

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.

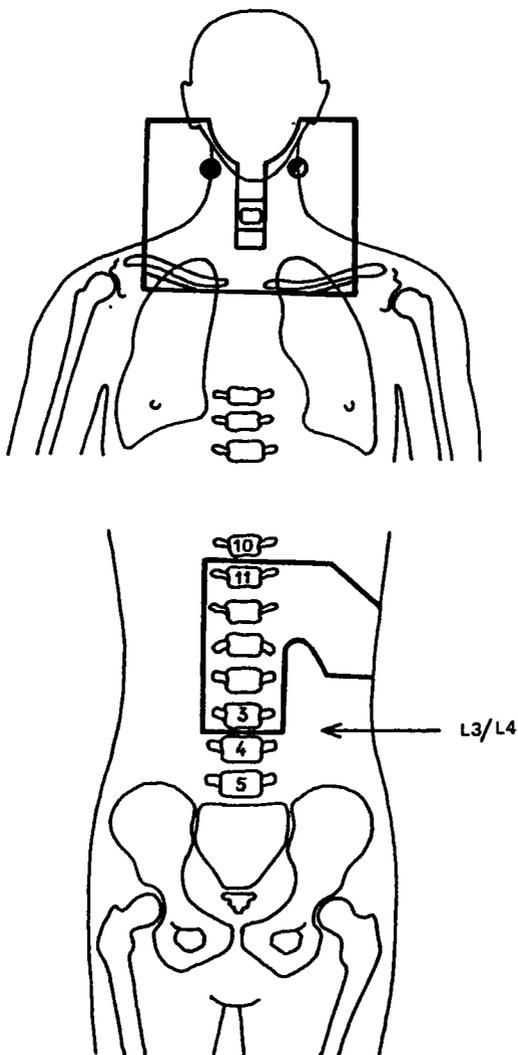
Les protocoles retenus devront aussi s'inspirer de considérations économiques : pour un adulte de 1,60 m² de surface corporelle, un cycle de chimiothérapie MOPP, CIVPP et ABVD coûtaient en France, selon les indications du Dictionnaire Vidal en 1988, respectivement 388, 447, et 2199 FF (l'addition de 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.

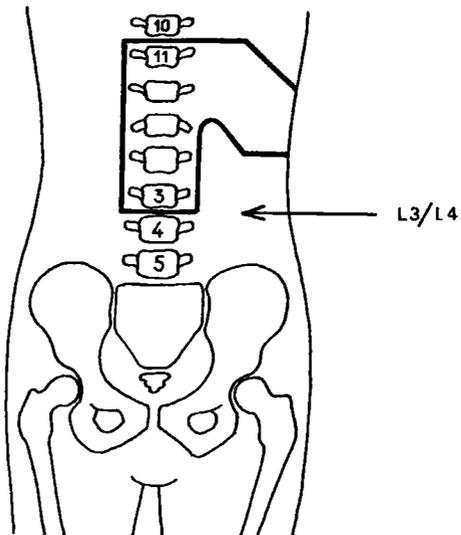
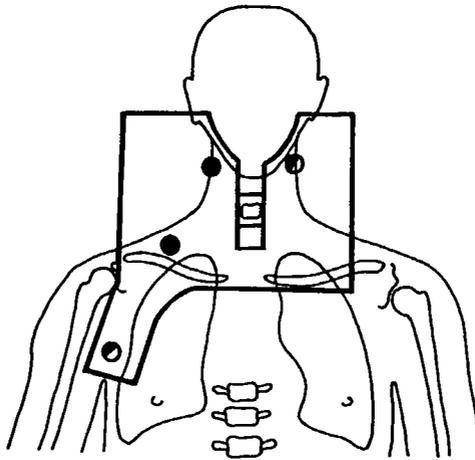
Dans les pays en voie de développement, les patients ont souvent un état général déficient, une anémie à la fois inflammatoire et carencielle, une hypoprotidémie qui expliquent le nombre élevé de décès en induction avec des protocoles comme le MOPP (Colonna 1986). L'association ChIVPP semble mieux tolérée 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.

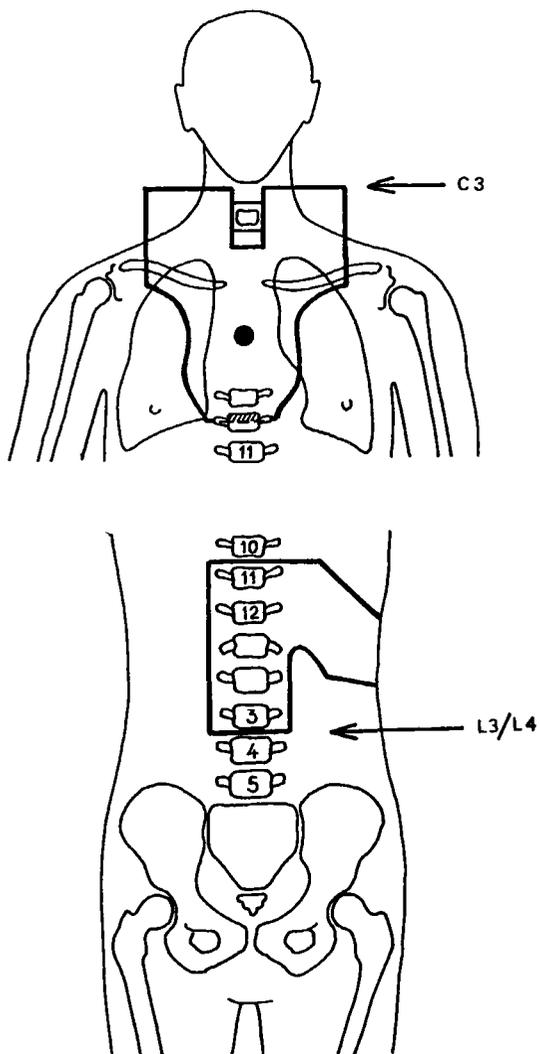
– **Figure 2A :** (○ : zone ganglionnaire atteinte, ● : zone ganglionnaire atteinte ou non atteinte)



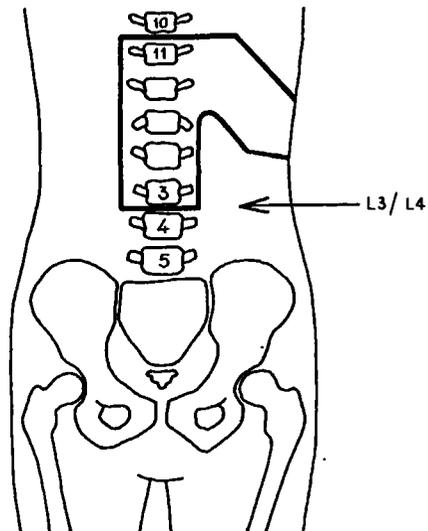
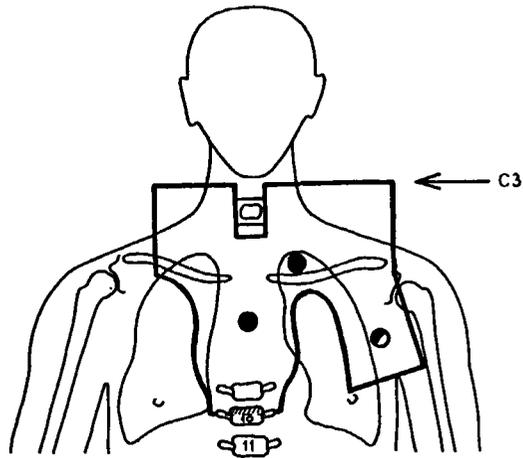
– Figure 2B : (○ : zone ganglionnaire atteinte, ● : zone ganglionnaire atteinte ou non atteinte)



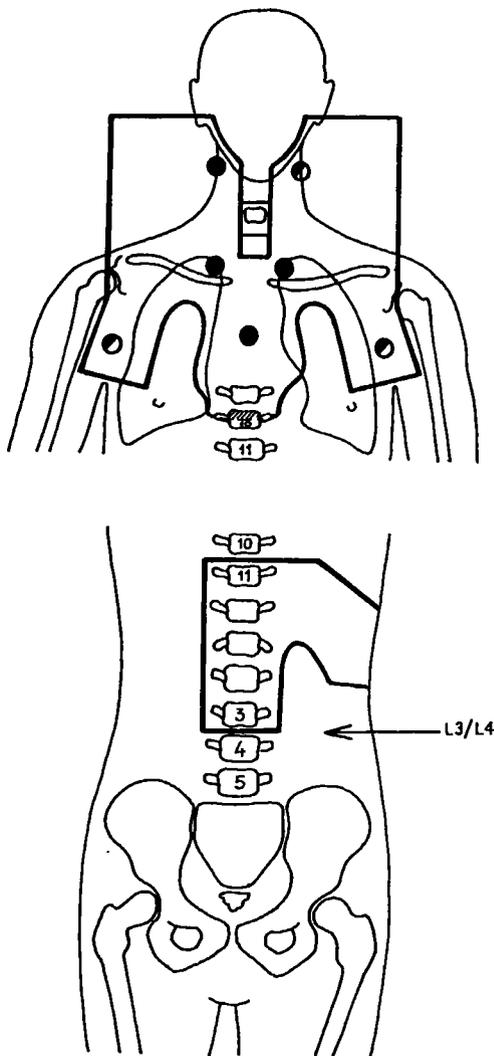
- Figure 2C :



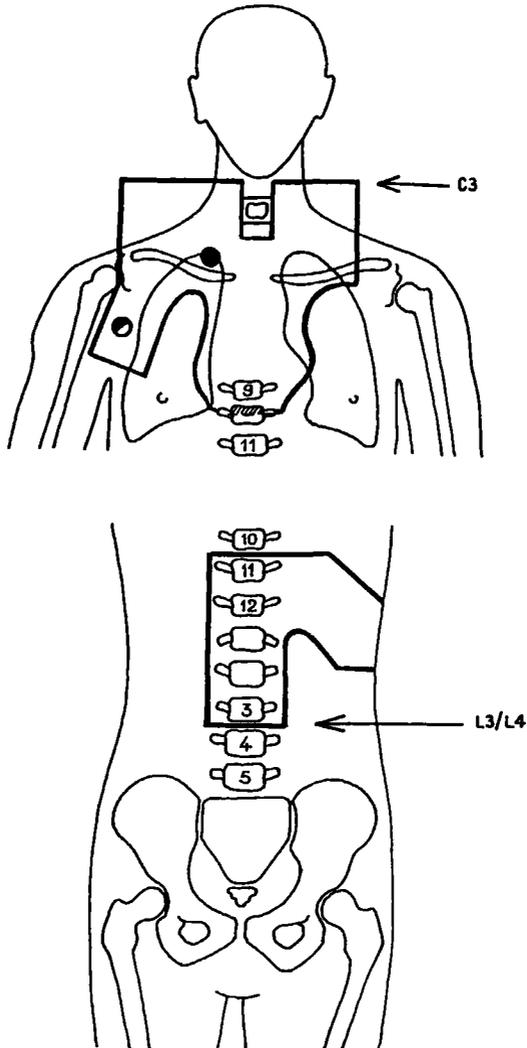
– Figure 2D : (○ : zone ganglionnaire atteinte, ● : zone ganglionnaire atteinte ou non atteinte)



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



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



- Figure 2G :

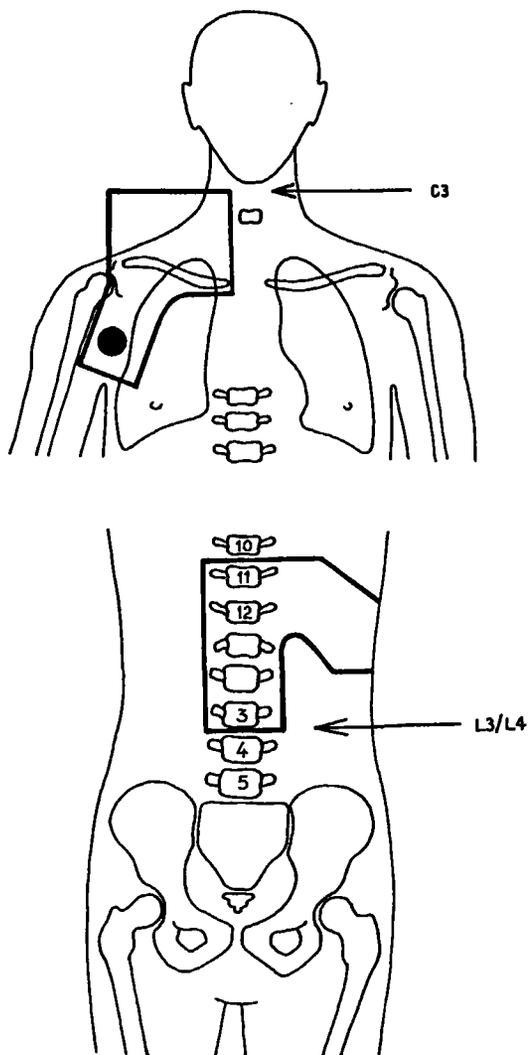
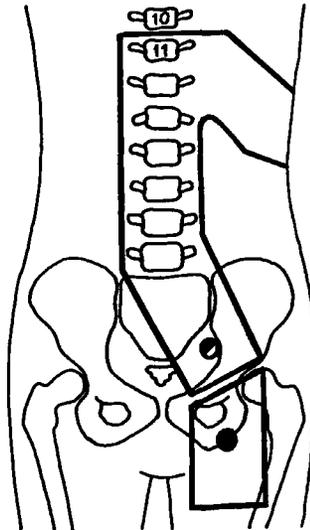
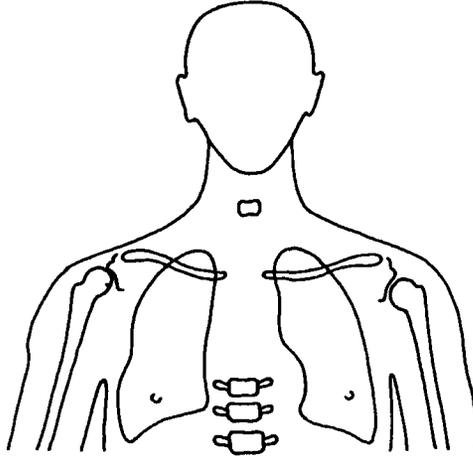
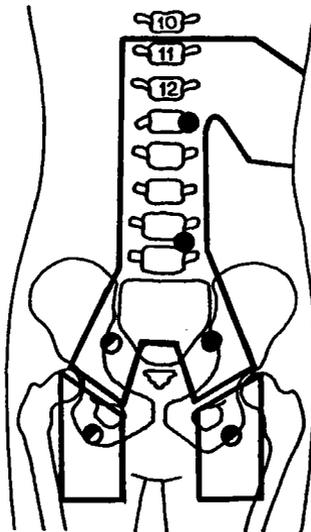
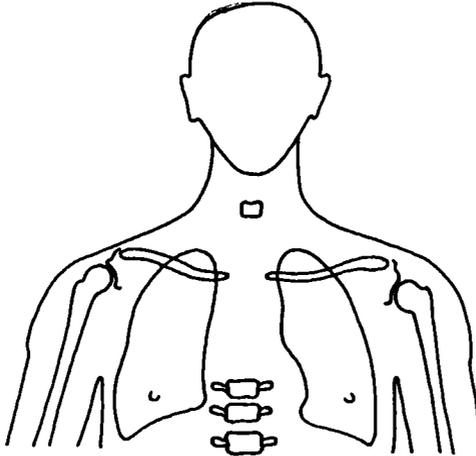


Figure 3 (A à C) : champs d'irradiation des stades cliniques I et II sous-diaphragmatiques. Les stades cliniques IV de même extension ganglionnaire sont irradiés de la même façon.

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



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



- Figure 3C :

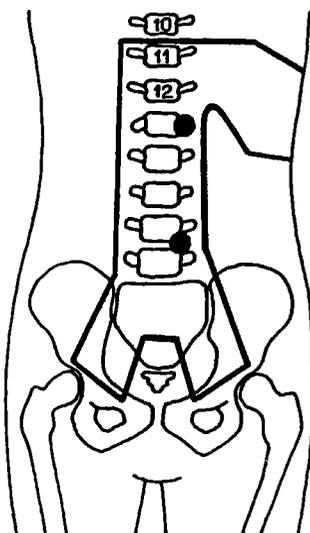
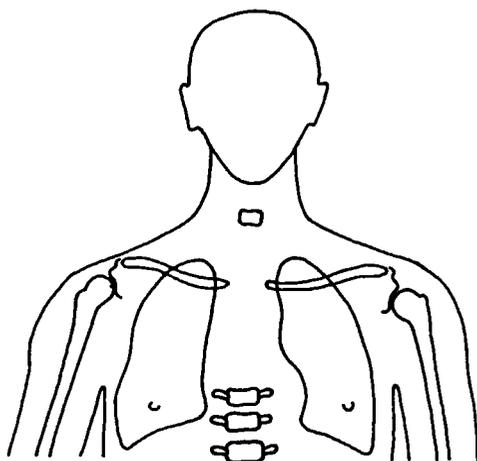
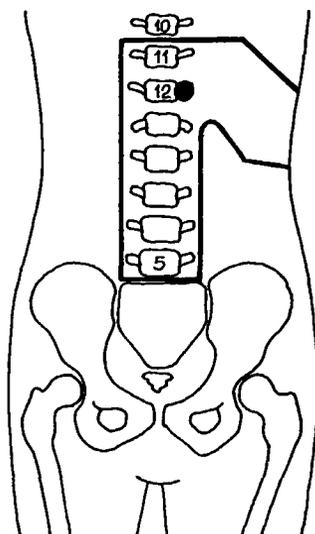
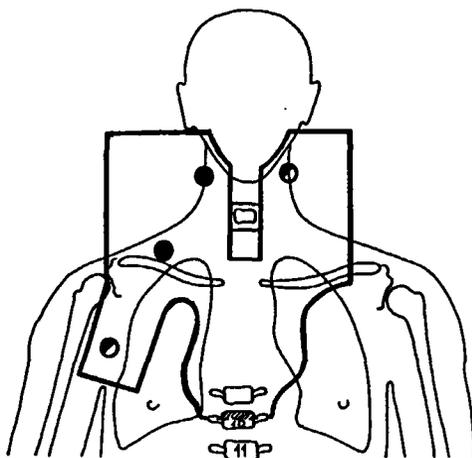
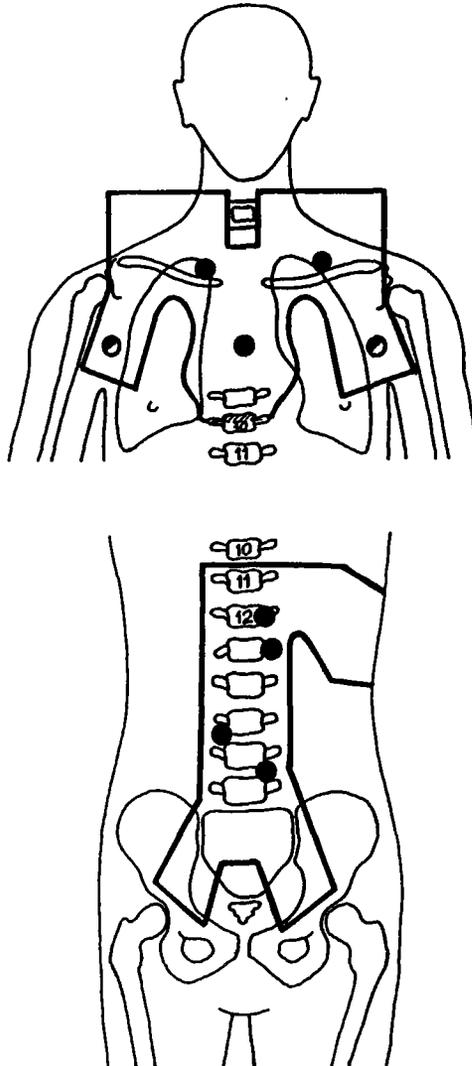


Figure 4 (A à C) : champs d'irradiation des stades cliniques III. Les stades cliniques IV de même extension ganglionnaire sont irradiés de la même façon.

– **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)

