-24
49. GUSTAVSSON A, ESKILSSON J, LANDBERG T, et al (1990). *Late cardiac effects after mantle radiotherapy in patients with Hodgkin's disease*. *Ann Oncol* ; 1 : 355-363
50. GUTENSOHN NE, COLE P (1981). *Childhood social environment and Hodgkin's disease*. *N Engl J Med* ; 304 : 135-140

51. HAMLADJI RM, NEKKAL S, AHMED-NACER R et al (1991). Maladie de Hodgkin aux stades cliniques (SC) IA-IIB : évaluation par un essai randomisé d'une radiothérapie réduite compensée par une chimiothérapie renforcée. *Bull Cancer* ; 78 : 546.
52. HANSON GP, STJERNSWÄRD J, NOFAL M, DUROSIMI-ETTI F (1990). An overview of the situation in radiotherapy with emphasis on developing countries. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ; 19 : 1257-1261
53. HENRY-AMAR M, FRIEDMAN S, HAYAT M, et al (1991). Erythrocyte sedimentation rate predicts early relapse and survival in early-stage Hodgkin disease. *Ann Intern Med* ; 114 : 361-365
54. HERMAN TS, HOPPE RT, DONALDSON SS, et al (1985). Late relapse among patients treated for Hodgkin's disease. *Ann Intern Med* ; 102 : 292-297
55. HOPPE RT (1990). Radiation therapy in the management of Hodgkin's disease. *Sem Oncol* ; 17 : 704-715
56. HOPPE RT (1991a). Development of effective salvage treatment programs for Hodgkin's disease : an ongoing clinical challenge. *Blood* ; 77 : 2093-2095
57. HOPPE RT (1991b). Early-stage Hodgkin's disease : A choice of treatments or a treatment of choice?. *J Clin Oncol* ; 9 : 897-901
58. HORS J, STEINBERG G, ANDRIEU JM et al (1980). HLA genotypes in familial Hodgkin's disease : excess of HLA-identical affected sibs. *Europ J Cancer* ; 16 : 809-815
59. HU E, HUFFORD S, LUKES R et al (1988). Third-world Hodgkin's disease at Los Angeles County-University of Southern California Medical Center. *J Clin Oncol* ; 6 : 1285-1292
60. HUNG SJ, JHUNG JW, ANAGNOSTOU AA (1988). Recurrence of Hodgkin's disease 29 years later. *Cancer* ; 61 : 186-188
61. HURD DD, HAAKE RJ, LASKY LC, et al (1990). Treatment of refractory and relapsed Hodgkin's disease : intensive chemotherapy and autologous bone marrow or peripheral blood stem cell support. *Med Ped Oncol* ; 18 : 447-453
62. IMAM A, STATHOPOULOS E, HOLLAND SH, et al (1990). Characterization of a cell surface molecule expressed on B-lymphocytes and Hodgkin's cells. *Cancer Res* ; 50 : 1650-1657

-
63. JACQUILLAT C, AUCLERC G, DESPREZ-CURELY JP, et al (1979). Maladie de Hodgkin aux stades III et IV. Succès et échecs du protocole thérapeutique H2 65. *Nouv Presse Med* ; 8 : 2591-2595
64. JACQUILLAT C, KHAYAT D, DESPREZ-CURELY JP, et al (1984). Non-Hodgkin's lymphoma occurring after Hodgkin's disease. Four new cases and a review of the literature. *Cancer* ; 53 : 459-462
65. JENKIN D, DOYLE J, BERRY M et al (1990). Hodgkin's disease in children : treatment with MOPP and low-dose, extended-field irradiation without laparotomy. Late results and toxicity. *Med Ped Oncol* ; 18 : 265-272
66. KALIDI I, MASSET M, GONY J, et al (1989). MHC related genetic susceptibility to Hodgkin's disease. *Nouv Rev Franc Hematol* ; 31 : 149-152
67. KODURU PRK, OFFIT K, FILIPPA DA, et al (1989). Cytogenetic and molecular genetic analysis of abnormal cells in Hodgkins disease. *Cancer Genet Cytogenet* ; 43 : 109-118
68. KUNG FH (1991). Hodgkin's disease in children 4 years of age or younger. *Cancer* ; 67 : 1428-1430
69. LAGARDE P, BONICHAON F, EGHBALI H, DEMASCAREL I, CHAUVERGNE J, HOERNI B (1989) Influence of dose intensity and density on therapeutic and toxic effects in Hodgkin's disease. *Brit J Cancer* ; 59 : 645-649
70. LARDELLI P, DEL MORAL RG (1990). Clonal Epstein-Barr virus genome in Hodgkin's and non Hodgkin's lymphoma. *Blood* ; 75 : 1589-1590
71. LESSER J, DORMONT D, TOURANI JM, et al (1987). Particules d'aspect viral et activité transcriptase inverse dans des cultures cellulaires dérivées de biopsies ganglionnaires de maladie de Hodgkin. *CR Acad Sci Paris* ; 305 (III) : 295-300
72. LEVINE AM, THORNTON P, FORMAN SJ, et al (1980). Positive Coombs test in Hodgkin's disease : significance and implications. *Blood* ; 55 : 607-610
73. LEVY LM (1988). Hodgkin's disease in black zimbabweans : a study of epidemiologic, histologic, and clinical features. *Cancer* ; 61 : 189-194

74. LUKES RJ, CRAVER LF, HALL TC, et al (1966). Report of the nomenclature committee. *Cancer Res* ; 26 : 1311-1313
75. MACMAHON B (1957). Epidemiological evidence on the nature of Hodgkin's disease. *Cancer* ; 10 : 1045-1054
76. MALPAS JS (1987). Hodgkin's disease in children. In Selby P McElwain TJ eds. *Hodgkin's disease*. Oxford : Blackwell Scientific Publications : 386-403
77. MANSFIELD CM, FABIAN C, JONES S, et al (1990). Comparison of lymphangiography and computed tomography scanning in evaluating abdominal disease in stages III and IV Hodgkin's disease. *Cancer* ; 66 : 2295-2299
78. MCKINNEY PA, ALEXANDER FE, ROBERTS BE, et al (1990). Yorkshire case control study of leukaemias and lymphomas. Parallel multivariate analyses of seven diseases categories. *Leukemia and Lymphoma* ; 2 : 67-80
79. MEERWALDT JH, VAN GLABBEKE M, VAUGHAN HUDSON B (1990). Prognostic factors for stage I and II Hodgkin's disease ; in Somers R, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, et al eds. *Treatment strategies in Hodgkin's disease*, pp. 37-50 (Colloque Inserm/John Libbey Eurotext (vol 196), Paris)
80. MERK K, BJÖRKHOLM M, TULLGREN O, et al (1990). Immune deficiency in family members of patients with Hodgkin's disease. *Cancer* ; 66 : 1938-1943
81. MONFARDINI S, TIRELLI U, VACCHER E, FOA R, GAVOSTO F (1991). Hodgkin's disease in 63 intravenous drugs users infected with human immunodeficiency virus. *Ann Oncol* ; 2(suppl. 2) : 201-205
82. MUELLER NE (1991). An epidemiologist's point of view of the new molecular biology findings in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* ; 2 (suppl. 2) : 23-28
83. MUELLER NE, Evans A, Harris L, et al (1989). Hodgkin's disease and Epstein-Barr virus : altered antibody pattern before diagnosis. *N Engl J Med* ; 320 : 689-695
84. O'REILLY SE, HOSKINS P, KLIMO P, et al (1991). MACOP-B and VACOP-B in diffuse large cell lymphomas and MOPP/ABV in Hodgkin's disease. *Ann Oncol* ; 2 (Suppl 1) : 17-23

85. OLSSON L, BEHNKE O (1988). Emergence of a retrovirus in a cloned cell line established from a lesion of Hodgkin's disease. *Hematol Oncol* ; 6 : 213-222
86. ORTIN TTS, SHOSTAK CA, DONALDSON SS (1990). Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood : the Stanford experience. *Int J Rad Oncol Biol Phys* ; 19 : 873-880
87. PALLESEN G, HAMILTON-DUTOIT SJ, ROWE M, et al (1991). Expression of Epstein-Barr virus latent gene products in tumour cells of Hodgkin's disease. *Lancet* ; 337 : 320-322
88. RATAIN MJ, SCHILSKY RL, CONLEY BA, EGORIN ME (1990). Pharmacodynamics in cancer therapy. *J Clin Oncol* ; 8 : 1739-1753
89. ROITHMANN S, DESABLENS B, DUMONT J, et al (1990). HIV-associated Hodgkin's disease (HIV-HD) clinical outcome. The experience of the French registry of HIV-associated tumors. *J Cancer Res Clin Oncol* ; 116(Suppl, part II) : 900-900 (Abstract)
90. ROMAGNANI S, FERRINI PLR, RICCI M (1985). The immune derangement in Hodgkin's disease. *Sem Hematol* ; 22 : 41-55
91. ROSENBERG SA (1985). The current status of Stanford randomized clinical trials of the management of Hodgkin's disease. In Cavalli F, Bonadonna G, Rozenweig M eds. *Malignant lymphoma and Hodgkin's disease : experimental and therapeutic advances*. Boston : Martinus Nijhoff : 281-292
92. ROSENFELD L (1986). Thomas Hodgkin (1798-1866) : morbid anatomist and social activist. *Bull NY Acad Med* ; 62 : 193-205
93. ROSS A, DAVIS S (1990). Point pattern analysis of the special proximity of residences prior to diagnosis of persons with Hodgkin's disease. *Amer J Epidemiol* ; 132 (suppl. 1) : S53-S62
94. SAID JW, SASSOON AF, SHINTAKU IP, et al (1991). Absence of bcl-2 major breakpoint region and JH gene rearrangement in lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Amer J Pathol* ; 138 : 261-264
95. SANTORO A, BONADONNA G, VALAGUSSA P, et al (1987). Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease : superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol* ; 5 : 27-37

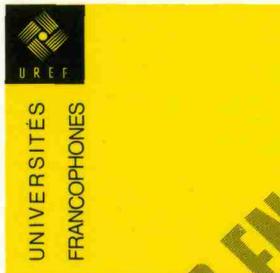
96. SCHWARTZ CL (1990). Creating life on the plateau : reproductive potential in survivors of childhood Hodgkin's disease. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* ; 19 : 1099-1100
97. SELBY P, MCELWAIN TJ, CANELLOS G (1987). Chemotherapy for Hodgkin's disease. In Selby P, McElwain TJ eds. *Hodgkin's disease*. Oxford : Blackwell Scientific Publications : 269-300
98. SLIVNICK DJ, NAWROCKI JF, FISHER RI (1989). Immunology and cellular biology of Hodgkin's disease. *Hematol/Oncol Clin N Amer* ; 3 : 205-220
99. SPECHT L, NISSEN NI (1988). Prognostic factors in Hodgkin's disease stage III with special reference to tumour burden. *Eur J Haematol* ; 41 : 80-87
100. STEIN H, HERBST H, ANAGNOSTOPOULOS I, et al (1991). The nature of Hodgkin and Reed-Sternberg cells, their association with EBV, and their relationship to anaplastic large-cell lymphoma. *Ann Oncol* ; 2(suppl.2) : 33-38
101. STETLER-STEVENSON M, CRUSH-STANTON S, COSSMAN J (1990). Involvement of the bcl-2 gene in Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* ; 82 : 855-858
102. STRAUS DJ (1989). Treatment of advanced Hodgkin's disease. *Hematol/Oncol Clin N Amer* ; 3 : 287-302
103. STRUM SB (1973). The natural history, histopathology, staging, and mode of spread of Hodgkin's disease. *Ser Haematol* ; 6 : 20-115
104. SUHRLAND MJ, WIECZOREK R (1991). Fine needle aspiration in the diagnosis of lymphoma. *Cancer Invest* ; 9 : 61-68
105. TAMARU JI, MIKATA A, AZUMA K, et al (1990). Reciprocal/dichotomic expression of vimentin and B cell differentiation antigens in Reed-Sternberg's cells. *Anat Histopathol* ; 416 : 213-220
106. THANGAVELU M, LE BEAU MM (1989). Chromosomal abnormalities in Hodgkin's disease. *Hematol/Oncol Clin N Amer* ; 3 : 221-236
107. THIMOTHY AR, VAN DYK J SUTCLIFFE SB (1987). Radiation therapy for Hodgkin's disease ; in Selby P, McElwain TJ eds (1987). *Hodgkin's disease*. Oxford : Blackwell Scientific Publications : 181-249

108. TILLY H, BASTARD C, DELASTRE T, DUVAL C, BIZET M, LENORMAND B, DAUCE J.P., MONCONDUIT M, PIGUET H (1991). Cytogenetic studies in untreated Hodgkin's disease. *Blood* ; 77 : 1298-1304
109. TOURANI JM (1987). Chimiothérapie et hormonothérapie. In Andrieu JM, edit. *Traitements actuels des cancers*. Paris : MEDSI : 38-64
110. TOURANI JM, COLONNA P, DESABLENS B, et al (1991). High-dose salvage chemotherapy without bone marrow transplantation for refractory Hodgkin's disease. (à paraître en 1992)
111. TUCKER, MA, COLEMAN CN, COX RS, VARGHESE A, ROSENBERG SA (1988). Risk of second cancers after radiotherapy for Hodgkin's disease. *N Engl J Med* ; 318 : 76-81
112. UHARA H, SATO Y, MUKAI K, et al (1990). Detection of Epstein-Barr virus DNA in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease using polymerase chain reaction and in situ Hybridization. *Jpn J Cancer Res* ; 81 : 272-278
113. UCCINI S, MONARDO F, STOPPACCIARO A et al (1990). High frequency of Epstein-Barr virus genome detection in Hodgkin's disease of HIV-positive patients. *Int J Cancer* ; 46 : 581-585
114. VAN DER GIESSEN PH (1991). A comparison of maintenance costs of cobalt machines and linear accelerators. *Radioth Oncol* ; 20 : 64-65
115. VAN RIJSWIJK REN, HAANEN C, DEKKER AW, DEMEIJER AJ, VERBEEK J (1989). Dose intensity of MOPP chemotherapy and survival in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* ; 7 : 1776-1782
116. VIVIANI S, BONADONNA G, SANTORO A, ZANINI M, ZUCALI R, NEGRETTI E, VALAGUSSA P (1991). Alternating versus hybrid MOPP-ABVD in Hodgkin's disease : the Milan experience. *Ann Oncol* ; 2(suppl 2) : 55-62
117. WAGSTAFF J, GREGORY WM, SWINDELL R, et al (1988). Prognostic factors for survival in stage IIIB and IV Hodgkin's disease : a multivariate analysis comparing two specialist centres. *Brit J Cancer* ; 58 : 487-492
118. WEISS LM, MOVAHED LA, WARNKE RA, et al (1989). Detection of Epstein-Barr viral genomes in Reed-Sternberg cells of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* ; 320 : 502-506

119. YALAHOM J (1990). Treatment options for Hodgkin's disease during pregnancy. *Leukemia and Lymphoma* ; 2 : 151-161
120. YOUNG RC, BOOKMAN MA, LONGO DL (1990). Late complications of Hodgkin's disease management. *J Natl Cancer Inst Monogr* ; 10 : 55-60
121. YOUNG RC, CANELLOS GP, CHABNER BA, et al (1978). Patterns of relapse in Hodgkin's disease treated with combination chemotherapy. *Cancer* ; 42 : 1001-1007
122. ZUAZU J, JULIA A, SIERRA J et al (1991). Pregnancy outcome in hematologic malignancies. *Cancer* ; 67 : 703-709.

Achévé d'imprimer en novembre 1991
sur les presses de l'imprimerie Laballery
58500 Clamecy

Dépôt légal : novembre 1991
Numéro d'impression : 111025



SCIENTIFICES EN MARCHÉ

Universités francophones est la collection de l'Université des Réseaux d'Expressions Françaises (UREF). Cette dernière, qui fonctionne au sein de l'AUFELF comme une Université sans murs, a été choisie par le Sommet des Chefs d'Etat et de Gouvernement des pays ayant en commun l'usage du français comme l'opérateur privilégié du Sommet en matière d'enseignement supérieur et de recherche.

Cette collection de manuels universitaires et d'ouvrages de référence s'adresse à tous les étudiants francophones. Elle est appelée à constituer une bibliothèque universitaire en langue française dont les ouvrages sont proposés à des prix modérés.

Prix public : 95,00 FF
Prix préférentiel UREF (Afrique, Asie, Amérique du Sud et Haïti) : 50,00 FF