

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH  
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE



Année 2011

Thèse N° 159/11

**PLACE DE LA RADIOTHERAPIE DANS  
LE LYMPHOME DE HODGKIN DE L'ADULTE**  
*(A propos de 169 cas)*

**THESE**

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30/12/2011

**PAR**

Mlle. ZERHOUNI SANAE  
Née le 10 Mars 1984 à Meknès

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

**MOTS-CLES :**

Lymphome de Hodgkin - Radiothérapie - Adulte

**JURY**

Mme. NEZHA TAWFIQ.....	}	PRESIDENTE
Professeur de Radiothérapie.....		
Mme. NADIA BENCHAKROUN .....	}	RAPPORTEUR
Professeur de Radiothérapie.....		
M. OMAR EL MESBAHI.....	}	JUGES
Professeur d'Oncologie Médicale.....		
Mme. AFAF AMARTI .....		
Professeur d'Anatomie-Pathologique .....		

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم

بِسْمِ اللَّهِ  
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سورة البقرة: الآية: 31



*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... ✍*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour,*

*le respect, la reconnaissance... ✍*

*Aussi, c'est tout simplement que... ✍*



*Je dédie cette thèse...*

*A MES CHERS PARENTS*

*Parce qu'il est impossible de trouver les mots qui peuvent exprimer mon amour, et ma reconnaissance pour vous.*

*Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'avez offert depuis ma naissance, de tous les sacrifices que vous vous êtes imposés pour assurer mon éducation et mon bien être, de votre tolérance, et de votre bonté exceptionnelle.*

*J'espère toujours être à la hauteur de ce que vous attendez de moi, et ne jamais vous décevoir.*

*Je pris DIEU le tout puissant vous donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse un jour vous rendre ne serait-ce qu'un peu de ce que vous avez fait pour moi.*

*Je vous aime...*

---

## *A MON TRÈS CHER PAPA*

*A* qui je dois tout et pour qui aucune dédicace ne saurait exprimer mon profond amour, ma gratitude, ni mon infinie reconnaissance pour l'ampleur des sacrifices et des souffrances qu'il a endurée pour pouvoir m'éduquer, pour me voir heureuse.

*A* travers cette dédicace je te remercie d'être toujours à mes côtés pour me soutenir, m'encourager.

*Je* te remercie de m'avoir aidé à achever ce travail.

*Tu* as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme.

*Tu* m'as appris le sens du travail, de l'honnêteté et de la responsabilité.

*Je* souhaite que cette thèse t'apporte la joie de voir aboutir tes espoirs et j'espère ne jamais te décevoir.

*Puisse DIEU* te garder et te procurer santé et longue vie.

*Je t'aime Papa*

*Que DIEU* te protège...

---

*A MA TRÈS CHÈRE MAMAN*

*Lumière de ma vie, ma raison d'être, mon passé, mon présent et mon avenir.*

*A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans.*

*Aucun* hommage ne saura transmettre à sa juste valeur l'amour, le dévouement et le respect que je porte pour toi.

*Tu* as toujours veillé sur moi, tu t'es tant sacrifiée pour moi et tes sacrifices pour mon bien être étaient sans limites.

*Tu* n'as pas cessé de me soutenir et de m'encourager, ton amour, ta générosité exemplaire et ta présence constante ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

*Tes* prières ont été pour moi un grand soutien tout au long de mes études.

*J'espère* que tu trouveras dans ce modeste travail un témoignage de ma gratitude, ma profonde affection et mon profond respect.

*Puisse* DIEU tout puissant te protéger du mal, te procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse te rendre un minimum de ce que je te dois.

*Je t'adore Mama*

*Que DIEU te garde....*

---

*A MA TRÈS CHÈRE SOEUR MAJDA ET SON  
MARI REDA ET MA PETITE NIECE ZINEB*

*Que ce travail soit le témoignage de ma profonde tendresse et de l'amour que je vous porte, avec tous mes vœux de santé, prospérité et bonheur.*

*Que Dieu vous garde et vous prête longue vie, vous épargne toutes les peines et vous comble de bonheur, de joie et de réussite.*

*Je vous souhaite une longue vie pleine de joie.*

*J'implore Dieu qu'il vous apporte bonheur et vous aide à réaliser tous vos vœux.*

*A MON TRÈS CHER FRÈRE OTHMANE*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon amour tout en te remerciant pour ta gentillesse et l'encouragement dont tu fais preuve à mon égard.*

*Ta joie de vivre, ta générosité, ton ouverture d'esprit & ton perfectionnisme font de toi un ange sur cette terre.*

*Puisse DIEU t'épargner toutes les peines et te combler de tout le bonheur du monde, de joie et de réussite.*

---

*A MES TRÈS CHÈRES TANTES FATIMA, SOUAD ET LATIFA*

*Toujours avec moi, rien ne saurait traduire le fond de mes sentiments envers vous.*

*Je vous dédie ce travail afin de vous témoigner toute ma reconnaissance de m'avoir autant aimé et d'avoir apporté au cours de mon existence tout ce dont j'avais besoin.*

*En témoignage de mon profond respect je vous dédie ce modeste travail qui est aussi le vôtre.*

*A MES TRÈS CHÈRES AMIES  
LOUBNA QASSIMI & ZINEB LAGLYAL*

*Vous êtes mes sœurs et des amies irremplaçables.*

*Toujours vous étiez à mes côtés, pour le meilleur et pour le pire & rien ne saurait traduire le fond de mes sentiments envers vous.*

*Merci pour votre grand cœur, pour votre soutien, pour votre bonté.*

*Je vous remercie d'être dans ma vie.*

*Mon souhait le plus cher est de vous voir exceller dans votre vie professionnelle ainsi que votre vie personnelle.*

*Que le Seigneur nous garde unies pour toujours.*

*Je vous aime*

---



*AUX FAMILLES ZIOUD ET ZNAIDI*

*A TOUS CEUX QUI ME SONT CHERS ET QUE J'AI OMIS  
DE CITER*

*A TOUS CEUX QUI ONT CONTRIBUÉ DE PRES OU DE LOIN  
A L'ÉLABORATION DE CE TRAVAIL*

---

---

# REMERCIEMENTS

*A NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENTE DE THÈSE  
MADAME LE PROFESSEUR N. TAWFIQ*

*Professeur de l'Enseignement Supérieur de Radiothérapie  
CHU IBN Rochd de Casablanca*

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un grand privilège en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Votre culture, votre compétence professionnelle incontestable ainsi que vos qualités humaines vous valent l'admiration et le respect de tous.*

*Vous serez pour nous l'exemple de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.*

*Nous vous prions, chère Maître, d'accepter dans ce travail le témoignage de notre haute considération, de notre profonde reconnaissance et de notre sincère respect.*

---

*A NOTRE MAÎTRE ET RAPPORTEUR DE THÈSE  
MADAME LE PROFESSEUR N. BENCHAKROUN*

*Professeur Agrégée de Radiothérapie  
CHU Ibn Rochd de Casablanca*

*Nous tenons à vous exprimer toute notre reconnaissance pour l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger notre travail.*

*Vous nous avez consacré votre temps précieux.*

*Vos conseils et vos orientations nous ont été très précieux, nous espérons être digne de votre confiance.*

*Que votre compétence, votre sérieux, votre rigueur au travail, votre sens critique et vos nobles qualités humaines soient pour nous le meilleur exemple à suivre.*

*Veillez trouver ici, chère Maître, l'expression de nos vifs remerciements et de notre estime.*

---

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE  
MONSIEUR LE PROFESSEUR O. ELMESBAHI*

*Professeur Agrégé d'Oncologie Médicale  
CHU Hassan II - Fès*

*Nous vous remercions sincèrement de l'honneur que vous nous faites en  
siégeant dans notre jury.*

*Nous sommes très reconnaissant de la spontanéité avec laquelle vous avez  
accepté de juger notre travail.*

*Veillez croire, cher Maître, à l'expression de notre profond respect et de notre  
haute considération.*

---

*A NOTRE MAÎTRE ET JUGE DE THÈSE  
MADAME LE PROFESSEUR A. AMARTI*

*Professeur Agrégé d'Anatomie Pathologique  
CHU Hassan II Fès*

*Nous sommes infiniment sensible à l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre travail.*

*Vous avez fait preuve d'une grande disponibilité et d'une grande gentillesse.*

*Veillez trouver, chère Maître, dans ce modeste travail, l'expression de notre sincère gratitude.*

---

*A MADAME LE PROFESSEUR Z. BOUCHBIKA*

*Professeur Assistant au Service de Radiothérapie*

*CHU Ibn Rochd de Casablanca*

*Nous ne saurions vous remercier pour votre précieuse aide, votre grande disponibilité et les conseils que vous avez prodigués.*

*Votre accueil amical et vos précieuses recommandations ont été pour nous d'un grand soutien.*

*Qu'il nous soit permis de vous témoigner notre gratitude et nos vifs remerciements pour tout le temps que vous nous avez accordé.*

---

*A MADAME LE DOCTEUR S. SABRI*

*Résidente au Service d'Oncologie*

*CHU Ibn Rochd de Casablanca*

*Nos sincères remerciements pour votre aide et votre soutien dont vous nous avez entouré pendant toute la période d'élaboration de ce travail.*

*Veillez trouver ici le témoignage de notre gratitude et nos vifs remerciements.*

*A MONSIEUR LE DOCTEUR M. MOUKHLISSI*

*Résident au Service d'Oncologie*

*CHU Ibn Rochd de Casablanca*

*Nous tenons à vous remercier de votre aide à l'élaboration de ce travail aussi pour votre gentillesse.*

---



---

**PLAN**

---

## PLAN

	<i>Page</i>
INTRODUCTION.....	1
MALADIES ET METHODES .....	4
RESULTATS .....	7
I-ETUDE CLINIQUE.....	8
A- CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUES.....	8
1 – Fréquence .....	8
2- Age .....	9
3- Sexe .....	9
4- Répartition géographique .....	10
B- CARACTERISTIQUES CLINIQUES .....	10
1 – Délai de consultation .....	10
2- Circonstances de découverte.....	11
3- Examen clinique .....	12
C- DIAGNOSTIC POSITIF .....	14
1 – Moyens diagnostiques .....	14
2- Etudes anatomo-pathologique.....	15
D- BILAN D’EXTENSION .....	17
1 – Radiographie thoracique .....	17
2- Tomodensitométrie thoracique .....	18
3- Echographie abdominale .....	19

---

4- Tomodensitométrie abdomino-pelvienne .....	20
5- Biopsie ostéo-médullaire .....	21
6- Biologie .....	21
7- Autres examens .....	22
E- Classification .....	22
<b>II- TRAITEMENT .....</b>	<b>26</b>
A- CHIMIOTHERAPIE .....	27
1- Protocoles .....	27
2- Résultats .....	28
B- RADIOTHERAPIE.....	29
1- Délai de prise en charge en radiothérapie.....	29
2- Techniques d'irradiation .....	29
<b>III-RESULTATS THERAPEUTIQUES DE LA RTH .....</b>	<b>31</b>
A- RESULTATS A COURT TERME .....	31
1- Rémission complète.....	31
2- Rémission partielle .....	31
3- Echec thérapeutique .....	31
4- Décès précoce .....	32
B- RESULTATS A MOYEN ET A LONG TERME .....	32
1- Rémission complète maintenue.....	32
2- Rechute .....	32
3- Décès .....	36
4- PDV .....	37
C- RESULTATS THERAPEUTIQUES SELON LES FACTEURS PRONOSTIQUES GENERAUX.....	37

---

---

1- Sexe .....	37
2- Age .....	39
3- Type histologique .....	40
4- Les stades d'ANN ARBOR .....	41
5- Les sous classes A ou B.....	42
6- Les sous classes a ou b.....	43
<b>IV- COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES.....</b>	<b>44</b>
A- INCIDENTS.....	44
1- Réactions générales .....	44
2- Réactions loco-régionales.....	45
B- COMPLICATIONS TARDIVES .....	45
C- SEQUELLES THERAPEUTIQUES .....	46
<b>V- SURVIE.....</b>	<b>46</b>
A- SURVIE GLOBALE.....	46
B- SURVIE SELON LES FACTEURS PRONOSTIQUES .....	48
1- Sexe .....	48
2- Age .....	49
3- Type histologique .....	50
4- Stades d'ANN ARBOR .....	51
5- Sous classes A et B .....	52
6- Atteinte bulky.....	53
7- Délai entre la dernière cure de chimiothérapie et la radiothérapie .....	54

---

---

<b>DISCUSSION .....</b>	<b>55</b>
<b>I- HISTORIQUE .....</b>	<b>56</b>
<b>II- RADIOTHERAPIE DU LYMPHOME DE HODGKIN .....</b>	<b>60</b>
<b>A- RADIOTHERAPIE CONVENTIONNELLE .....</b>	<b>60</b>
1 – Techniques d’irradiation .....	60
a– Préparation du malade .....	60
b– Rayonnement utilisé .....	61
c– Position du malade .....	62
d– Volumes cibles .....	62
e– Organes critiques .....	63
f– Description des faisceaux .....	64
2– Dose–étalement–fractionnement.....	67
3– Dosimétrie.....	68
4– Contrôle de qualité .....	68
<b>B- RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE .....</b>	<b>69</b>
1 – Généralités .....	69
2 – Plan de traitement .....	70
a– Acquisition des données anatomiques.....	70
b– Traitement des images.....	77
c– Définition des volumes à irradier.....	77
d– Définition des organes à risque.....	80
e– Définitions des faisceaux .....	82
f– Dosimétrie.....	86
g– Vérification du plan du traitement.....	88

---

<b>III- COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES .....</b>	<b>91</b>
A- COMPLICATIONS NON MALIGNES .....	91
B- CANCES SECONDAIRES.....	107
<b>IV- INDICATIONS THERAPEUTIQUES .....</b>	<b>116</b>
A- LH de stade localisé à pronostic favorable.....	116
B- LH de stade localisé à pronostic défavorable .....	119
C- LH de stade avancé.....	22
<b>V- RESULTATS THERAPEUTIQUES .....</b>	<b>125</b>
A- Rémission complète.....	125
B- Echec thérapeutique .....	126
C- Rechute.....	127
D- Décès.....	132
<b>VI- PERSPECTIVE : TECHNIQUES EN DEVELOPPEMENT ET EN EVOLUTION</b>	<b>133</b>
1- Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité .	133
2- La radiothérapie assistée par l'image .....	144
3- La tomothérapie .....	146
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>147</b>
<b>RESUMES.....</b>	<b>149</b>
<b>ANNEXES</b>	
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	

---

---

## LISTE DES ABREVIATIONS

<b>ADP</b>	: Adénopathie.
<b>AEG</b>	: Altération de l'état général
<b>BOM</b>	: Biopsie ostéo-médullaire.
<b>CM</b>	: Cellularité mixte.
<b>CTH</b>	: Chimiothérapie.
<b>DL</b>	: Déplétion lymphocytaire.
<b>EF</b>	: Extended field (irradiation étendue).
<b>EM</b>	: Elargissement médiastinal.
<b>EORTC</b>	: l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer.
<b>GALB</b>	: Groupe B du cancer et des leucémies.
<b>GELA</b>	: Groupe d'étude des lymphomes de l'adulte.
<b>GHSG</b>	: Le groupe allemand d'étude de Hodgkin.
<b>Gy</b>	: Gray.
<b>HPM</b>	: Hépatomégalie.
<b>IDR</b>	: intradermo réaction.
<b>IF</b>	: Involved field : Irradiation localisée aux sites initialement atteints.
<b>IIL</b>	: Le groupe italien des lymphomes.
<b>ILT</b>	: Irradiation lymphoïde totale.
<b>ILST</b>	: Irradiation lymphoïde subtotale.
<b>IMRT</b>	: Radiothérapie avec modulation d'intensité.
<b>KV</b>	: kilo volt.
<b>LDH</b>	: Lactate déshydrogénase.
<b>LH</b>	: Lymphome de Hodgkin.
<b>LNH</b>	: Lymphome non Hodgkinien.
<b>M/T</b>	: Médiastin/thorax.

---

<b>MV</b>	: Méga volt.
<b>Nb</b>	: Nombre.
<b>NFS</b>	: Numération formule sanguine.
<b>NP</b>	: Non précisé.
<b>NS</b>	: Différence statistiquement non significative.
<b>PAL</b>	: Phosphatases alcalines.
<b>PDV</b>	: Perdue de vue.
<b>PL</b>	: A prédominance lymphocytaire.
<b>Pq</b>	: Plaquette.
<b>RC</b>	: Rémission complète.
<b>RCM</b>	: Rémission complète maintenue.
<b>RP</b>	: Rémission partielle.
<b>RTC</b>	: Radiothérapie conformationnelle.
<b>RTH</b>	: Radiothérapie.
<b>SEG</b>	: Le groupe sud est du cancer.
<b>SG</b>	: Survie globale.
<b>SPM</b>	: Splénomégalie.
<b>SSE</b>	: Survie sans échec.
<b>SSEv</b>	: Survie sans évènement.
<b>SSM</b>	: Survie sans maladie.
<b>SSP</b>	: Survie sans progression.
<b>SSR</b>	: Survie sans rechute.
<b>SN</b>	: Scléro-nodulaire.
<b>SWOG</b>	: Groupe Sud-ouest d'oncologie.
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie.
<b>TEP-FDG</b>	: Tomographie par émission de positons au Fluodésoxyglucose.
<b>TIF</b>	: Territoires initialement envahis.
<b>VS</b>	: Vitesse de sédimentation.



---

# INTRODUCTION

Le lymphome de Hodgkin (LH) est une hémopathie maligne caractérisée par la présence de cellules de Reed–Sternberg, dont l’origine lymphoïde est démontrée, mais dont la cause reste inconnue. Elle touche plus fréquemment l’adulte jeune. Son diagnostic est histopathologique.

Le taux de guérison a grandement augmenté ces dernières décennies. On estime que 80 % des LH sont curables grâce à leur sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie.

La place de la radiothérapie dans la prise en charge des lymphomes de Hodgkin a évolué avec le temps, et reste aujourd’hui encore une des pierres angulaires du traitement. Elle s’intègre désormais dans le cadre de traitements associant chimiothérapie (s) puis irradiation pour les lymphomes de Hodgkin localisés, et reste une alternative thérapeutique dans toutes les situations (de rechute et/ou de maladie d’emblée disséminée) où se pose la problématique d’accroître le taux de contrôle tumoral locorégional.

Malgré l’apport indéniable de la radiothérapie dans le contrôle de la maladie, les effets secondaires tardifs des traitements ne sont pas négligeables.

Actuellement, grâce aux progrès techniques de la RTH et l’utilisation de nouveaux protocoles de CTH, les volumes irradiés sont devenus de plus en plus limités, et les doses délivrées de plus en plus faibles, permettant ainsi d’obtenir d’excellents taux de guérison tout en minimisant les complications et les séquelles.

Le but de notre travail est d'évaluer l'apport de la radiothérapie dans le traitement du lymphome Hodgkinien (LH) de l'adulte, à travers une étude rétrospective portant sur 169 malades et à la lumière des données de la littérature.

---

# **MALADES & METHODES**

➤ **Période :**

C'est une étude rétrospective, étalée sur une période de 7 ans entre Janvier 2000 et Décembre 2007, réalisée au centre d'oncologie Ibn Rochd, en collaboration avec le service d'Hématologie.

➤ **Critères d'inclusion :**

Nous avons retenus tous les cas de LH histologiquement prouvé, quelque soit le stade clinique et dont l'âge était au diagnostic  $\geq 18$  ans, ayant bénéficié d'une radiothérapie au cours de leur traitement.

➤ **Fiche d'exploitation : (Annexe VIII)**

Nous avons établi une fiche d'exploitation en se basant sur les données de la littérature pour recueillir le maximum de données épidémiocliniques, histologiques, thérapeutiques et pronostiques.

La classification utilisée est celle d'ANN ARBOR (1971) avec modifications de Costwolds (1989).

Pour les groupes pronostiques, nous avons utilisé les facteurs pronostiques déterminés par l'EORTC :

- Age.
- Sexe.
- Type histologique.
- Stade clinique.
- Signes généraux.
- Bulky périphérique (masse ganglionnaire  $\geq 7$  cm).
- Rapport M/T (médiastin Bulky si  $M/T > 0.35$ ).
- VS.

Nous allons décrire dans un premier temps, les caractéristiques générales de tous les malades. Dans un second temps, nous allons présenter les moyens thérapeutiques.

L'étude des résultats thérapeutiques comportera une étape d'analyse des résultats thérapeutiques à court, à moyen et à long terme.

L'étude statistique a fait appel au test de  $\chi^2$  pour les variables qualitatives. La survie a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison des courbes de survie a fait appel au test de Log Rank. L'intervalle de confiance a été fixé à 95%.

---

# RESULTATS

## I- ETUDE CLINIQUE :

### A- CARACTERISTIQUES EPIDEMIOLOGIQUE :

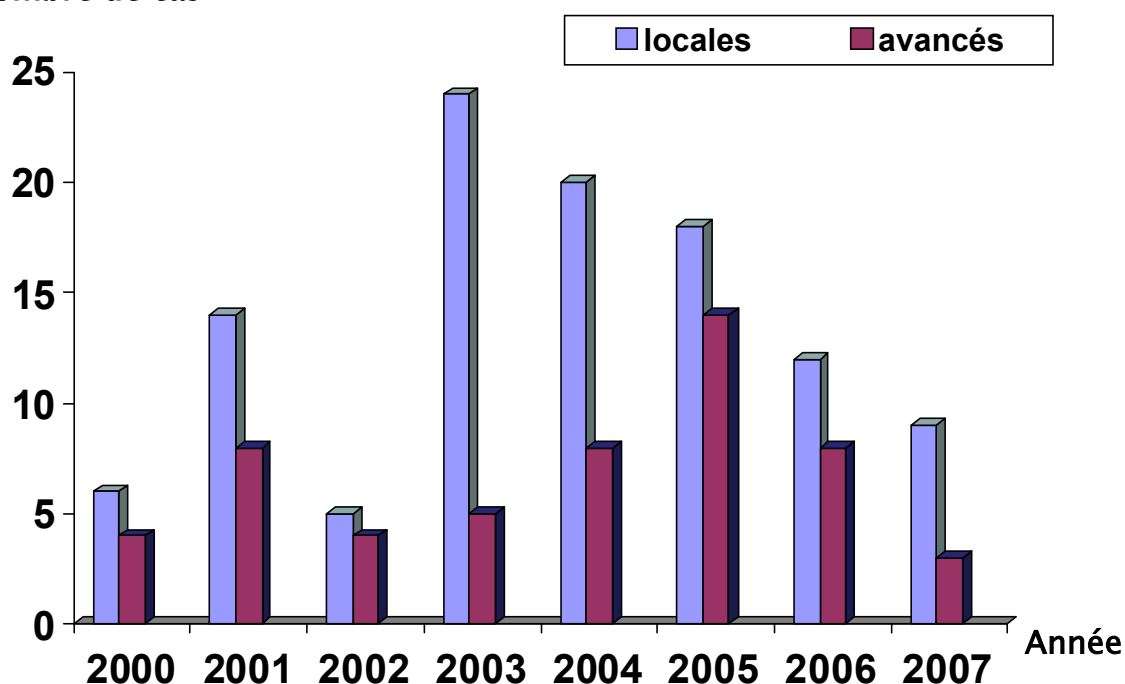
#### 1- Fréquence :

Au cours de cette période, nous avons recensé 169 cas de LH.

La fréquence annuelle des cas a varié entre 17 et 32 cas/an, avec une moyenne de 19 cas / an.

Dans cette étude, les stades localisés ont été majoritaires (67% des cas) soit 114 cas, tandis que les stades avancés n'ont représenté que 33% soit 55 cas.

Nombre de cas



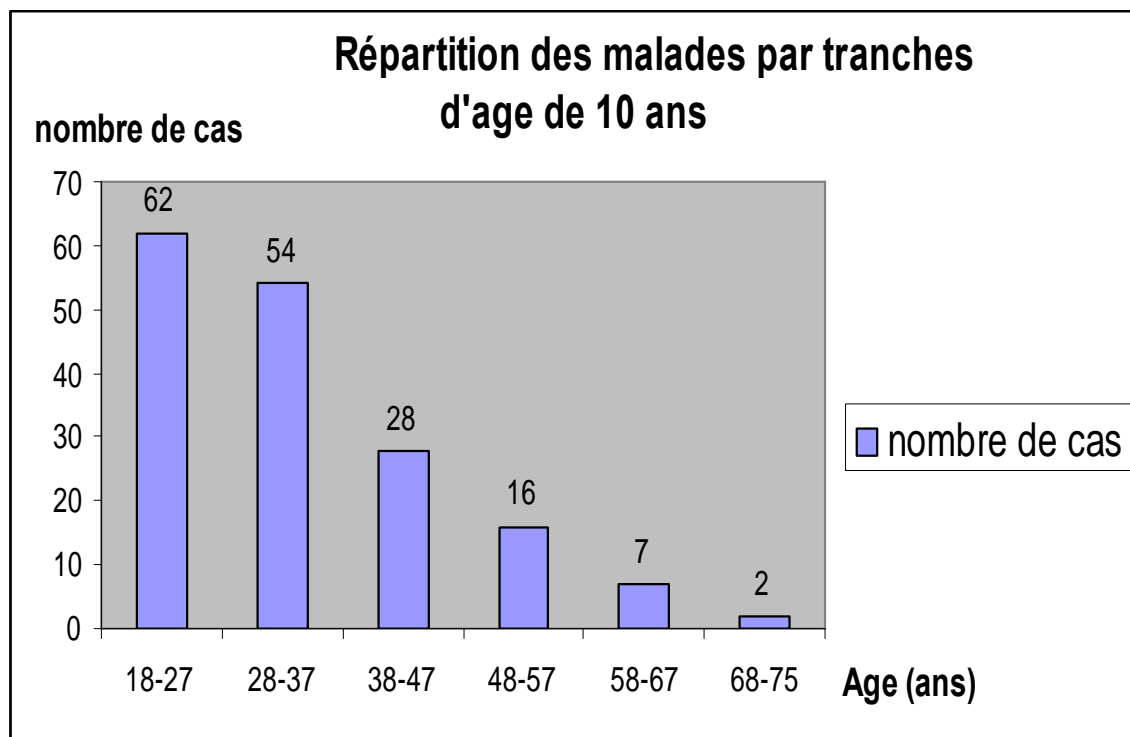


**2- Age :**

La moyenne d'âge a été de 34 ans avec des extrêmes entre 18 et 75 ans.

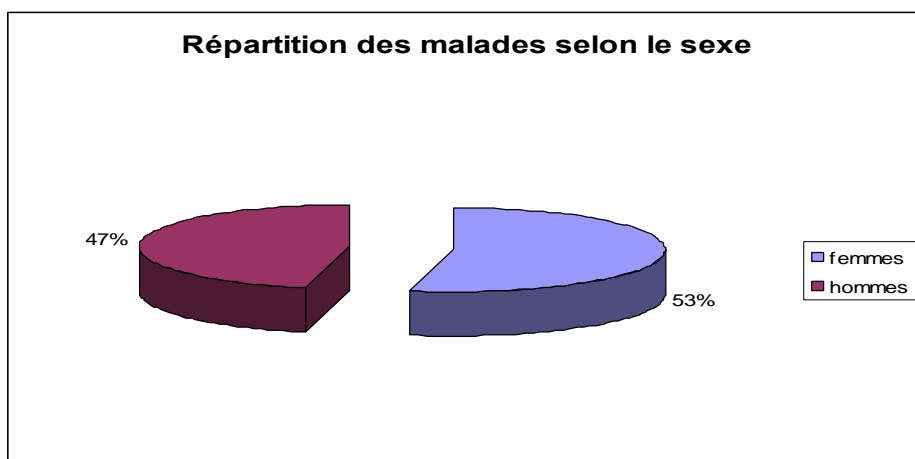
La répartition par tranche d'âge de 10 ans a montré l'existence d'un maximum de malades dans la tranche d'âge comprise entre 18 et 37 ans, soit 69% avec un pic entre 18 et 27 ans.

En ce qui concerne les patients âgés de plus de 57 ans, ils n'ont présenté que 15%.



**3- Sexe :**

La répartition des malades selon le sexe n'a pas montré la prédominance d'un sexe par rapport à un autre avec un sex ratio de 1.1 (F/M).



#### 4- Répartition géographique :

La répartition géographique des malades selon leur lieu de résidence a noté l'existence d'un maximum de malades résident dans la région de casa (29%), 14.2% résident au sud et le reste est réparti entre les différentes régions du Maroc.

### B- CARACTERISTIQUES CLINIQUES :

#### 1- Délai de consultation :

Il a été précisé chez 114 patients. La durée moyenne a été de 12 mois avec des extrêmes de 1 et 48 mois. Seuls 25% des patients ont consulté dans un délai inférieur à 6 mois d'évolution (tableau I).

**Tableau I : Délai de consultation.**

Délai de consultation	Nombre de cas	%
< 6 mois	29	25.4
6 à 12 mois	33	29
≥ 12 mois	82	72
Non précisé	25	14.8

**2- Circonstances de découverte :**

Les adénopathies périphériques (ADP) ont constitué le maître symptôme, retrouvées chez 154 patients (91%), elles ont été isolées dans 78 cas (50.6%) et associées à d'autres symptômes dans 76 cas (49.4%).

Les signes respiratoires (toux, dyspnée, douleurs thoraciques et expectorations hémoptoïques) ont été identifiés chez 10 malades, les signes digestifs (douleurs abdominales, constipation et vomissement) ont été présents chez 2 malades et les signes neurologiques chez un seul malade.

Les signes généraux faits de fièvre, prurit, sueurs nocturnes et amaigrissement ont été révélateurs de la maladie dans 3 cas (1.8%) (Tableau II).

**Tableau II : Motifs de consultation.**

Signes révélateurs	Nombre	%
<b>ADP</b>	<b>154</b>	<b>91</b>
• Isolées	78	
• Associée aux signes généraux	60	
• Associée aux signes respiratoires	8	
• Associée à une masse tumorale (sus sternale, inguinale)	6	
• Associée à une hypertrophie amygdalienne	1	
• Associée aux signes neurologiques	1	
<b>Signes respiratoires</b>	<b>10</b>	<b>6</b>
<b>Signes digestifs</b>	<b>2</b>	<b>1.2</b>
<b>Signes généraux</b>	<b>3</b>	<b>1.8</b>
<b>Total</b>	<b>169</b>	<b>100</b>

ADP = adénopathies

**3- Examen clinique :**

L'examen clinique pratiqué dans tous les cas a révélé les anomalies suivantes :

***a- Atteinte ganglionnaire :***

L'examen des aires ganglionnaires a noté la présence d'ADP dans 91% des cas. Le siège cervical a été le plus prédominant, présent dans 71% des cas (120 cas), alors que le siège inguinal n'a été présent que dans 17.7% des cas (30 cas). L'atteinte bulky a représenté 20.6% des cas soit 25 cas (tableau III).

**Tableau III : atteinte ganglionnaire périphérique.**

Siège	Nombre de cas	%
Cervical	120	71
Sus claviculaire	70	41.4
Axillaire	60	35.5
inguinal	30	17.7

***b- Atteinte extra ganglionnaire :***

L'atteinte pleuro pulmonaire a été retrouvée chez 14 patients, présentée essentiellement sous forme d'un épanchement pleuro pulmonaire ou d'un syndrome cave supérieur. L'hépatomégalie a été retrouvée chez 6 patients tandis que la splénomégalie chez 8 patients.

En dehors de ces anomalies, l'examen somatique a noté une atteinte neurologique, une hypertrophie amygdalienne et une exophtalmie chacun chez un seul patient (tableau IV).

**Tableau IV : L'atteinte extra ganglionnaire.**

Siège de l'atteinte	Nombre de cas	%
<b>Atteinte abdominale :</b>		
- HPM	6	3.5
- SPM	8	4.7
<b>Atteinte neurologique :</b>		
- paraparésie flasque amyotrophique	1	0.6
<b>Atteinte pleuro pulmonaire :</b>		
- Epanchement pleural	8	4.7
- Syndrome de condensation	1	0.6
- Syndrome cave supérieur	3	1.7
- Masse para-sternale/sus sternale	2	1.2
<b>Hypertrophie amygdalienne</b>	1	0.6
<b>Exophtalmie</b>	1	0.6

HPM : hépatomégalie

SPM : splénomégalie

***c- Les signes généraux :***

Les signes généraux ont été présents chez 88 patients (52%), faits de fièvre, amaigrissement, sueurs nocturnes et prurit (tableau V).

**Tableau V : Signes généraux.**

Signes généraux	Nombre de cas	%
Signes généraux présents :	88	52
- Fièvre	51	30
- Amaigrissement	72	42.6
- Sueurs nocturnes	48	28.4
- prurit	30	17.7
signes généraux absents	81	48

**C- DIAGNOSTIC POSITIF :**

**1- Moyens diagnostique :**

Dans notre série, le diagnostic de LH a été retenu essentiellement sur des prélèvements obtenus par :

- biopsie ganglionnaire chez 159
- laparotomie exploratrice dans 3 cas
- thoracotomie dans 3 cas

**Tableau VI : Moyens diagnostiques.**

Moyen diagnostic	Nombre de cas	%
<b>Biopsie ganglionnaire :</b>	<b>159</b>	<b>94</b>
- périphérique	157	98.7
- profonde médiastinale	2	1.3
Laparotomie exploratrice	3	1.7
Thoracotomie	3	1.7
Ponction biopsie thoracique	3	1.7
Biopsie osseuse	1	0.6
Non précisé	4	2.3

**2- Etude anatomo-pathologique :**

L'étude histologique du LH faite selon la classification de Lukes et Rye a montré la prédominance du type scléro-nodulaire (SN) ou type 2 (75.4% soit 117 cas), suivi du type 3 ou à cellularité mixte (34 cas soit 22%).

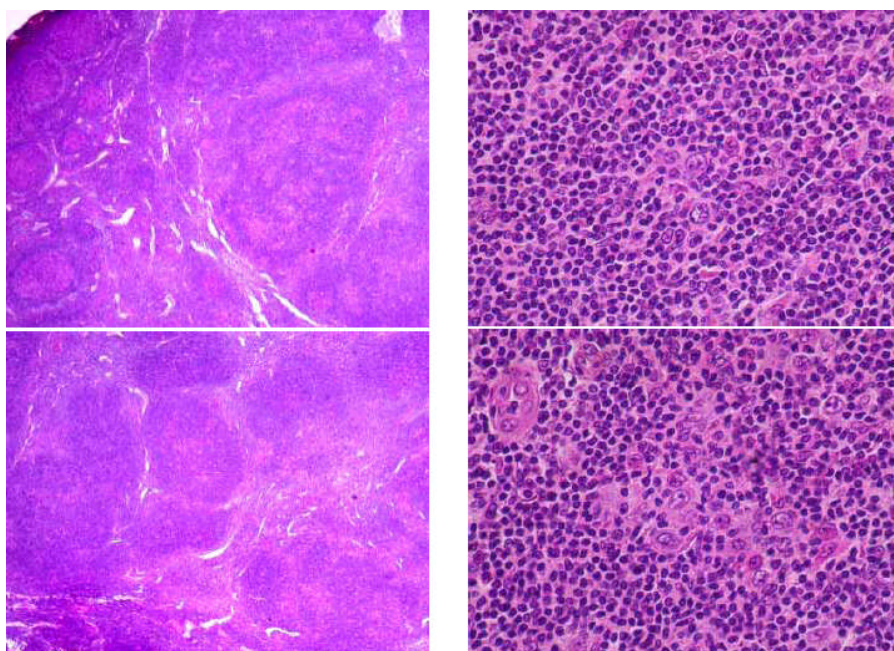
Le type papéme a été retrouvé dans 2 cas (Tableau VII).

Tableau VII : Type histologique.

Type histologique	Nombre de cas	%
Type 1 (PL)	2	1.3
Type 2 (SN)	117	75.4
Type 3 (CM)	34	22
Type 4 (DL)	-	-
Popéma	2	1.3
Non précisé	14	8.3
<b>Total</b>	<b>169</b>	<b>100</b>

CM : cellularité mixte

DL : déplétion lymphocytaire



LH Nodulaire à prédominance lymphocytaire.



**D- BILAN D'EXTENSION :**

Le bilan d'extension de la maladie a comporté un examen clinique complet et des examens complémentaires radiologiques et biologiques.

**1- Radiographie thoracique :**

Réalisée chez 142 patients, la radiographie thoracique a objectivé des anomalies dans 76 cas (53.5%) à type d'élargissement médiastinal dans 60 cas (79%) dont 39 cas étaient médiastin « bulky », associé à une atteinte parenchymateuse dans 4 cas (5.3%) et à une pleurésie dans 8 cas (10.5%). L'atteinte parenchymateuse isolée a été retrouvée dans un cas (1.3%) (Tableau VIII).

**Tableau VIII : Anomalies sur la radiographie thoracique.**

Anomalies	Nombre de cas	%
<b>Elargissement médiastinal :</b>	<b>60</b>	<b>79</b>
• Bulky	39	51.3
• Non bulky	21	27.7
<b>EM + pleurésie</b>	<b>8</b>	<b>10.5</b>
<b>EM + atteinte parenchymateuse</b>	<b>4</b>	<b>5.3</b>
<b>EM + pleurésie + atteinte parenchymateuse</b>	<b>1</b>	<b>1.3</b>
<b>Pleurésie isolée</b>	<b>2</b>	<b>2.6</b>
<b>Atteinte parenchymateuse isolée</b>	<b>1</b>	<b>1.3</b>
<b>Total</b>	<b>76</b>	<b>100</b>

EM : Elargissement médiastinal

## 2- Tomodensitométrie (TDM) thoracique :

Pratiquée chez 155 patients (91.7%), elle a été pathologique dans 98 cas (63.2).

Les adénopathies médiastinales ont constitué l'anomalie la plus fréquente, elles étaient isolées dans 68 cas (43.8), associées à une atteinte pleurale sous forme de pleurésie dans 10 cas, à une atteinte pulmonaire dans 9 cas et à une atteinte cardiaque sous forme de cardiomégalie et d'épanchement péricardique dans 2 cas (tableau IX).

**Tableau IX : Anomalies sur la TDM thoracique.**

Anomalies	Nombre de cas	%
ADP médiastinales	68	69.4
ADP médiastinales + pleurésie	10	10.2
ADP médiastinales + atteinte pulmonaire	9	9.2
ADP médiastinales + atteinte vertébrale	3	3.1
ADP médiastinales + pleurésie + atteinte cardiaque	3	3.1
ADP médiastinales + atteinte cardiaque	2	2
ADP médiastinales + pleurésie + atteinte pulmonaire	2	2
Pleurésie isolée	1	1
<b>Total</b>	<b>98</b>	<b>100</b>

ADP : Adénopathie

### 3- Echographie abdominale :

L'échographie abdominale réalisée chez 145 cas a été pathologique chez 38 cas (26%).

Les anomalies révélées par cet examen ont été représentés essentiellement par : une atteinte ganglionnaire profonde chez 23 patients, une atteinte splénique isolée dans 6 cas et une atteinte hépatique isolée dans 3 cas et associée à une atteinte rénale dans 1 cas (tableau X).

**Tableau X : anomalies sur l'échographie abdominale**

Anomalies	Nombre de cas	%
<b>ADP profondes :</b>	<b>23</b>	<b>60.5</b>
• Isolées	18	
• Associées à une atteinte splénique	2	
• Associées à une atteinte splénique et hépatique	3	
<b>Atteinte splénique isolée</b>	<b>6</b>	<b>15.8</b>
<b>Atteinte hépatique isolée</b>	<b>3</b>	<b>7.8</b>
<b>Atteinte hépatique + splénique</b>	<b>5</b>	<b>13.3</b>
<b>Atteinte hépatique + rénale</b>	<b>1</b>	<b>2.6</b>
<b>Total</b>	<b>38</b>	<b>100</b>

**4- Tomodensitométrie abdomino-pelvienne :**

Réalisée chez 136 patients, elle a objectivé :

- ✓ Des adénopathies profondes dans 27 cas dont 20 cas isolées, 2 cas associés à une atteinte hépatique et un cas associé à une atteinte splénique.
- ✓ Une atteinte hépatique isolée a été retrouvée dans 3 cas et associée à une atteinte splénique dans 2 cas.
- ✓ Une atteinte rénale isolée sous forme de néphromégalie a été retrouvée dans un cas (tableau XI).

**Tableau XI : Anomalies sur la TDM abdomino-pelvienne.**

Anomalies	Nombre de cas	%
<b>ADP profondes :</b>	<b>27</b>	<b>79.4</b>
• Isolées	20	
• Associées à une atteinte hépatique	2	
• Associées à une atteinte splénique	1	
• Associées à une atteinte hépatique et splénique	3	
• Associées à une atteinte hépatique et osseuse	1	
Atteinte hépatique isolée	3	8.8
Atteinte splénique isolée	1	3
Atteinte hépatique et splénique	2	5.8
Atteinte rénale isolée (néphromégalie)	1	3
<b>Total</b>	<b>34</b>	<b>100</b>

ADP : Adénopathie

**5- Biopsie ostéo-médullaire : BOM**

La BOM a été faite chez 135 patients et a été positive chez 8 patients (6%).

**6- Biologie :**

Le bilan biologique a comporté une NFS-Pq, une VS, une électrophorèse des protéines, un dosage de la LDH, un bilan hépatique et des sérologies du VIH, HVC et l'HbS.

Pratiqué chez tous les patients, ce bilan a été perturbé dans 157 cas, soit 93% (tableau XII).

**Tableau XII : Anomalies biologiques**

Anomalies	Nombre de cas	%
VS accélérée	94	60
LDH élevée	10	6.4
Anémie	53	34
EPP perturbée	96	61

EPP : Electrophorèse des protéines

LDH : lactate déshydrogénase

VS : vitesse de sédimentation

### **7- Autres examens :**

Le bilan d'extension a été complété dans certains cas par d'autres examens complémentaires tel que :

- Une TDM cervicale pratiquée chez 2 patients ayant objectivé des adénopathies cervicales bilatérales.
- Une échographie cervicale réalisée chez 2 patients ayant objectivé une atteinte ganglionnaire cervicale.
- Une échographie cardiaque demandée chez un patient a trouvé un épanchement péricardique de grande abondance.
- Une imagerie osseuse à type de scintigraphie osseuse ou d'IRM dorsolombaire a été demandé dans 2 cas et a révélé dans les 2 cas une atteinte osseuse.

### **E- CLASSIFICATION :**

#### **1- Classification d'ANN ARBOR (avec modification de costwolds) :**

Dans notre série, 114 cas (67.5%) de stades localisés ont été rapporté dont 90 cas de stade II par rapport à 55 cas (32.5%) de stades avancés dont 16 cas de stade III et 39 de stade IV (tableau XIII).

**Tableau XIII : Stades d'ANN ARBOR**

Stades	Nombre de cas	%
<b>Stade I</b>	<b>24</b>	<b>14.2</b>
- Sus diaphragmatique	19	
- Sous diaphragmatique	5	
- IE	1	
<b>Stade II</b>	<b>90</b>	<b>53.3</b>
- Sus diaphragmatique	82	
- Sous diaphragmatique	8	
- IIE	4	
- IIX	16	
<b>Stade III</b>	<b>16</b>	<b>9.5</b>
- IIIX	4	
<b>Stade IV</b>	<b>39</b>	<b>23</b>
- IV X	13	
<b>Total</b>	<b>169</b>	<b>100</b>

Le déterminisme du stade IV a été lié essentiellement à une atteinte hépatique ou pulmonaire retrouvées chacune dans 13 cas 35.9%.L'atteinte pleurale a été retrouvée dans 7 cas dont un a été associé à une atteinte péricardique et la moelle a été envahie chez 5 patients (tableau XIV).

**Tableau XIV : Déterminisme du stade IV**

Organe	Nombre de cas	%
<b>Foie</b>	<b>14</b>	<b>35.9</b>
- Isolé	8	
- Associé au poumon	2	
- Associé à la plèvre	1	
- Associé à la moelle	1	
- Associé à l'os	1	
- Associé au rein	1	
<b>Poumon</b>	<b>11</b>	<b>28.2</b>
- Isolé	10	
- Associé à la moelle	1	
<b>Moelle</b>	<b>5</b>	<b>12.8</b>
- Isolée	3	
- Associée à la plèvre	2	
<b>Plèvre</b>	<b>6</b>	<b>15.4</b>
<b>Plèvre + péricarde</b>	<b>1</b>	<b>2.5</b>
<b>Os</b>	<b>2</b>	<b>5.1</b>
<b>Total</b>	<b>39</b>	<b>100</b>



## **2- Classification selon l'évolutivité :**

C'est une classification basée sur un examen clinique complet et après réalisation des examens biologiques.

La classification selon l'évolutivité clinique a noté la présence de signes généraux chez 109 patients (64.5%) et donc classés stade « B ».

Le syndrome inflammatoire retenu devant l'existence d'au moins 2 signes biologiques a été retrouvé chez 98 patients (71.5%) donc classés stade « b ».

## **3- Synthèse :**

Selon la classification d'ANN ARBOR et la présence ou non de signes généraux et/ou biologiques, nous avons individualisé 2 groupes de malades :

- Un groupe de 114 malades de stade localisé (I et II) dont 23 patients (20%) n'ont eu aucun signe d'évolutivité, ni clinique ni biologique et donc classés stade « Aa ».
- Le deuxième groupe, fait de 55 patients a présenté par contre des stades disséminés (III et IV) avec des signes d'évolutivité clinique et biologique chez 33 patients qui sont classés stade « Bb » (Tableau XV).

**Tableau XV : classification selon les stades, signes généraux et signes biologiques**

	A			B			Total
	a	b	NP	a	b	NP	
Stade I	8	4	2	4	5	1	24
Stade II	15	13	8	10	37	7	90
Stade III	0	1	1	1	7	6	16
Stade IV	1	5	2	0	26	5	39
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>23</b>	<b>13</b>	<b>15</b>	<b>75</b>	<b>19</b>	<b>169</b>

**II- TRAITEMENT :**

Les patients ont été traités par la radiothérapie associée à la chimiothérapie selon le protocole HD98 (COPP/ABV hybride) :

➤ LH localisé (I-II) :

- Groupe favorable : 4 cures de CTH + RTH-IF.
- Groupe défavorable : 6 cures de CTH + RTH-IF.

Ou 8 cures e CTH + RTH si bulky

➤ LH avancé (III-IV) :

- 8 cures de CTH + RTH si masse bulky  $\geq$  7 cm et/ou résiduelle.

## A- CHIMIOThERAPIE :

### 1 - Protocole :

Durant les 8 ans d'études, les malades ont été traités au service d'Hématologie selon deux types de protocoles en fonction des périodes.

Ainsi :

- Entre 1999 et 2001, c'est le protocole COPP/ABV hybride qui a été utilisé, avec 4 cures pour les stades I et II de groupe pronostique favorable, 6 cures pour les stades I et II de groupe pronostique défavorable et 8 cures d'ABVP pour les stades III et IV
- Entre 2001 et 2008, le protocole COPP/ABV a été remplacé par l'ABVP en raison de la non disponibilité de la DACARBAZINE (DELTICENE) en gardant le schéma thérapeutique.

Le nombre de cures (pour CTH de 1<sup>ère</sup> ligne) a varié dans les stades localisés entre 3 et 6 cures (dans 14 cas le nombre a dépassé 6 cures) et dans les stades avancés, il a varié entre 6 et 8 cures.

Cependant certains patients n'ont pas bénéficié de ces deux protocoles, du fait de leurs moyens financiers limités ou de la non disponibilité du médicament ou d'échec des protocoles précités. Ainsi, nous avons utilisé le protocole MOPP/ABV dans 4 cas et l'ABVD dans 8 cas. Dans 7 cas nous avons fait appel au protocole de rattrapage BEACOPP et le protocole CHLVP dans 1 cas.

Par ailleurs deux patients n'ont pas reçu de chimiothérapie. Ils étaient de stade localisé I Aa et II Aa, de type histologique : popema et de groupe pronostique favorable.

**2- Résultats :**

L'évaluation de la réponse à la chimiothérapie s'est faite après la fin de la 3<sup>ème</sup> ou la 4<sup>ème</sup> cure, par un examen clinique, biologique et/ou radiologique.

***a- Dans les stades localisés :***

A la fin de la chimiothérapie (CTH), 85 malades ont été en RC soit 74.5% des cas, tandis que 27 malades ont été en RP soit 23.7% es cas.

***b- Dans les stades avancés :***

A la fin de la CTH, 20 patients ont été en RC soit 36.3% des cas, alors que 35 patients ont été en RP soit 63.6% des cas.

**Tableau XVI : Réponse à la CTH.**

	Stade localisé		Stade avancé		Total
	Nb de cas	%	Nb de cas	%	
RC	85	74.5	20	36.3	105
RP	27	23.7	35	36.6	62
<b>Total</b>	<b>112</b>		<b>55</b>		<b>167</b>

**B- RADIOTHERAPIE :**

**1- Délai entre la dernière cure de CTH et le début de la RTH :**

Ce délai a été précisé chez 163 patients (96.4%) dont 103 patients ont commencé leur RTH dans un délai inférieur à 2 mois.

Le délai moyen a été estimé à 50.7 jours, avec des extrêmes de 11 et 203 jours.

**Tableau XVII : Délai de prise en charge en RTH**

	< 1 mois		1 - 2 mois		> 2 mois		Total
	Nb	%	Nb	%	Nb	%	
Dernière cure de CTH et consultation de RTH	82	70	27	23	8	6.8	117
Dernière cure de CTH et début de RTH	26	16	103	63.2	34	20.8	163

**2- Techniques d'irradiation :**

Les volumes irradiés ont été variables selon le stade et le siège sus ou sous diaphragmatique, ainsi 94 patients (55.6%) ont bénéficié d'une irradiation localisée IF (Involved Field), 22 patients ont eu une irradiation en mantelet (13%) et 7 patients (4.2%) ont bénéficié d'une irradiation en Y inversé. Les masses bulky ou résiduelles ont été irradiés chacune chez 22 patients (13%).

L'irradiation du rachis a été réalisée chez 2 patients (1.2%) (Tableau XVIII).

Tableau XVIII : Modalités d'irradiation.

RTH	Stades cliniques				Total	
	I	II	III	IV		
Irradiation localisée IF	24	63	3	4	94	55.6%
Mantelet	0	19	2	1	22	13%
Y inversé	0	7	0	0	7	4.2%
Bulky	0	1	7	14	22	13%
Résiduel	0	0	4	18	22	13%
Rachis	0	0	0	2	2	1.2%
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>90</b>	<b>16</b>	<b>39</b>	<b>169</b>	<b>100%</b>

***b- Dose-étalement-fractionnement :***

La dose totale a été de 36 Gy chez 88 (52%) patients et de 40 (48%) Gy chez 81 patients.

L'étalement-fractionnement a été classique dans tous les cas à raison de 2 Gy par séance et 5 séances par semaine.

### **III- RESULTATS THERAPEUTIQUES DE LA RTH :**

#### **A- RESULTATS A COURT TERME :**

Dans notre série, tous nos patients ont bénéficié d'une RTH avec 11 patients qui ont été perdus de vue (PDV) juste après la fin de la RTH (6.5%).

Ainsi 158 ont été évaluables (tableau XIX).

##### **1- Rémission complète :**

La RC a été obtenue chez 148 patients (93.6%) dont 110 appartenait aux stades localisés (96.5% des stades localisés) et 38 étaient des stades avancés (69% des stades avancés).

##### **2- Echec thérapeutique :**

L'échec thérapeutique a été noté chez 9 patients dont 8 cas étaient des stades avancés (6 cas de stade IV et 2 cas de stade III) et un cas était un stade IIBb. L'âge des patients en échec a varié entre 27 et 45 ans. Le type histologique était dans tous les cas le type SN.

L'évolution a été marqué par la mise en RC chez un patient après CTH tandis qu'un autre patient a été mis sous CTH-RTH de rattrapage et a été perdu de vue par la suite, la survenue de décès chez 2 patients, alors que 5 patients ont été perdus de vue en échec avant tout traitement.

**3- Décès précoce :**

Un décès précoce a été noté par aplasie médullaire survenue au début de la RTH.

**Tableau XIX : Résultats thérapeutiques à court terme.**

	Stade localisé		Stade avancé		Total
	Nb de cas	%	Nb de cas	%	
RC	110	99.1	38	80.8	148
échec	1	0.9	8	17.1	9
Décès précoce	0	0	1	2.1	1
<b>Total</b>	<b>112</b>	<b>100</b>	<b>47</b>	<b>100</b>	<b>158</b>

**B- RESULTATS A MOYEN ET A LONG TERME :**

**1- Rémission complète maintenue : (RCM)**

La RC a été maintenue chez 117 patients (86%) avec un recul compris entre 2 ans et 6 mois.

**2- Rechute :**

Nous avons noté 30 cas de rechutes dans notre série.

**a- Le délai de survenue :**

Le délai de survenue a été compris entre 2 mois et 66 mois, avec une moyenne de 18 mois et un maximum de rechute durant les 2 premières années (tableau XX).



**Tableau XX : Délai de survenue de la rechute.**

Délai	Nombre de cas	%
2 à 12 mois	15	50
13 à 24 mois	8	26.6
25 à 36 mois	2	6.7
37 à 48 mois	2	6.7
> 48 mois	3	10
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

***b- Sièges de la rechute :***

Le siège de la rechute a été précisé chez 21 patients. La majorité des rechutes sont survenues en dehors des territoires irradiés avec 15 cas (71.4%), 5 cas (23.8%) en territoire irradié et non irradié et un seul cas en territoire irradié (4.8%).

***c- Stade des malades rechutés :***

Dans les stades localisés, nous avons relevé 19 cas de rechutes (16.6% des stades localisés) dont 15 ont appartenu au groupe pronostique défavorable (tableau XXI).

Dans les stades avancés, le nombre de rechute a été de 11 patients (20% des stades avancés), parmi ces rechutes 6 sont survenues en territoire non irradié, 3 en territoire irradié et non irradié et dans les 2 cas restant le territoire n'a pas été précisé.

**Tableau XXI : Siège de la rechute dans les stades localisés.**

Localisation initiale	Stade initiale	RTH initiale	Dose	Siège de la rechute	Territoire irradié ou non
ADP sus diaph+médiastin bulky	IIAa	IF	40	ADP sus diaph	Irradié
ADP sus diaph+médiastin bulky	IBa	IF	40	ADP sus diaph	Non irradié
ADP sus diaph+médiastin	IIAb	IF	36	ADP sus diaph	Non irradié
ADP sous diaph	IBa	Y inversé	36	ADP sus diaph+médiastin	Non irradié
ADP sus diaph	IIBb	IF	36	ADP sus diaph	Non irradié
ADP sus diaph	IBb	IF	36	ADP sus diaph+médiastin	Non irradié
ADP sus diaph+médiastin	IBa	IF	40	ADP sus diaph	Non irradié
ADP sous diaph	IBa	Y inversé	36	ADP sus diaph	Non irradié
ADP sus diaph+médiastin	IIBb	IF	40	Poumon	Non irradié
ADP sus diaph+médiastin bulky	IIBa	Mantelet	36	Poumon	Non irradié
ADP sus diaph+médiastin	IIAa	IF	40	Moelle	Non irradié
ADP sus diaph+médiastin	IIBb	IF	36	Poumon+plèvre+médiastin	Irradié et non irradié
ADP sus diaph+médiastin	IIAb	IF	40	ADP sus diaph+médiastin	Irradié et non irradié
ADP sus diaph	IIBb	IF	36	-	-
ADP sus diaph+médiastin	IIA	IF	40	-	-
ADP sus diaph+médiastin	IIB	IF	40	-	-
ADP sus diaph+médiastin bulky	IIBb	IF	40	-	-
ADP sus diaph+médiastin bulky	IBb	IF	40	-	-
Médiastin bulky	IBb	IF	36	-	-
ADP sus diaph					

**Tableau XXII : Siège de la rechute dans les stades avancés.**

Localisation initiale	Stade initiale	RTH initiale	Dose	Siège de la rechute	Territoire irradié ou non
Adp sus et sous diaph+médiastin bulky+ foie+ poumon	IV	Bulky+ Résidue	40	ADP sus diaph	Non irradié
ADP sus diaph+médiastin bulky	IVBb	Résiduel	40	Masse paravertébrale	Non irradié
Adp sus et sous diaph+médiastin bulky+plèvre+moelle	IV	Bulky	40	Masse paravertébrale	Non irradié
ADP sous diaph+médiastin bulky+moelle	IVAb	Bulky	30	ADP sus diaph+ masse paravertébrale	Non irradié Non irradié
Adp sus et sous diaph+plèvre	IVBb	Résiduel	40	Poumon+os+ peau	Irradié et non irradié
Adp sus et sous diaph+médiastin	IIIBb	Résiduel	40	ADP sus et sous diaph	Irradié et non irradié
Adp sus et sous diaph+n médiastin+foie+rate+moelle	IVBb	Bulky+ Résidue	40	ADP sus diaph +foie+ rate+	Irradié et non irradié
Adp sus et sous diaph+poumon+moelle	IVAb	IF	35	Médiastin ADP sus diaph	Non irradié
Adp sus et sous diaph+médiastin+foie+rate+ Poumon	IVBb	Bulky+ résiduel	40	ADP sus diaph+poumon	-
Adp sus et sous diaph+médiastin+foie	IVA	Résiduel	40	-	-
ADP sus diaph+médiastin bulky +poumon	IVBb	Bulky+ résiduel	40	-	-

***d- Traitement des rechutes :***

Parmi les 30 rechutes, 22 malades ont été traités par CTH seule selon différents protocoles, tandis que les 8 autres patients ont bénéficié d'une association CTH-RTH.

La RTH a intéressé le site de la rechute initialement non irradié.

L'évolution a été marquée par l'obtention d'une RC dans 17 cas, l'échec thérapeutique dans 9 cas, le décès par toxicité du traitement dans 3 cas, et le cas restant a été perdu de vue sous traitement (tableau XXIII).

**Tableau XXIII : traitement de la rechute.**

Traitement	Nbre de cas	Evolution			
		RC	échec	décès	PDV
CTH	22	9	9	3	1
CTH-RTH	8	8	0	0	0
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>17</b>	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>1</b>

**3- Décès :**

Dans notre série, 18 patients sont décédés dans l'ensemble.

Ainsi :

- Un décès précoce par aplasie médullaire en début de RTH.
- Huit malades sont décédés par évolutivité de la maladie, 2 après échec thérapeutique et 3 après 2<sup>ème</sup> rechute.

- Trois malades sont décédés par toxicité de la CTH au cours du traitement de la rechute et un malade par toxicité hépatique survenue après fin du traitement.

#### 4- Perdu de vue : (PDV)

Le nombre de malades perdus de vue a été de 37 sur 169 patients soit 21.9% des cas. Ainsi :

- ✓ Onze patients ont été PDV juste après la fin de la RTH.
- ✓ Dix neuf patients PDV en RC après fin du traitement.
- ✓ Six patients PDV en échec.
- ✓ Un patient PDV sous traitement de la rechute.

#### C- RESULTATS THERAPEUTIQUES SELON LES FACTEURS PRONOSTIQUES GENERAUX :

Dans notre série, 11 patients ont été perdus de vue juste après la fin de la RTH et un patient est décédé au cours de la RTH.

Ainsi 157 patients ont été évaluables.

##### 1- Sexe :

La RC a été obtenue chez 95.3% des femmes versus 92% des hommes (tableau XXIV), sans différence statistiquement significative.

**Tableau XXIV : Résultats thérapeutiques selon le sexe.**

	Femme		Homme		Total	P
	Nb	%	Nb	%		
RC	82	95.3	66	92	148	NS*
Echec	4	4.7	5	7	9	p = 0.38
Total	86	100	71	100	157	

\*NS : différence statistiquement non significative.

Le taux de rechute a été de 25.8% chez les hommes versus 116% chez les femmes (tableau XXV), sans différence statistiquement significative.

**Tableau XXV : Rechute selon le sexe.**

	Femme		Homme		P
	Nb	%	Nb	%	
RCM	68	84	49	74.2	NS*
Rechute	13	16	17	25.8	p = 0.14
Total	81**	100	66	100	

\*\* Un cas DCD en RC après fin de traitement dont la cause du décès est indéterminé.

**2- Age :**

La RC a été obtenue dans 93.7% des patients dont l'âge est <40 ans, versus 95.6% chez les malades de plus de 40 ans, sans différence statistiquement significative.

**Tableau XXVI : Résultats thérapeutiques selon l'âge.**

	< 40 ans		≥ 40 ans		Total	P
	Nb	%	Nb	%		
<b>RC</b>	104	93.7	44	95.6	148	NS*
<b>Echec</b>	7	6.3	2	4.4	9	p = 0.47
<b>Total</b>	111	100	46	100	157	

\* NS : différence statistiquement non significative

Concernant les taux de rechutes, ils étaient respectivement de 22.1% et 16.3% pour les malades âgés de moins de 40 ans et de plus de 40 ans, sans différence statistiquement significative.

**Tableau XXVII : Rechute selon l'âge.**

	< 40 ans		≥ 40 ans		P
	Nb	%	Nb	%	
<b>RCM</b>	81	77.9	36	83.7	NS*
<b>Rechute</b>	23	22.1	7	16.3	p = 0.42
<b>Total</b>	104**	100	43	100	

\*\* Un cas DCD ≥ 40 ans en RC

### 3- Type histologique :

La RC a été obtenue chez 92% des cas de type 1 ou 2, versus 100% en cas de type 3 ou 4, sans différence statistiquement significative.

**Tableau XXVIII : Résultats thérapeutiques selon le type histologique**

	Type1 +Type 2		Type 3 + Type 4		Total	P
	Nb	%	Nb	%		
RC	104	92	32	100	136	NS*
Echec	9	8	0	0	9	p = 0.09
<b>Total</b>	113	100	32	100	145	

- 10 cas NP en RC et 2 cas de type popéma

\*NS : différence statistiquement non significative

Le taux de rechute a été de 20.2% pour les types 1 ou 2, versus 25.8% pour les types 3 ou 4, sans différence statistiquement significative.

**Tableau XXIX : Rechute selon le type histologique**

	Type1 +Type 2		Type 3 + Type 4		P
	Nb	%	Nb	%	
RCM	83	79.8	23	74.2	NS*
Rechute	21	20.2	8	25.8	p = 0.5
<b>Total</b>	104	100	31**	100	

\*\* Un cas DCD type 3 en RC



**4- Les stades d'ANN ARBOR :**

Le taux de RC a été de 99.1% pour les stades I ou II versus 82.6% pour les stades III ou IV avec une différence statistiquement significative ( $p = 0.0002$ ).

**Tableau XXX : Résultats thérapeutiques selon les stades d'ANN ARBOR**

	I + II		III + IV		Total	P
	Nb	%	Nb	%		
<b>RC</b>	110	99.1	38	82.6	148	$p = 0.0002$
<b>Echec</b>	1	0.9	8	17.4	9	
<b>Total</b>	111	100	46	100	157	

Le taux de rechute était plus élevée dans les stades III et IV par rapport aux stades I et II : 29% versus 17.4%, mais cette différence n'était pas significative.

**Tableau XXXI : Rechute selon les stades d'ANN ARBOR.**

	I + II		III + IV		P
	Nb	%	Nb	%	
<b>RCM</b>	90	82.6	27	71	NS*
<b>Rechute</b>	19	17.4	11	29	$p = 0.12$
<b>Total</b>	109**	100	38	100	

\*\* Un cas DCD de stade 1 en RC après fin de traitement.

5- Les sous classes A et B :

Selon l'évolutivité clinique, le taux de RC a été de 98.2% pour les malades n'ayant pas présenté des signes d'évolutivité clinique, versus 92% dans le cas contraire, sans différence statistiquement significative.

**Tableau XXXII : Résultats thérapeutiques selon les sous classes A et B.**

	A		B		Total	P
	Nb	%	Nb	%		
RC	56	98.2	92	92	148	NS*
Echec	1	1.8	8	8	9	p = 0.09
<b>Total</b>	57	100	100	100	157	

\*NS : différence statistiquement non significative

Le taux de rechute était plus élevée chez les malades présentant des signes d'évolutivité clinique par rapport aux malades n'ayant pas présenté des signes d'évolutivité clinique : 25% versus 12.7% mais cette différence n'était pas significative.

**Tableau XXXIII : Rechute selon les sous classes A et B.**

	A		B		P
	Nb	%	Nb	%	
RCM	48	87.3	69	75	NS*
Rechute	7	12.7	23	25	p = 0.07
<b>Total</b>	55**	100	92	100	

\*\* Un cas DCD de sous classe A

**6- Les sous classes a et b :**

L'étude des sous classes a et b a montré un taux de RC de 100% pour les patients n'ayant pas présenté des signes d'évolutivité biologique versus 90.8% dans le cas contraire avec une différence statistiquement significative ( $p = 0.04$ ).

**Tableau XXXIV : Résultats thérapeutiques selon les sous classes a et b.**

	a		b		Total	P
	Nb	%	Nb	%		
RC	39	100	89	90.8	128	$p = 0.04$
Echec	0	0	9	9.2	9	
Total	39	100	98	100	137	

- 20 cas NP en RC

Le taux de rechute a été de 18% chez les patients n'ayant pas présenté des signes d'évolutivité biologique versus 23.6% dans le cas contraire, sans différence statistiquement significative.

**Tableau XXXV : Rechute selon les sous classes a et b.**

	a		b		P
	Nb	%	Nb	%	
RCM	32	82	68	76.4	NS*
Rechute	7	18	21	23.6	$p = 0.47$
Total	39	100	89	100	

\*NS : différence statistiquement non significative

#### **IV- COMPLICATIONS THERAPEUTIQUES :**

Les complications peuvent être réparties en incidents, complications tardives et séquelles thérapeutiques.

##### **A- INCIDENTS :**

Ils sont d'apparition précoce dès les 1<sup>ers</sup> jours d'irradiation, ils sont réversibles après arrêt de traitement.

##### **1- Réactions générales :**

###### **a- Mal de rayon :**

Il survient précocement, dès la 1<sup>ère</sup> séance de radiothérapie et constitue un motif fréquent d'arrêt du traitement, d'où la nécessité de rassurer les malades et de prévenir ce mal en utilisant des anxiolytiques et des antiémétiques.

Dans notre série, le mal de rayon a été noté chez 14 patients avec une bonne évolution sous traitement médical.

###### **b- Réactions hématologiques :**

Tous nos malades ont bénéficié d'une surveillance par un hémogramme hebdomadaire au cours de la RTH.

L'anémie a été observée dans 2 cas.

La thrombopénie a été noté dans un seul cas et l'aplasie médullaire a été observée dans un cas.

## **2- Réactions loco-régionales :**

Elles ont été les complications les plus fréquentes.

### ***a- Réactions cutanées :***

La radiodermite a été noté chez 22 patients (13%) dont 19 ont présenté une radiodermite grade 1 ayant nécessité un traitement symptomatique, 2 ont présenté une radiodermite grade 2.

### ***b- Réactions muqueuses :***

Les radiomucites ont été observés chez 56 patients dont 43 ont présenté une radiomucite grade 1, alors que 13 patients ont présenté une radiomucite grade 2.

## **B- COMPLICATIONS TARDIVES :**

Les complications tardives ont été sous estimés dans notre étude.

### **1- Complications digestives :**

Dans notre série, 5 patients ont présenté des complications digestives (2.9%). Elles ont été représenté essentiellement par :

- Une œsophagite grade II dans 3 cas
- Des épigastalgies persistantes ont été noté dans 2 cas suite à une irradiation en Y inversé dans un cas et en mantelet dans l'autre cas à 36 Gy.

## **2- Complications respiratoires :**

La pneumopathie post radique a été observée chez un seul patient ayant reçu une radiothérapie sur le médiastin à la dose de 36 Gy.

## **3- Autres :**

Une alopecie partielle au niveau occipitale est apparue chez 2 patients ayant reçu une irradiation localisée délivrée en cervico-sus claviculaire à la dose de 36 Gy.

## **C- SEQUELLES THERAPEUTIQUES :**

### **1- Cancers secondaires :**

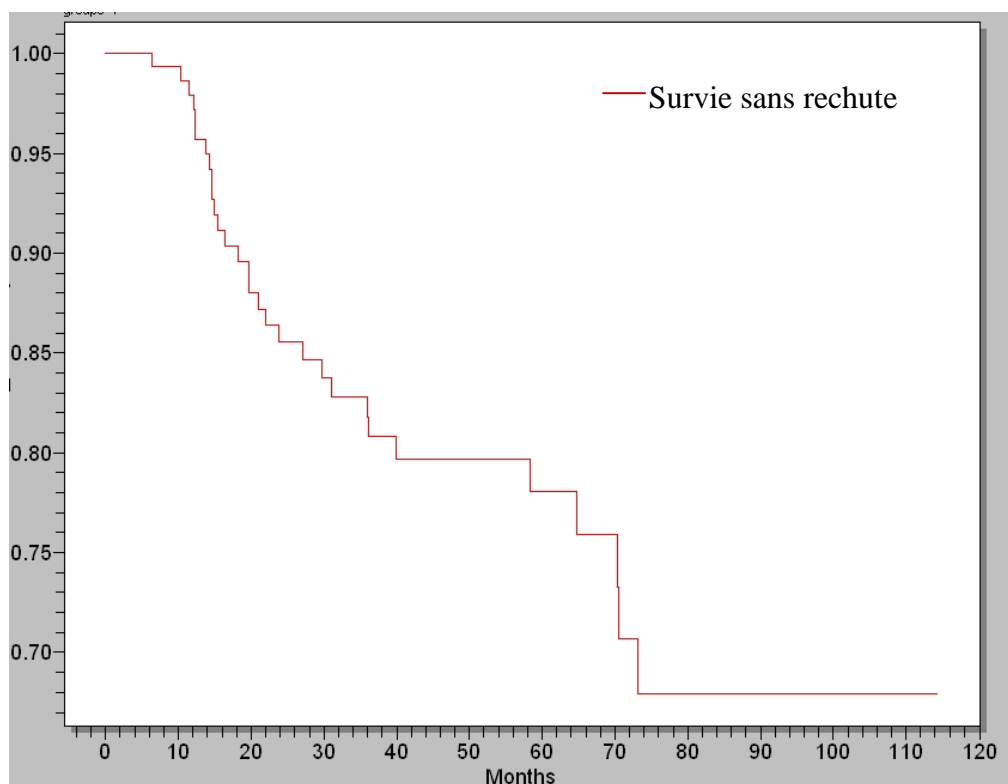
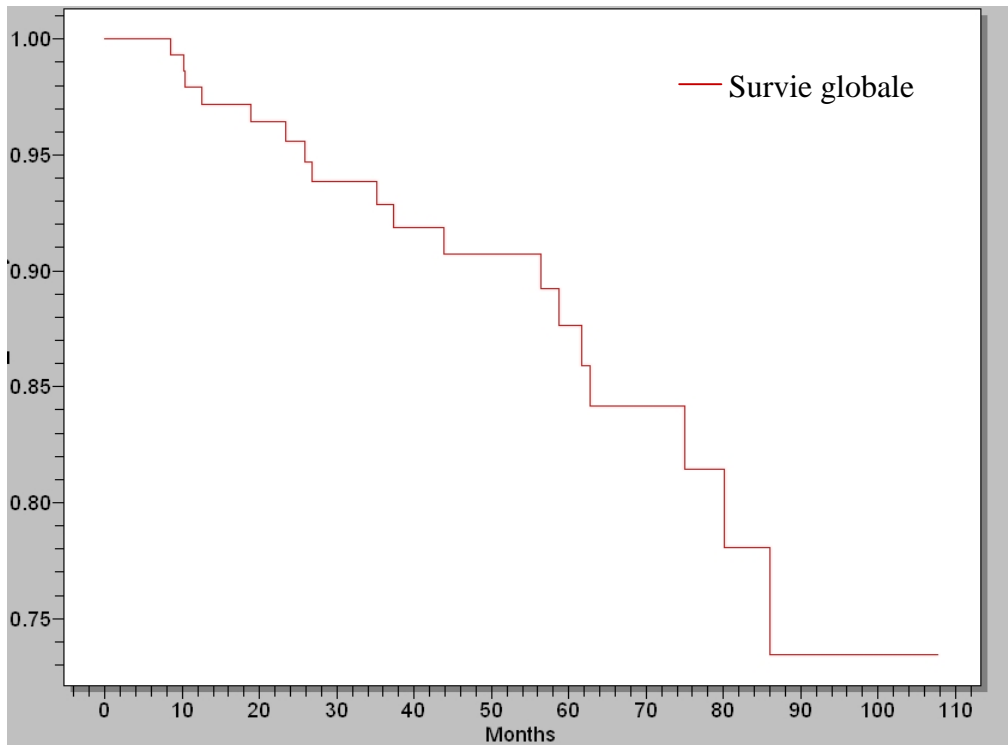
Un cas de synoviosarcome de la hanche gauche a été noté chez une patiente traitée en 2004 pour un lymphome hodgkinien stade IAa sous diaphragmatique ayant reçu 4 cures de CTH type ABVP et une RTH localisée inguinale gauche à la dose de 36 Gy.

Le diagnostic de synoviosarcome a été fait en 2008 ce qui correspond à 4 ans après la fin du traitement, et la patiente était déclarée hors ressources thérapeutiques.

## **V- SURVIE :**

### **A- SURVIE GLOBALE ET SURVIE SANS RECHUTE :**

A 3 ans la survie globale a été de 93% et la survie sans rechute a été de 83% (fig. 1 et 2).

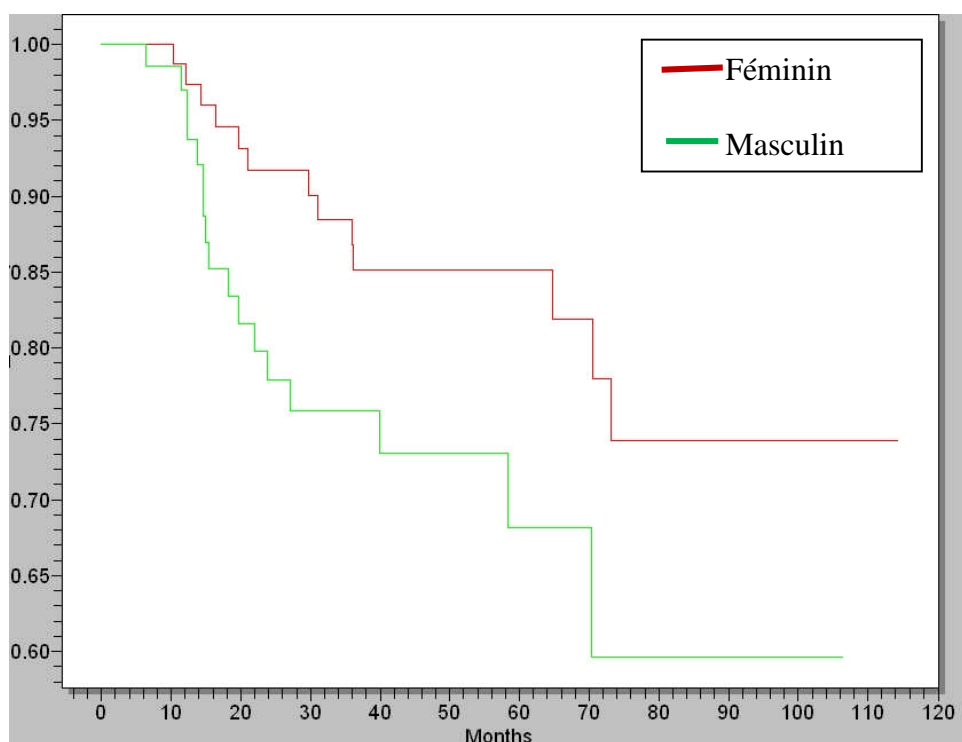


**Fig 1 et 2 : Survie globale et survie sans rechute à 3 ans.**

**B- SURVIE SELON LES FACTEURS PRONOSTIQUES :**

**1- Sexe :**

Selon le sexe, la survie sans rechute a été de 88% pour les femmes versus 76% pour les hommes sans différence statistiquement significative ( $p = 0.0514$ ) (fig.3).

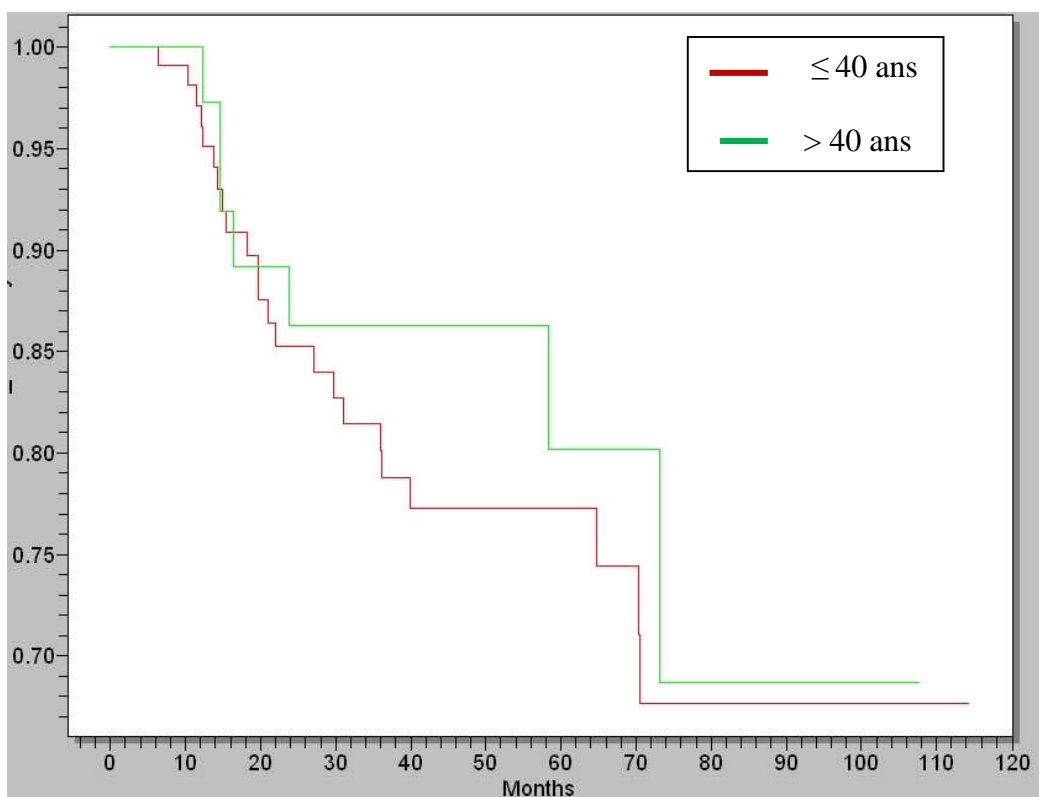


**Fig. 3 : la survie sans rechute à 3 ans selon le sexe.**



## 2- Age :

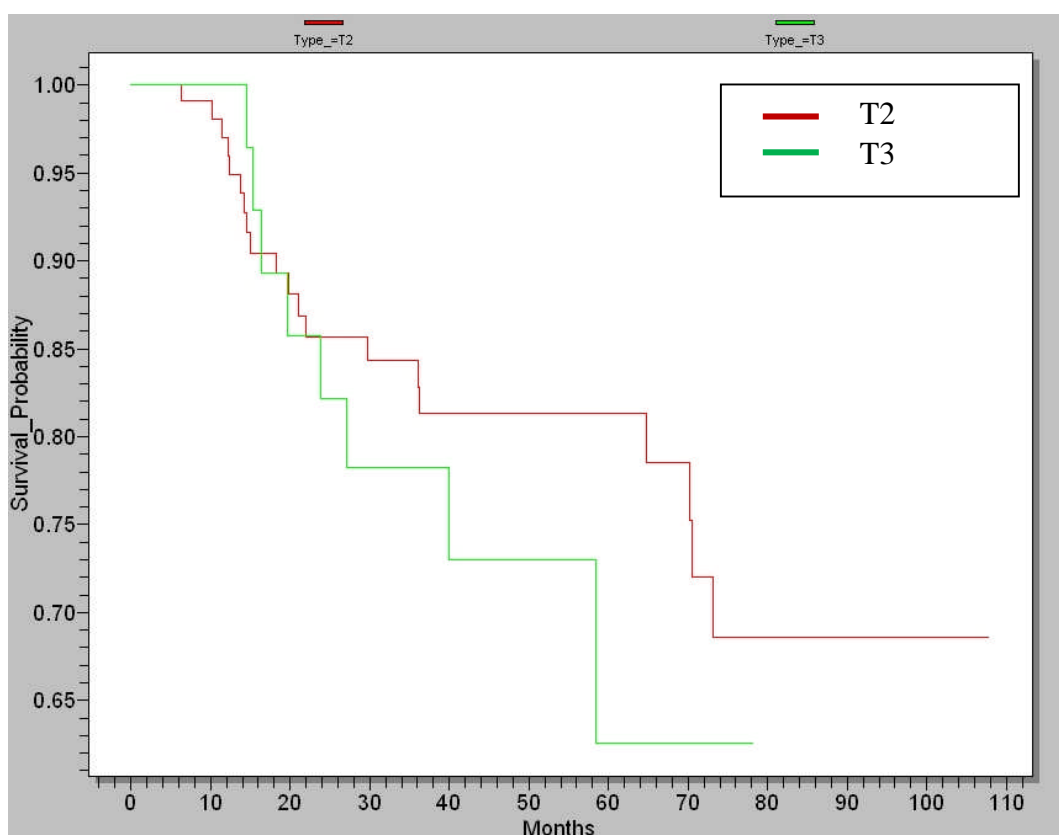
Selon l'âge, la survie sans rechute a été de 81% pour un âge inférieur à 40 ans versus 86% pour un âge supérieur ou égal à 40 ans. La différence n'a pas été statistiquement significative ( $p = 0.57$ ) (fig. 4).



**Fig. 4 :** la survie sans rechute à 3 ans selon l'âge.

### 3- Type histologique :

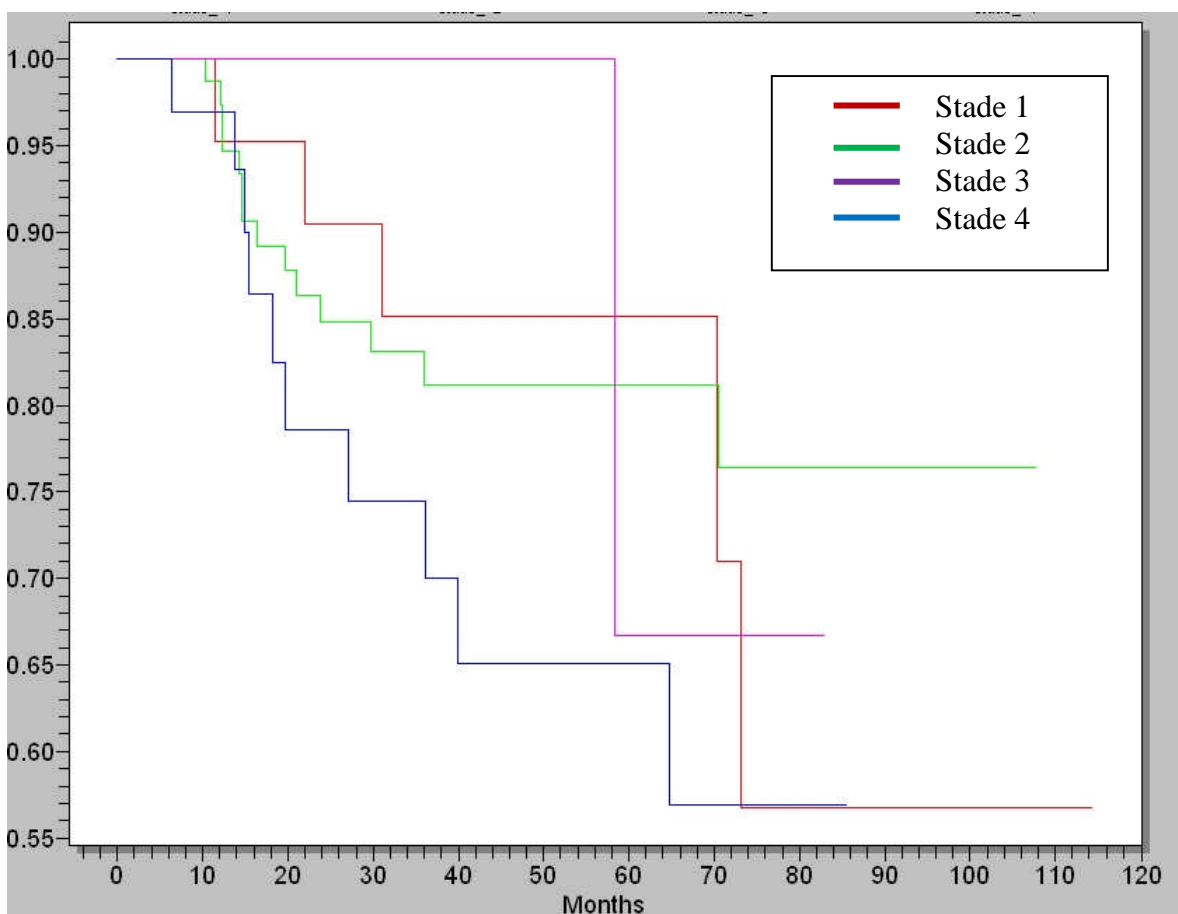
Le taux de survie sans rechute à 3 ans pour les types histologiques 2 et 3 a été respectivement de 84 et 78%. Néanmoins, le taux de SSR n'a pas pu être calculé pour le type 1 vu qu'il n'a été présent que chez 2 malades. Par conséquent, la réalisation de l'analyse statistique n'a pas été possible ( $p = 0.4$ ).



**Fig. 5** : la survie sans rechute à 3 ans selon le type histologique.

**4- Stades d'ANN ARBOR :**

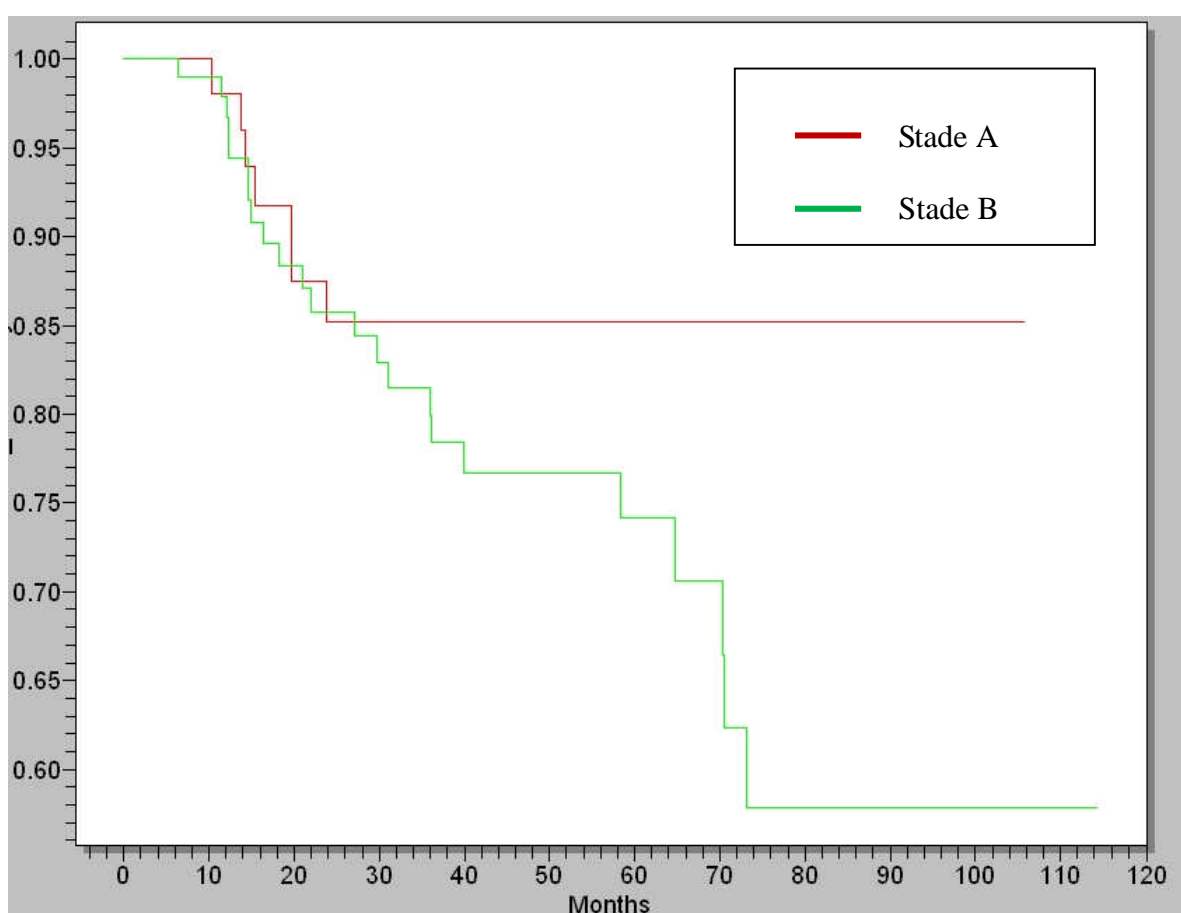
L'analyse de la rechute à 3 ans selon les stades d'ANN ARBOR a permis de retrouver pour les stades I, II, III et IV des taux respectivement de 85%, 83%, 100% et 74% avec une différence statistiquement non significative ( $p = 0.3$ ) (fig.6).



**Fig. 6 :** la survie sans rechute à 3 ans selon les stades d'ANN ARBOR.

### 5- Sous classes A et B :

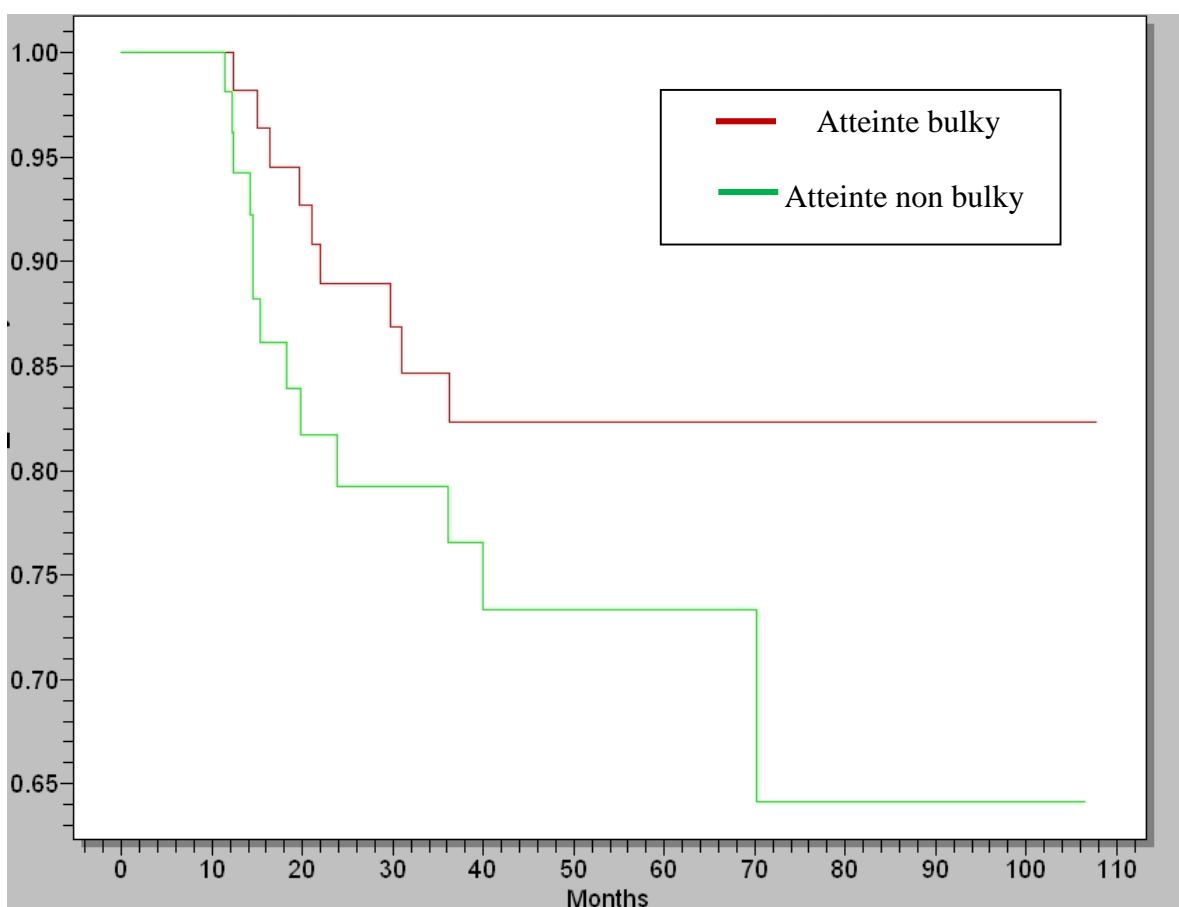
Selon l'évolutivité clinique, le taux de survie sans rechute a été de 85% pour les patients n'ayant pas présenté des signes d'évolutivité clinique, dans le cas contraire ce taux a été de 81% sans différence statistiquement significative ( $p = 0.11$ ) (fig. 7).



**Fig. 7 :** la survie sans rechute à 3 ans selon l'évolutivité clinique.

## 6- L'atteinte Bulky :

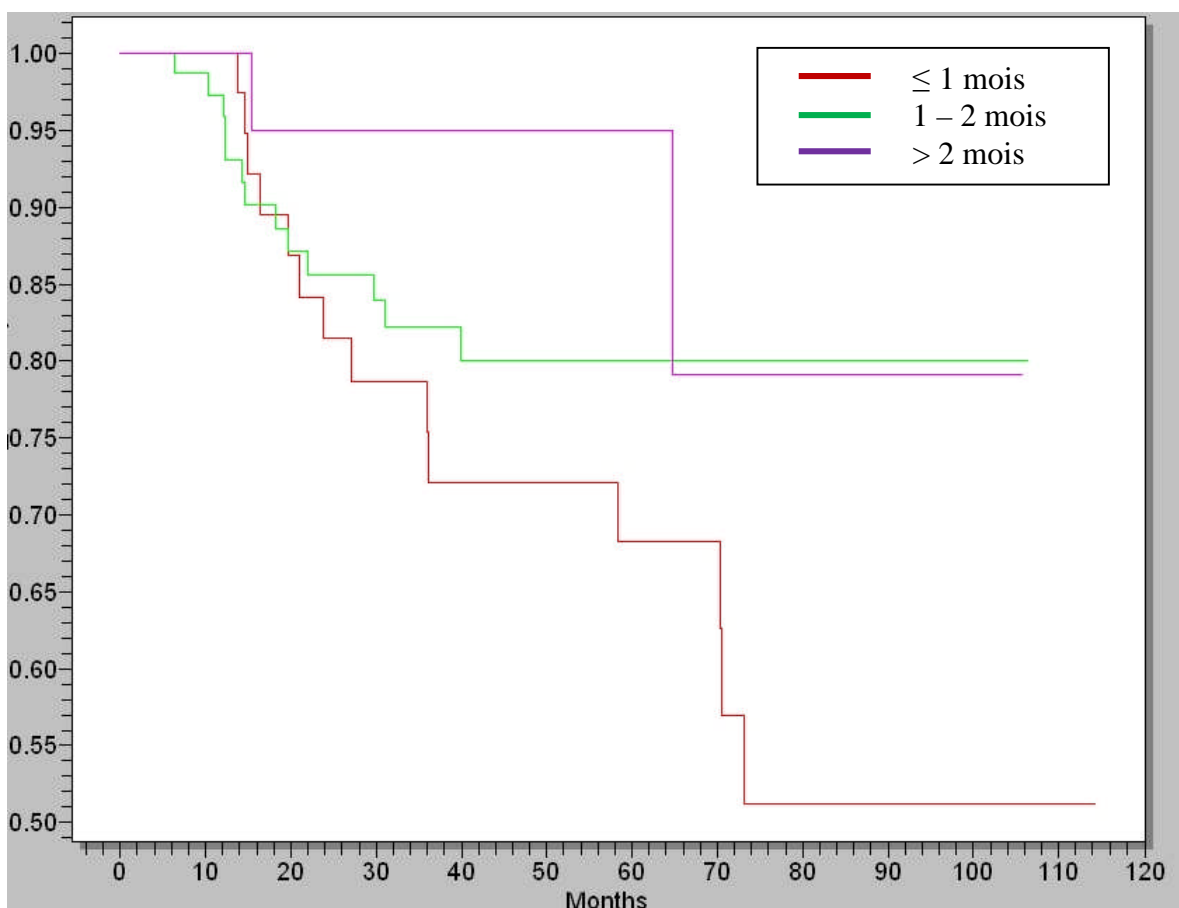
La survie sans rechute à 3 ans a été inférieure en cas d'atteinte bulky par rapport au cas contraire avec un taux de 79% versus 84% mais cette différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0.15$ ) (fig.8).



**Fig. 8 :** la survie sans rechute à 3 ans selon l'atteinte bulky.

### 7- Délai entre la dernière cure de CTH et la RTH :

L'analyse de la survie sans rechute en fonction du délai séparant la dernière cure de CTH du début de la RTH a permis de retrouver un taux de 78% pour un délai inférieur ou égal à un mois, un taux de 82% pour un délai compris entre un et 2 mois, alors qu'au-delà de 2 mois, ce taux a été de 95% sans différence statistiquement significative ( $p = 0.11$ ) (fig. 9).



**Fig. 9** : la survie sans rechute à 3 ans selon le délai entre la dernière cure de CTH et la RTH.

---

# DISCUSSION

## I- HISTORIQUE :

Décrit pour la première fois en 1832 par Thomas Hodgkin, le LH a été considéré pendant longtemps comme une maladie incurable constamment mortelle [77].

Avec l'avènement des rayons X par Röntgen en 1895 et leur première application à visée thérapeutique en 1896, Pusey et Senn ont rapporté en 1902, les premiers cas d'irradiation des patients atteints de LH [72].

En 1931, les pionniers de la RTH, Gilbert à Genève et Chevalier à Paris ont permis le développement de la RTH conventionnelle basée sur des radiations de faibles énergies (50 à 250 KV), ainsi les premières rémissions ont été obtenues à partir des années 1940.

D'un autre côté, les premiers essais de chimiothérapie datent des années 40 (1946-1950) et reposaient sur la méchlorethamine (ou moutarde d'azote) par Jacobson et Goodman aux états unis puis sur les alcaloïdes de la pervenches et des dérivés de la méthylhydrazine. Cependant les mono-chimiothérapies, si elles entraînaient des rémissions, s'accompagnaient le plus souvent de rechutes. Ainsi la poly chimiothérapie de type MOPP est elle apparue aux états unis en 1964 par DEVITA comme 1<sup>ère</sup> association de médicament qui a permis la guérison des formes disséminées du LH [36].

Cependant, le protocole MOPP a été progressivement abandonné en raison d'une toxicité excessive provoquant en particulier des myélodysplasies et des leucémies secondaires tardives. Ce qui a suscité la découverte d'autres protocoles moins toxiques tel que le protocole ABVD qui a été décrit par l'équipe



italienne de Bonadonna en 1977 et qui a été utilisé d'abord en alterné, séquentielle ou hybride avec le MOPP puis seule en devenant le traitement de choix [72].

Dans les années 1960, Kaplan avait montré l'efficacité d'une irradiation exclusive étendue (mantelet, Y inversé) et à doses élevées (jusqu'à 40-45 Gy) dans les formes localisées sus diaphragmatiques permettant ainsi d'améliorer les taux de guérison qui ne dépassait pas jusqu'alors 30 à 35% et qui se sont rapidement élevés à 50-70% grâce également au développement des techniques modernes utilisant des photons de hautes énergies (télécobalt et accélérateurs linéaires) (fig.18) [36].

Dès les années 1970, les radiothérapeutes avaient pris conscience que l'irradiation en mantelet seul pour les stades localisés sus diaphragmatiques du LH ne mettait pas à l'abri d'un taux de rechute surtout sous diaphragmatique.

A l'époque 2 parades ont alors été envisagées :

- proposer de façon systématique au patient une laparotomie avec splénectomie afin de sélectionner pour une irradiation sus diaphragmatique exclusive les patients sans atteinte sous diaphragmatique.
- Irradiation systématique sous diaphragmatique réalisant soit une irradiation lymphoïde totale (mantelet puis Y inversé et rate) soit une irradiation lymphoïde subtotale (mantelet puis irradiation des régions lombo-aortique et splénique).

Les équipes nord américaines ont clairement privilégié la première solution mais l'analyse fine de ces données a permis d'identifier des patients qui gardent un risque de rechute élevée, même après cette sélection par laparotomie-splénectomie négative.

D'autres part des études menées par l'organisation européenne pour la recherche et le traitement des cancers EORTC (essai H2 et H6) ont démontré qu'il n'y avait aucun avantage en terme de survie globale et survie sans rechute pour les patients classés par laparotomie en comparaison avec ceux classés cliniquement. Ainsi la pratique laparotomie-splénectomie a été limitée depuis 1981 pour être abandonnée en 1990 [77].

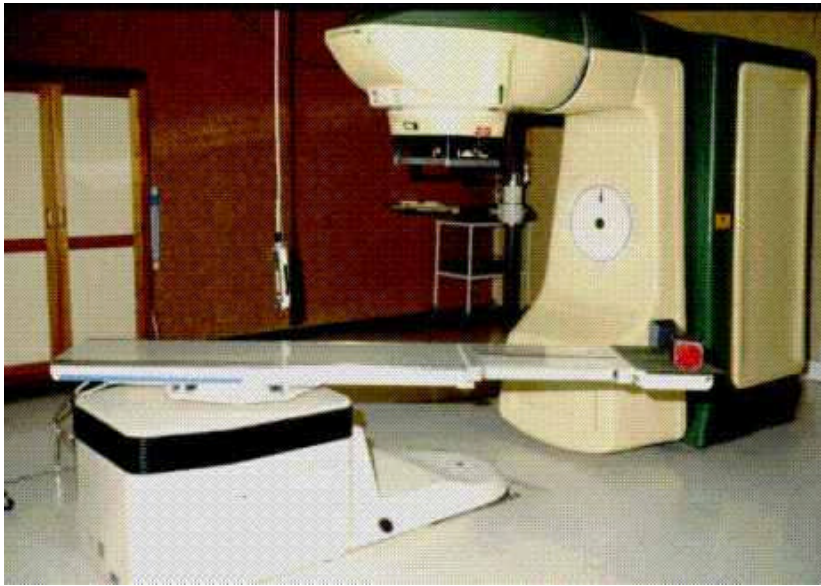
Par ailleurs, entre 1960 et jusqu'à la fin des années 1990, la RTH était la seule modalité thérapeutique curative des formes limitées du LH.

Elle utilisait de larges champs d'irradiation qui couvraient non seulement les territoires atteints mais aussi les tissus sains avoisinants avec des doses élevées.

Pour autant, la radiothérapie utilisée seule, sous la forme d'une irradiation lymphoïde totale (ou plus souvent subtotale) n'avait pas démerité, obtenant à long terme les résultats brillants que l'on connaît. Mais la prise de conscience d'une surmortalité, même après 20-25 ans, clairement liée à deux types de complications tardives de la radiothérapie, les complications cardiaques et les tumeurs solides secondaires, ont rendu incontournable en 1999 la recherche de stratégies tout aussi (voire plus) efficaces et moins toxiques. Ainsi, pour les stades cliniques localisés de pronostic favorable, définis à l'aide de facteurs pronostiques à présent bien identifiés, l'heure est clairement aux associations chimioradiothérapeutiques et à la désescalade thérapeutique.

Au total, depuis la fin des années 60, la stratégie thérapeutique du LH a connu plusieurs changements. Ainsi on a noté l'introduction de la CTH dans les stades localisés I et II et celle de la RTH dans les stades avancés III et IV et l'utilisation de nouvelles techniques d'irradiation (RTH conformationnelle).

Ceci a permis de réduire la toxicité de la CTH par l'utilisation de protocoles moins toxiques (ABVD) et la réduction du nombre de cures et celle de la RTH par la réduction des champs d'irradiation et des doses délivrées exposant ainsi les patients à moins de complications post thérapeutiques.



*Appareil de cobaltothérapie*



*Accélérateur linéaire*

**Fig. 10** : Evolution dans le temps des appareils de radiothérapie.

## II- RADIOTHERAPIE DU LYMPHOME DE HODGKIN :

### A- RADIOTHERAPIE CONVENTIONNELLE :

La RTH externe occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique du LH. C'est une technique qui a connu d'énormes progrès technologiques passant par les techniques les plus basiques à celles les plus sophistiquées.

Elle a pour but de délivrer une dose éradicatrice afin de stériliser la maladie cliniquement décelable et de prévenir les rechutes avec un minimum de complications et pourquoi pas permettre la guérison sans séquelles thérapeutiques.

Dans notre série, tous nos malades ont bénéficié de cette technique de radiothérapie.

#### 1- Techniques d'irradiation :

##### *a- Préparation du malade : [63]*

La préparation constitue une étape primordiale avant tout traitement par RTH car elle garantit l'assurance et l'observance du traitement.

Elle est psychologique par l'information du patient sur les modalités du traitement et sur le déroulement des séances de RTH ainsi que l'explication des éventuelles complications qui peuvent survenir au cours du traitement afin de pouvoir les prévenir ou les traiter précocement.

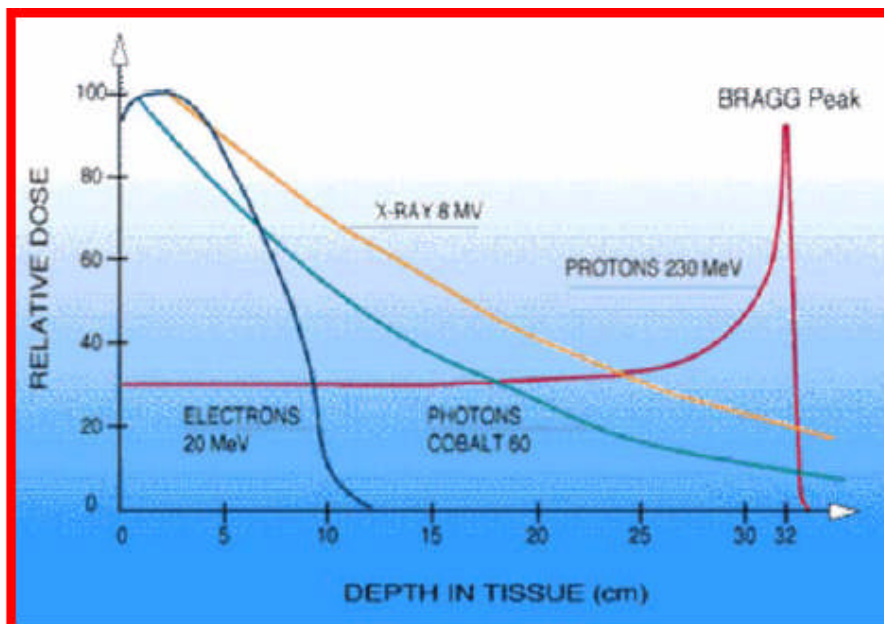
La préparation physique concerne essentiellement la mise en état bucco-dentaire (en cas d'irradiation cervicale), la correction des tares préexistants (anémie, déshydratation), la transposition ovarienne (en cas d'irradiation iliaque) chez la femme jeune et la conservation du sperme (en cas d'irradiation inguinale).

***b- Rayonnement utilisé :***

Les photons X de haute énergie des accélérateurs linéaires ont remplacé les photons du cobalt 60 et présentent plusieurs avantages : [72, 77]

- un rendement en profondeur excellent et un rayonnement diffusé latéral réduit permettant une protection des tissus sains (fig. 11).
- un sous-dosage des plans superficiels par rapport aux plans profonds
- une répartition de dose relativement homogène

En outre les électrons produits par les accélérateurs peuvent être utilisés pour délivrer des suppléments de dose limités à des localisations superficielles, comme les aires ganglionnaires inguinaux.



**Fig. 11** : rendement en profondeur des photons X.

***c- Position du malade : [77, 96]***

Le patient est positionné en décubitus dorsal strict sur la table de traitement.

La position des bras dépend de la localisation du ou des volumes à traiter :

- En cas d'irradiation sus diaphragmatique, les bras sont placés en abduction complète (au dessus de la tête) ou en abduction incomplète (avant bras fléchis et mains croisées sur l'abdomen à hauteur de l'ombilic).
- En cas d'irradiation sous diaphragmatique les bras sont placés le long du corps.

***d- Volumes cibles : [72]***

Les volumes à irradier dépendent du stade initial de la maladie, des territoires initialement atteints, des sites bulky et du volume résiduel après CTH :

- En sus-diaphragmatique, l'irradiation en mantelet inclut dans sa forme complète les deux régions cervico-sus-claviculaires, les deux régions axillaires, le médiastin et les hiles pulmonaires. Le mantelet peut être modulé: extension à l'anneau de Waldeyer (atteinte rare dans la MH), suppression du médiastin, inclusion d'un volume pulmonaire adjacent en cas d'envahissement du poumon par contiguïté, protection partielle du médiastin inférieur (cœur et péricarde), ...
- En sous-diaphragmatique, l'irradiation dite en Y renversé vise les ganglions lombo-aortiques, les chaînes iliaques et inguinales. Il est habituel d'y associer une barre splénique concernant la rate et le hile splénique.

Ce type d'irradiation a été abandonné au profit des irradiations localisées.

L'irradiation peut être limitée à la barre verticale du Y et à la loge splénique, épargnant ainsi les ovaires et la moelle hématopoïétique du bassin.

- Irradiation localisé : Involved Field (détails dans le chapitre description des faisceaux), ou territoire bulky ou résiduel.

***e- Organes à risque et contrainte de dose : [63, 85]***

- **Les poumons** : le V30 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 30 Gy) doit être inférieur à 20 %. Le V20 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 20 Gy) doit être inférieur à 35 %.
- **Le cœur** : lorsque le cœur est irradiée dans sa totalité, la Dmax doit être inférieure à 30 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % du cœur doit recevoir une dose supérieure à 30 Gy.

A noter qu'en cas d'atteinte initiale limitée au médiastin supérieur, il est possible lors de l'irradiation médiastino-sus claviculaire de protéger le cœur (et notamment le ventricule gauche) par un cache après une dose délivrée de 20 Gy, sans compromettre le contrôle de la maladie.

- **Les reins** : en l'absence d'insuffisance rénale, une dose maximale de 20 Gy peut-être délivrée dans un volume cumulé équivalent à un rein entier.
- **Les glandes parotides** : la dose moyenne doit être inférieure à 30 Gy et le V26 (c'est-à-dire le volume qui reçoit plus de 26 Gy) doit être inférieur à 50%, dans chacune des deux parotides.

- **La thyroïde** : lorsque la thyroïde est irradiée dans sa totalité, la Dmax doit être inférieur à 40 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % de la thyroïde doit recevoir une dose supérieure à 40 Gy.
- **Les ovaires** : la Dmax doit être inférieure à 5 Gy, c'est-à-dire que moins de 2 % d'un ovaire doit recevoir une dose supérieure à 5 Gy. Au besoin, il est possible d'organiser une transposition chirurgicale des ovaires avant la réalisation d'une irradiation pelvienne.

*f- Description des faisceaux :*

➤ **Irradiation localisée : involved field (IF) : (fig. 12) [72, 63, 84, 96]**

Actuellement, la radiothérapie est très souvent effectuée après plusieurs cures de chimiothérapie et s'adresse alors aux territoires initialement envahis ou masses résiduelles. Dans ce cas, les schémas de radiothérapie étendue ne sont plus de mise. Le volume cible est défini sur le bilan initial et le bilan effectué en fin de chimiothérapie.

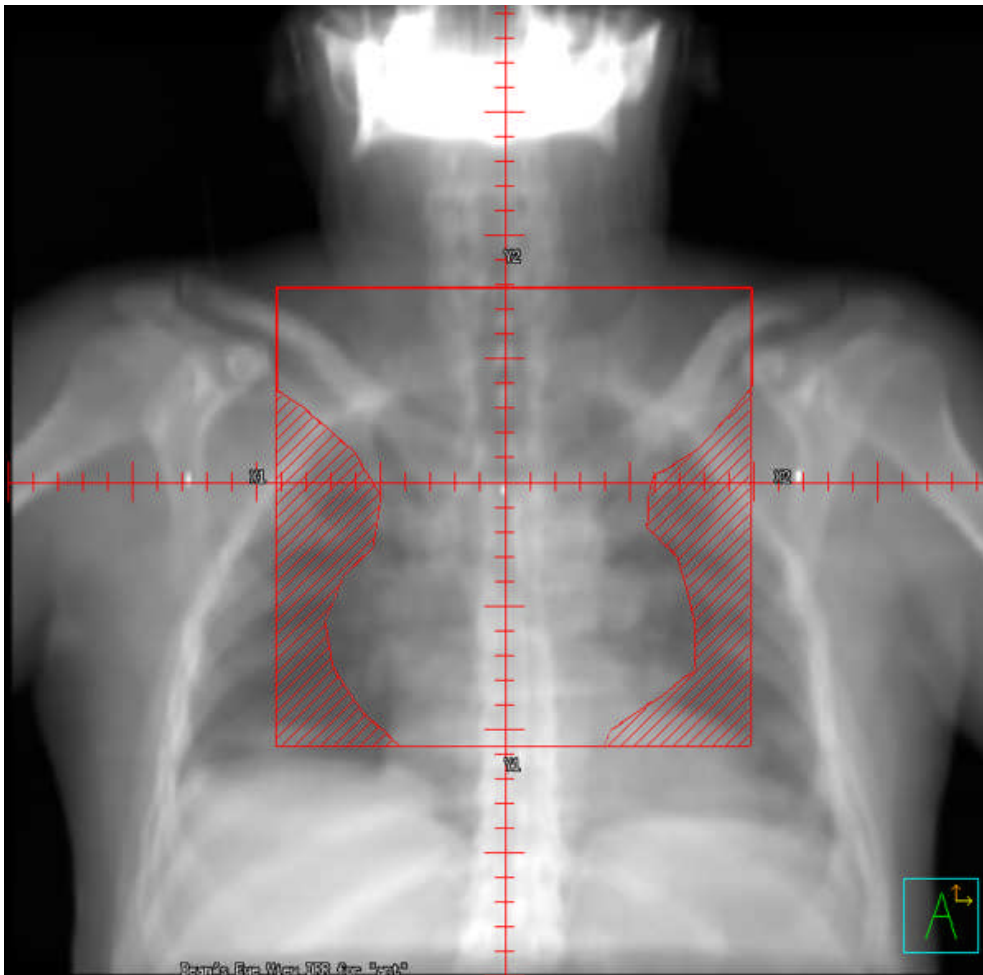
On définit ainsi 5 territoires sus diaphragmatiques : cervical droit et gauche, axillaire droit et gauche et médiastinal, dont les limites sont les suivantes :

- **cervical** : en haut, mastoïde, en bas, limite inférieure de la clavicule, en dehors, à 1 cm de l'articulation acromio-claviculaire. Si une adénopathie cervicale est présente, l'ensemble de cette aire doit être irradié. Il est possible, en cas d'adénopathie sus-claviculaire isolée d'abaisser la limite supérieure à l'interligne C1-C2 pour préserver les parotides ;



- **axillaire** : le bord supérieure inclut la partie supérieure de la clavicule et donc l'aire sus-claviculaire ; en dedans, on s'arrêtera au bord externe des corps vertébraux. Le bord inférieur inclut la pointe la plus latérale de la 6<sup>ème</sup> cote, le bord interne 1 cm de poumon ;
- **médiastin** : la limite supérieure est située à l'interligne C7-T1 et inclut en général les aires sus-claviculaires. La limite inférieure est classiquement placée 4 cm au dessous de la masse médiastinale initiale avant chimiothérapie. Le choix des limites latérales prend en compte la régression tumorale après chimiothérapie et les hiles pulmonaires sont systématiquement irradiés.

De même pour les aires sous diaphragmatiques, on peut définir une aire lombo-splénique, deux aires iliaques droite et gauche, et deux aires inguinales avec des limites similaires à celles décrites dans les champs classiques.



**Fig. 12.** Digitally reconstructed radiographs demonstrating: mediastinal involved field RT (IFRT).

*Koh et al. Radiation Oncology 2007 2:13 doi: 10.1186/1748-717X-2-13*

## **2- Dose-étalement-fractionnement :**

### ***a- Dose : [63, 72, 77]***

Initialement la RTH exclusive a été le traitement standard des stades localisés avec des doses de plus de 40 Gy, puis la dose de 40 Gy est devenue la référence pour les territoires envahis traités par irradiation exclusive.

L'association d'une chimiothérapie a permis une désescalade de dose, ainsi la dose d'irradiation recommandée est de 30 Gy en cas de rémission complète et de 36 Gy en cas de rémission partielle.

Une analyse des données de plusieurs séries faite par Fletcher et Shukovsky a conclu que la courbe dose-réponse a été sigmoïde avec peu de contrôles locaux supplémentaires obtenus avec des doses supérieures à 30 Gy.

En cas d'irradiation d'organe, la dose délivrée varie en fonction du viscère envahi :

- En cas d'atteinte osseuse, la dose délivrée varie entre 20 et 30 Gy.
- En cas d'infiltration pulmonaire la dose d'irradiation est de 18-20 Gy.

Dans notre série, la dose délivrée a été corrélée à celle recommandée, soit 36 ou 40 Gy.

### ***b- Etalement-fractionnement : [72]***

Il est recommandée de délivrer 1.8 à 2 Gy par séance à raison de 5 séances par semaine. Ceci est corrélé à l'étalement / fractionnement utilisé dans notre étude.

### 3- Dosimétrie : [72]

Elle définit l'étude de la distribution des doses au niveau des volumes cibles et au niveau des organes critiques.

Elle doit s'assurer du maximum d'homogénéité possible de la dose à l'intérieur du volume traité, afin d'éviter des hétérogénéités pouvant entraîner un surdosage de certaines régions.

Tous nos malades à cette période étaient traités par RTH conventionnelle.

### 4- Contrôle de qualité :

L'importance de la qualité de l'irradiation a été soulignée, en particulier par les équipes américaines et allemandes. On distingue 3 aspects au contrôle de qualité en RTH :

- le contrôle de qualité « **physique** » : vérification de la qualité des faisceaux, de l'appareillage, des systèmes de dosimétrie...
- le contrôle de qualité « **clinique** » : évaluation de la dose prescrite, de la définition des volumes cibles, de la balistique adoptée...
- le contrôle de qualité « **technique** » : estimation de la reproductibilité de la mise en place, des moyens de contention ...

Dans le cadre du protocole H8 de l'EORTC, qui s'adressait aux patients atteints de maladie de Hodgkin sus-diaphragmatique de stades I et II, un tel contrôle a été effectué, et il a été noté 13,6 % de déviations majeures en termes de volume traité et 39,7 % de déviations majeures (plus de 10 % d'écart avec la dose prévue) en termes de dose. La plupart des déviations majeures concernant le volume irradié se situaient au niveau des aires cervicales, où certains radiothérapeutes ont abaissé la limite supérieure des faisceaux afin de protéger

les parotides, et au niveau du médiastin et des hiles, où les marges de sécurité demandées par le protocole n'ont pas toujours été respectées. En termes de dose, des erreurs de prescription ont été notées au niveau cervical, mais aussi au niveau du médiastin inférieur, où un cache cardiaque a parfois été ajouté après 30 Gy. Un tel contrôle de qualité montre donc un taux de déviation non négligeable;

## **B- RADIOTHERAPIE CONFORMATIONNELLE :**

### **1- Généralités : [64]**

Les progrès technologiques de cette fin de siècle, ou les performances des techniques d'imagerie, des systèmes informatiques et des appareils de traitement n'ont cessé de croître, mettent aujourd'hui à la disposition des radiothérapeutes des moyens et des outils indispensables à la mise en œuvre d'une radiothérapie de précision : la radiothérapie conformationnelle.

La radiothérapie conformationnelle a pour objectif d'améliorer le taux de contrôle local tout en limitant la toxicité grâce à une adéquation la plus exacte possible entre le volume cible tumoral déterminé par une imagerie tridimensionnelle et le volume irradié.

Cette démarche « tridimensionnelle » de la planification du traitement nécessite des moyens technologiques performants, des moyens humains importants et une méthodologie précise. Une attention rigoureuse associée à un contrôle de qualité approfondi sont nécessaires à chaque étape de la préparation du traitement si l'on veut que la simulation du traitement sur ordinateur ne reste pas à l'état virtuel ou ne conduise pas à des erreurs et imprécisions supplémentaires.

## **2- Plan de traitement :**

### ***a- Acquisition des données anatomiques :***

La mise en œuvre d'une simulation virtuelle ne peut se concevoir sans une connaissance et une représentation précise du volume à irradier et des volumes à épargner.

Nul besoin de souligner l'importance de cette étape d'acquisition des données et au soin qu'elle requiert dans :

- la mise en place du patient dans une position strictement identique à celle qui sera utilisée pour le traitement, avec utilisation de système d'immobilisation ;
- le repérage de points anatomiques connus et du plan de table afin de déterminer un système de coordonnées propre au patient ; [24, 64]

### **➤ *Système de contention et d'immobilisation :***

Le système d'immobilisation est actuellement indispensable pour la précision et la reproductibilité de positionnement du patient, cependant ce système doit être compatible avec la réalisation de la tomodensitométrie. Il doit donc s'adapter à la table du scanner, ne pas altérer la qualité de l'image et ne pas être trop encombrant pour ne pas gêner le passage du patient dans le tunnel [24].

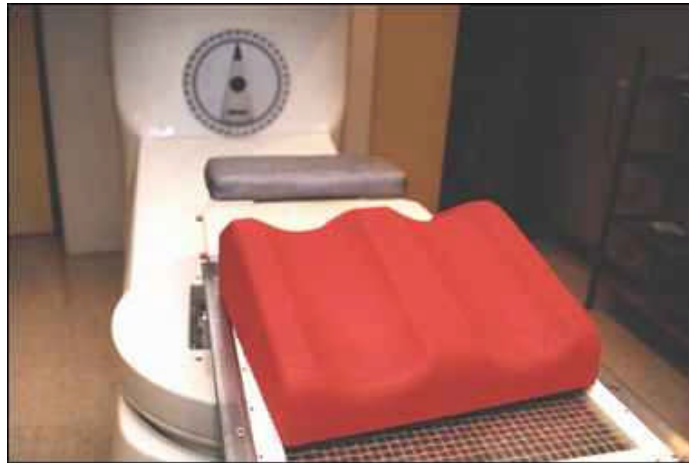
- ✓ **Contention tête-cou :** réalisée par des masques thermoformés qui doivent couvrir les épaules et le haut du crane afin de limiter les imprécisions dues au mouvement du cou et l'affaissement progressif des cales (fig. 13).



**Fig. 13** : Masque thermoformé prenant les épaules.

✓ **Contention bassin** : le moule en plastique thermoformé est utilisé avec en général le patient allongé sur le ventre. Le matelas moulé personnalisé réalisé à partir d'un liquide qui se solidifie en mousse expansée constitue la contention la plus courante.

L'utilisation d'un système de contention par coque individuelle et d'un centrage facilité par des points de repère au niveau des tibias a permis de diminuer l'erreur de positionnement qui désormais de 5 mm et qui sera prise en compte dans le choix des marges entre le volume cible clinique et le volume cible prévisionnel au moment de la dosimétrie (fig. 14).



(a)



(b)

**Fig. 14** : moyens de contention pelvienne.

*(a)- Cale de contention pelvienne.*

*(b)- Matelas de contention moulé.*



- ✓ **Contention thorax** : elle est beaucoup plus complexe car toute immobilisation laisse à la colonne vertébrale un degré de liberté transverse de l'ordre d'un centimètre. Toutefois, plusieurs auteurs rapportent que la contention doit être faite avec une mousse de polyuréthane, les deux bras au dessus de la tête. Cette contention permet un grand choix de faisceaux et donc une meilleure couverture du volume cible tout en épargnant le tissu sain avoisinant (fig. 15).



**Fig. 15** : Moyen de contention thoracique.

➤ ***Système d'imagerie*** :

Parmi les différents systèmes d'imagerie disponibles, le scanner est aujourd'hui le mieux adapté aux exigences de ce type de simulation.

La scannographie sans injection est indispensable pour la prise en compte des hétérogénéités tissulaires. Le mode d'acquisition des images scannographiques est habituellement séquentiel avec la réalisation de coupes jointives. L'acquisition spiralée permet une meilleure définition et description des lésions radiologiques [24].

L'examen scanographique doit être réalisé en respectant un certain nombre de conditions si l'on veut que les images acquises puissent être exploitées par le système de planification de traitement.

Des protocoles d'acquisition d'images, spécifiques doivent être clairement établis en accord avec les caractéristiques (logiciels et mémoires) des systèmes informatiques. Ces protocoles indiquent :

- les paramètres d'acquisition d'images (matrice, zoom, champ de reconstruction) ;
- La région anatomique à explorer en précisant les limites inférieures et supérieures souhaitées ;
- L'espace et l'épaisseur des coupes.

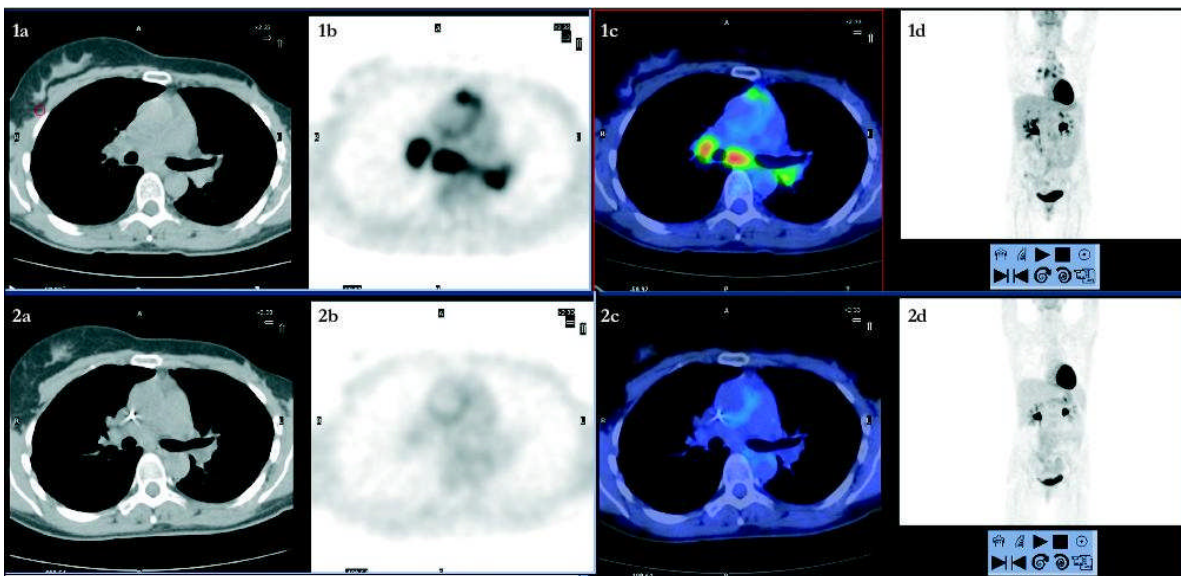
On réalise habituellement une série de coupes jointives d'une épaisseur de 3 à 5 mm pour les tumeurs de la tête et du cou, et de 5 à 10 mm d'épaisseur pour le tronc, sur l'ensemble du volume cible et des organes à risque [24].

Une fois l'examen scanographique réalisé, il est ensuite nécessaire de pouvoir transférer l'ensemble de ces données anatomiques sur le système de planification de traitement sans aucune perte d'information.

L'utilisation du TEP-FDG qui est une technique d'imagerie fonctionnelle et métabolique dont la spécificité et la sensibilité est supérieure à ceux de la TDM et l'IRM, permet de mieux planifier l'irradiation en délimitant avec plus de précision les volumes cibles ainsi que les tissus sains avoisinants. Elle permet de détecter précocement une atteinte évolutive nécessitant une intensification thérapeutique par RTH et la différencier ainsi d'un simple tissu cicatriciel [4].

Ainsi le TEP a permis d'obtenir à la fois : le bilan d'extension du cancer, l'acquisition des données anatomiques pour la dosimétrie et la définition du volume cible macroscopique biologique. Elle va donc permettre de réaliser un traitement personnalisé, avec optimisation de la dose d'irradiation (dans le but d'augmenter l'efficacité de la radiothérapie conformationnelle et de diminuer la toxicité aux tissus sains) et de réduire la variabilité interobservateur dans la définition des volumes cibles tumoraux.

Pour une analyse plus fine, les données des 3 techniques d'image pourront être fusionnées (fig. 16).



**Fig. 16** : Patiente de 22 ans présentant une maladie de Hodgkin.

Série 1 : TEP-TDM réalisée avant traitement avec présence d'une masse ganglionnaire médiastinale visible sur les coupes TDM (1a). Les coupes TEP, TDM de fusion (1b, 1c) et le volume scintigraphique 3D (1d) montrent que les cibles ganglionnaires fixent très intensément le  $^{18}\text{F}$ FDG. Série 2 : Coupes médiastinales TDM, TEP, TDM de fusion (2a, 2b, 2c) et volume scintigraphique 3D (2d) réalisés après chimiothérapie montrant un aspect de réponse métabolique complète.

***b- Traitement des images :***

Les consoles de dosimétrie, longtemps limitées dans leur application à un calcul et à une représentation de la dose dans un nombre limité des plans, se trouvent donc aujourd'hui dotées d'outils d'imagerie et de logiciels de représentation tridimensionnelle puissants.

La représentation géométrique tridimensionnelle du patient nécessite de tracer le contour externe et les contours des volumes d'intérêt dans chacune des coupes transverses acquises au scanner.

Si certains de ces contours peuvent se faire de manière automatique par recherche d'une ligne d'iso-densité (contours externe, poumons), il n'en reste pas moins que la plupart des contours internes doivent être ensuite retouché en certains points ou les systèmes de reconstruction peuvent conduire à des erreurs. Cette étape d'exploitation des images conduit à la reconstruction d'un « patient virtuel » sur la console de l'ordinateur [24, 42].

***c- Définition des volumes à irradier :***

L'irradiation conformationnelle vise à délivrer une dose absorbée égale à la dose prescrite et répartie de manière homogène.

Du fait des incertitudes liées à l'extension tumorale, aux mouvements du patient, et de ses organes, et à la réalisation du traitement, des marges de sécurité sont nécessaires. Ces marges aboutissent à la définition de plusieurs volumes emboîtés, dépendant soit de critères cliniques (volume tumoral macroscopique, volume cible anatomo-clinique), soit des conditions d'irradiation (volume prévisionnel) [42, 47].

L'international commission on radiation units (ICRU) a défini 5 volumes à prendre en compte lors d'irradiation :

- **Le GTV (gross tumor volume)** : Il comprend l'ensemble des lésions tumorales, mesurables, palpables ou visibles avec les moyens actuels d'imagerie. Sa détermination est directement corrélée aux limites de l'imagerie [47].
- **Le CTV (clinical target volume)** : Il comprend l'ensemble du volume anatomique dans lequel on veut éradiquer la maladie cancéreuse macroscopique et/ou microscopique. Il implique l'évaluation des risques d'envahissement en fonction des connaissances cliniques, et la prise en compte des risques encourus éventuellement par les tissus sains inclus dans ce volume. Il est défini selon les mêmes principes que le GTV, avec une marge de sécurité définie autour du volume tumoral macroscopique [47].
- **Le PTV (planning target volume)** : Il s'agit du volume le plus large, tenant compte de toutes les incertitudes, et sur lequel s'effectue l'étude dosimétrique permettant de définir le plan de traitement.

Concept géométrique, il est défini à partir du volume cible anatomo-clinique et d'une marge de sécurité prenant en compte toutes les incertitudes liées au patient, à la mise en place, et à l'équipement.

Au cours de la dernière décennie, un certain nombre d'études ont été entreprises pour essayer d'améliorer l'évaluation de la marge globale conduisant au volume cible prévisionnel, rapporté notamment dans le rapport ICRU 62.

L'ICRU a donc défini deux marges élémentaires répondant à ce besoin, et dont la combinaison doit permettre de mieux évaluer la marge globale permettant de passer du volume cible anatomo clinique au volume cible prévisionnel :

- ✓ La marge interne et le volume cible interne : la marge interne est ajoutée au volume cible anatomo clinique pour prendre en compte les mouvements physiologiques des organes dans le patient relevés par rapport au système de coordonnées internes liés au patient.
- ✓ La marge correspondant aux incertitudes de réalisation du traitement : cette marge correspond au décalage potentiel entre la zone irradiée (coordonnées de l'installation) et le volume interne (coordonnées du patient), lié à des inexactitudes ou à un manque de reproductibilité.

Le volume cible prévisionnel s'obtient donc on « ajoutant » au volume cible interne la marge correspondant aux incertitudes de réalisation du traitement, de telle sorte qu'il représente effectivement, dans des coordonnées fixes par rapport à l'installation, le lieu où se trouve toujours le volume cible interne et, à fortiori, le volume cible anatomo clinique [47].

- **Le TV (treated volume) :** Il correspond au volume entouré d'une surface isodose spécifiée par le radiothérapeute, correspondant à un niveau de dose minimal permettant d'atteindre le but du traitement. Dans l'idéal, ce volume traité devrait correspondre au volume prévisionnel [47, 64].

Un indice de conformité peut être utilisé quand le volume cible prévisionnel est entièrement enveloppé par le volume traité. Un tel indice a été défini comme le rapport du volume traité au volume cible prévisionnel et peut être utilisé

comme l'un des éléments du processus d'optimisation. La RTC devrait conduire à une valeur de cet indice proche de l'unité [47].

- **Le VI (Irradiated volume)** : le volume irradié est le volume de tissus recevant une dose considérée comme significative vis-à-vis de la tolérance des tissus sains.

Ainsi, avec l'avènement de la RTC, les marges et les volumes se sont réduits. Au niveau du médiastin, BROWN et al ont proposé une marge de 0.7 cm latéralement, de 0.5 cm dans le sens antéropostérieur et de 1 cm dans le sens cranio-caudal.

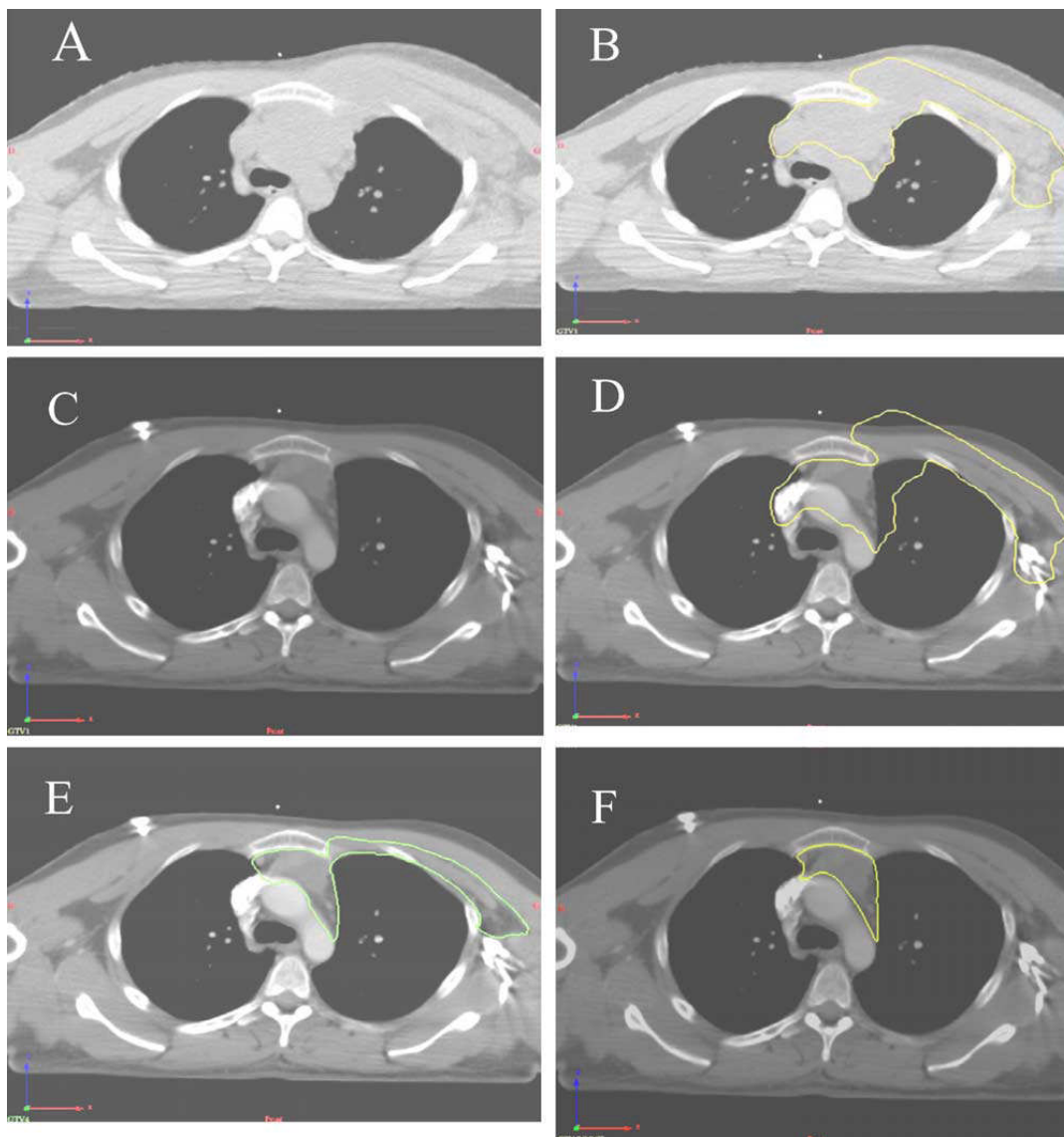
***d- Définition des organes à risque :***

La description et la délimitation des organes à risque est une étape importante en radiothérapie conformationnelle pour tenir compte des données pronostiques de complications dans l'établissement du plan de traitement.

Par analogie avec les tissus tumoraux, sont définis pour les organes à risque, deux volumes :

- Un volume prévisionnel des organes à risque prenant en compte les mouvements internes des organes à risque et les incertitudes de mise en place.
- Un volume irradié correspondant au volume des tissus sains recevant une dose considérée comme significative en termes de tolérance [42, 64].





**Fig. 17:** CTV et GTV d'une masse médiastinale en RP.

- A- Coupe scanographique coronale avant chimiothérapie.
- B- Contourage du volume tumoral (jaune).
- C- Coupe scanographique coronale après chimiothérapie.
- D- Volume tumoral initial dans une coupe scanographique après chimiothérapie (jaune).
- E- Contourage du CTV adéquant prenant en compte le volume tumoral initial (vert).
- F- Contourage du GTV adéquant pour le boot de radiothérapie (jaune)

*e- Définitions des faisceaux :*

La radiothérapie conformationnelle fait intervenir des faisceaux de forme complexe adaptée à la configuration du volume tumoral [64]. Des accessoires sont interposés dans le faisceau à la sortie de l'accélérateur pour modifier la forme du champ. Cette **collimation** doit être spécifique, faite sur mesure pour chaque champ. Cette collimation assure la **conformation** du faisceau [83].

➤ *Nombre de faisceaux :*

Lors de l'irradiation conventionnelle, on utilise au maximum 4 faisceaux coplanaires. Par contre, la radiothérapie conformationnelle fait appel à plusieurs faisceaux coplanaires ou non.

Sont considérés comme non coplanaires des faisceaux dont les axes ne sont pas situés dans un même plan. En pratique courante, ce terme est employé pour des faisceaux dont les axes ne sont pas parallèles au plan des coupes scanographiques et dont la mise en place nécessite parfois une rotation de la table de traitement [64].

L'objectif est d'améliorer la distribution de dose dans les volumes cibles et de mieux protéger les organes à risque en multipliant les portes d'entrée [64].

➤ *Positionnement des faisceaux :*

Le positionnement des faisceaux peut être basé sur une distance source-peau fixe ou réalisée en technique isocentrique. Pour une approche conformationnelle, on a une supériorité de la technique isocentrique puisque tous les faisceaux peuvent être traités successivement sans déplacer le patient. L'isocentre est placé éventuellement automatiquement, au centre du volume cible [104].

➤ *Forme des champs :*

En radiothérapie conformationnelle, la balistique fait appel souvent à un nombre de faisceaux généralement supérieur à ce qui est classiquement utilisé. Ainsi sont apparus de nouveaux équipements tels que les collimateurs multilames.

Un collimateur est constitué de deux groupes opposés de lames indépendantes, chaque lame étant actionnée par un moteur individuel commandé à distance par un ordinateur. Cet accessoire peut être soit intégré au collimateur principal de l'ordinateur, soit ajouté sous le collimateur principal [64].

D'un point de vue technique, un collimateur multilames est caractérisé par le nombre de paires de lames, la largeur de leur projection à l'isocentre, leur focalisation éventuelle. On le qualifie aussi par les dimensions maximales du champ réalisable et la possibilité pour chaque lame de dépasser la ligne médiane pour éventuellement croiser les lames adjacentes opposées (fig. 18) [64].

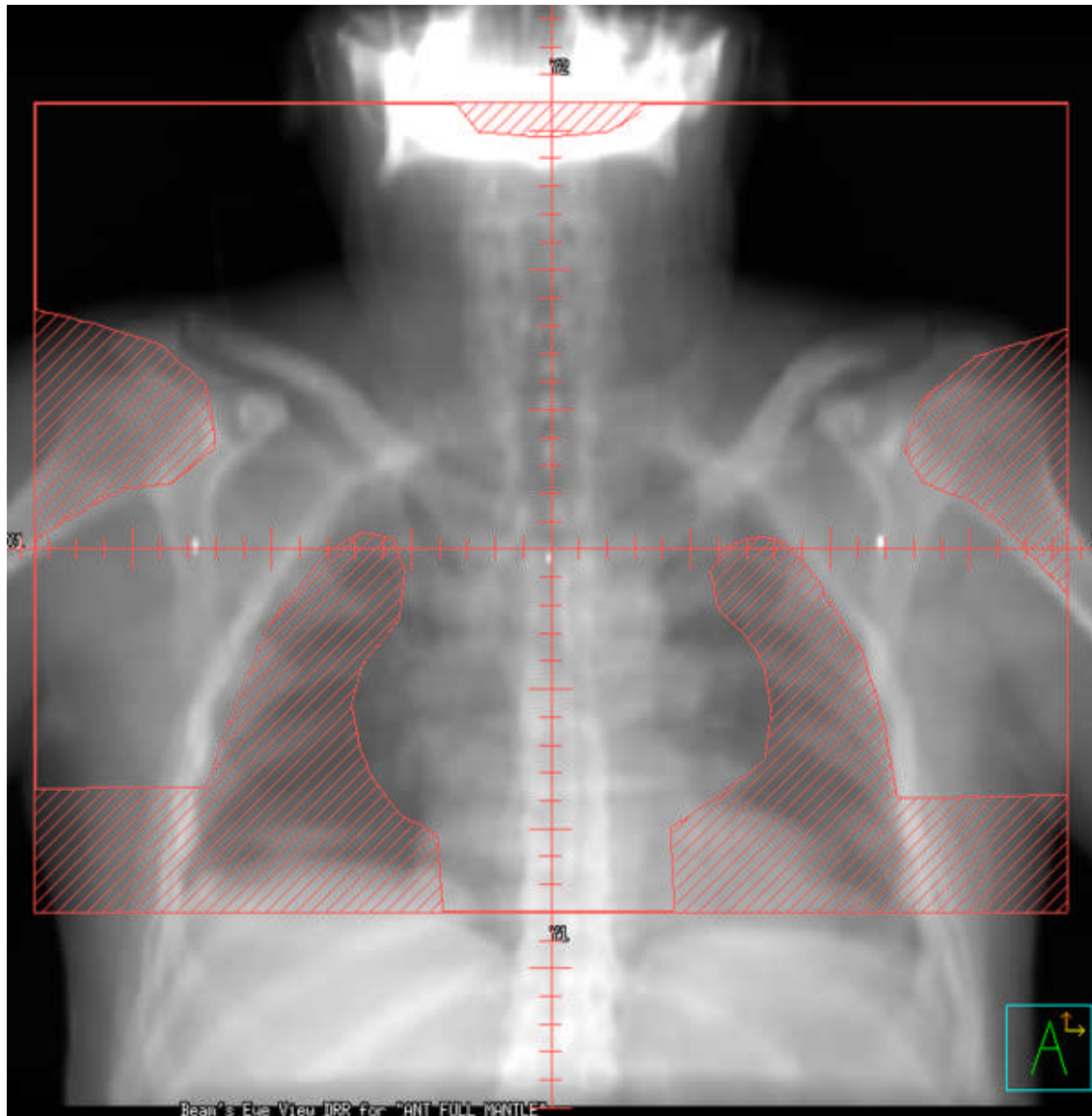


**Fig. 18** : Collimateur multilames dans la tête d'un accélérateur linéaire.

Le Beam's eye view (BEV) est un outil de simulation virtuelle interactif qui permet, à partir d'une visualisation des structures anatomiques telles qu'elles sont vues par le faisceau (c'est-à-dire depuis la source de l'appareil de traitement), de choisir l'incidence optimale du faisceau capable d'exclure les organes à risque et de définir, pour cette incidence donnée, la forme du champ d'irradiation la plus adaptée au volume à irradier [24].

Si le choix de la meilleure angulation de faisceau est souvent laissé à l'utilisateur, le tracé des contours du champ complexe, incluant le volume cible et une marge de sécurité, peut se faire avec une approche automatique puis un éventuel ajustement manuel fin. Dans le cas de l'utilisation d'un collimateur multilames, cette automatisation permet d'obtenir immédiatement les coordonnées de chacune des lames.

L'approche de la vue de la source constitue le meilleur critère pour distinguer une radiothérapie conventionnelle d'une irradiation conformationnelle. La possibilité de reconstruire par ordinateur des radiographies virtuelles à partir d'une série de coupes adjacentes (DRR) est particulièrement intéressante pour la phase de vérification du traitement (fig. 19) [104].



**Fig. 19:** Digitally reconstructed radiographs demonstrating: mantle RT field (anterior beam shown).

*Koh et al. Radiation Oncology 2007 2:13*

*f- Dosimétrie :*

La dosimétrie tridimensionnelle est devenue possible grâce à la représentation 3D de la zone à irradier et des structures avoisinantes, et grâce aux autres progrès techniques qui ont été évoqués. Cette dosimétrie est l'apanage d'aussi bien la dosimétrie conventionnelle que conformationnelle. Elle constitue la plus importante différence par rapport à la radiothérapie classique. Les logiciels de dosimétrie actuels intègrent :

- les données de l'examen TDM ou de l'IRM avec la forme externe du patient,
- les contours de volume cible,
- une marge de sécurité, destinée à couvrir l'éventuel envahissement microscopique et les mouvements du volume cible,
- la forme 3D du rayonnement en tenant compte de la divergence du faisceau.

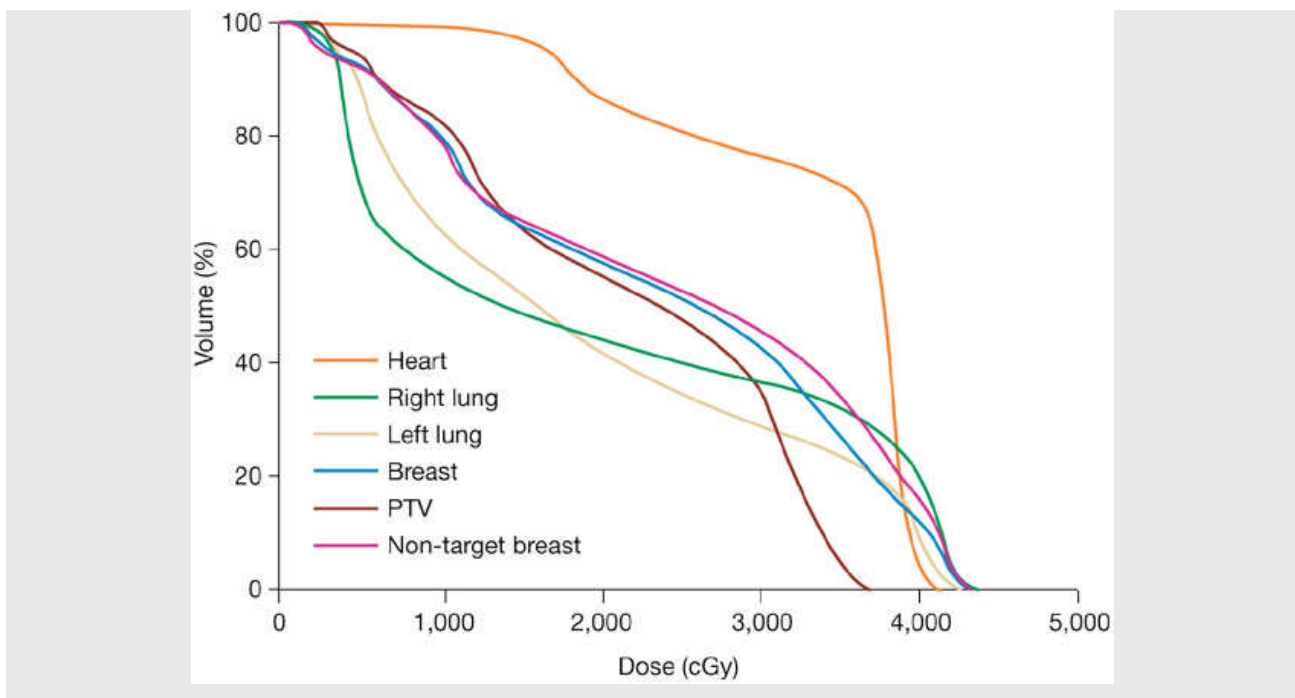
En effet le calcul prévisionnel de distributions de dose au sein du patient virtuel est indispensable à une pratique conformationnelle de la radiothérapie, car il laisse le maximum de liberté dans le choix de la balistique de traitement et l'optimisation des différents faisceaux.

A partir des données du faisceau et des caractéristiques de la machine, le logiciel va calculer la répartition de dose. Sur le plan informatique, la rapidité de calcul accrue, la taille mémoire largement augmentée et l'intégration des méthodes de calcul sophistiquées offrent la possibilité, en un temps très court, de réaliser une dosimétrie 3D [104].

La validation d'un plan de traitement passe par une connaissance précise de la distribution des doses dans différents plans d'intérêt (transverses, frontaux, sagittaux). Cette validation peut être complétée par une visualisation des isodoses sur une représentation tridimensionnelle du patient [64].

Les histogrammes dose-volume (HDV) sont également des outils très utiles dans le choix d'une technique d'irradiation puisqu'ils permettent, en complément de l'analyse qualitative donnée par les distributions de dose, d'avoir une analyse quantitative des résultats. Un histogramme dose-volume permet, à l'aide d'une représentation graphique, de quantifier pour chaque structure d'intérêt la proportion des volumes de tissus recevant une dose comprise dans un intervalle donné (HDV différentiel).

Les histogrammes dose-volume offrent, par ailleurs, la possibilité de comparer quantitativement deux techniques de traitement en mettant en évidence, grâce à un affichage simultané des histogrammes sur un même graphe, des volumes de sous ou surdosage [24].



**Fig. 20** : Histogramme dose volume pour une radiothérapie en mantelet.

---

***g- Vérification du plan du traitement :***

➤ ***Assurance de qualité :***

Le contrôle de qualité de la radiothérapie conformationnelle est une étape incontournable avant toute mise en traitement. Ce premier contrôle peut être effectué avec un simulateur et/ou l'appareil de traitement si celui-ci est équipé d'un système d'imagerie en temps réel [24].

La préparation du traitement ayant été faite sur ordinateur et sur un patient « virtuel » et « figé », cette étape permet :

- de vérifier que les paramètres géométriques de la simulation virtuelle sont techniquement applicables ;
- de reproduire sur le patient réel la géométrie d'irradiation déterminée sur le patient virtuel et de s'assurer de sa bonne conformité ;
- de repérer sur le patient les points de centrage permettant, par la suite, la reproduction de la mise en place [24].

➤ ***Imagerie de contrôle :***

La mise en œuvre d'une technique d'irradiation déterminée par simulation virtuelle ne se conçoit pas aujourd'hui sans l'aide de la DRR (reconstruction digitale d'une radiographie) [24]. Cette simulation informatique, obtenue à partir des données scanographiques, fournit pour une incidence de faisceau donnée une image analogue à un cliché de simulation classique, sur laquelle peuvent être projetés les limites géométriques du champ d'irradiation et les volumes d'intérêt.



La DRR va donc servir d'élément de référence pour s'assurer du bon accord entre le « souhaité » et le « réalisé ». Pour la majorité des techniques d'irradiation envisagées, les éléments de comparaison seront les films de contrôle réalisés avec le simulateur et/ou les images obtenues par imagerie portale [24].

En revanche, dans le cas de faisceaux non coplanaires, la DRR constitue le seul document disponible, de bonne qualité, permettant de visualiser le champ d'irradiation par rapport aux structures anatomiques dans les conditions de traitement.

Ainsi, l'imagerie portale constitue un système d'imagerie qui est placé sous la table du traitement. Il utilise les rayons X émis par l'accélérateur et restitue une image du champ d'irradiation. Le bon positionnement du malade et la bonne « balistique » du tir.

➤ ***Système d'enregistrement et de vérification :***

La vérification de la position du patient doit être complétée par celle de la conformité de tous les paramètres de la machine.

En radiothérapie conformationnelle, ce contrôle est obligatoire, il repose sur un système informatique de gestion et de contrôle des paramètres de traitement vérifiant l'adéquation entre la prescription et la réalisation du traitement pour chaque faisceau.

Compte tenu de la multiplicité des paramètres de traitement, un contrôle informatisé est indispensable en conditions conformationnelle et largement recommandé pour la pratique d'irradiations classiques. Il assure, par ailleurs,

l'enregistrement du déroulement de chaque séance et la tenue d'une véritable feuille de traitement informatisée. Son intégration dans un réseau informatique, reliant la station de préparation du traitement et l'accélérateur, facilite le transfert des données pertinentes et évite les erreurs saisies [104].

➤ *Dosimétrie in vivo :*

La qualité de la radiothérapie conformationnelle est fondée, entre autre, sur la détermination des marges de sécurité liées aux erreurs de repositionnement quotidiennes. Afin d'apporter une cohérence dans la procédure, il convient de vérifier que le niveau de qualité souhaité est atteint. Les imageurs électroniques permettent d'augmenter le nombre des contrôles, de réaliser toutes les incidences et d'améliorer les méthodes de vérification. Leur utilisation est malheureusement très limitée par le grand nombre des malades par accélérateur et le temps nécessaire à leur analyse.

Ainsi, il n'est donc pas exclu de réaliser un mauvais traitement conformationnel, faute de n'avoir pu contrôler suffisamment.

L'utilisation de diodes ou de détecteurs thermo luminescents (TLD) placés sur la peau du patient ou dans les cavités naturelles, est la forme de dosimétrie in vivo la plus utilisée [64].

### **III- COMPLICATIONS THERAPEUTIQUE :**

Bien que le taux de guérison des patients atteints de LH, tous stades confondus, soit de 75 %, l'excès de mortalité observé au-delà de 15 ans est lié essentiellement à l'apparition de seconds cancers et aux complications cardiaques [11].

La dose de radiothérapie et les agents alkylants seraient les principaux facteurs de risque. La combinaison d'une radiothérapie étendue avec une chimiothérapie pourrait aussi jouer un rôle. Le risque semble diminuer avec l'ABVD, qui ne contient pas d'agent alkylant, mais il pourrait demeurer similaire avec les thérapies pouvant être utilisées en deuxième ligne (BEACOPP, Stanford V) [77].

Ces complications peuvent être répartis en deux types : malignes et non malignes.

#### **A- COMPLICATIONS NON MALIGNES :**

##### **1- Complications hématologiques :**

La toxicité hématologique représente la principale complication précoce au cours de la RTH du LH, tant par ses risques propres (infections, hémorragie) que par le fait qu'elle peut imposer l'arrêt du traitement constituant ainsi le principal obstacle au respect du programme thérapeutique défini initialement.

Ainsi une surveillance rigoureuse s'impose par la pratique d'une numération formule sanguine avant de démarrer la RTH, au début, au milieu et à la fin de chaque séance d'irradiation.

Le traitement est considéré comme hémato-toxique lorsque la NFS montre une cytopénie : une leucopénie  $< 2000/\text{mm}^3$  ou une thrombopénie  $< 100000/\text{mm}^3$ , imposant un arrêt de la RTH d'au moins 8 jours. La lignée plaquettaire semble être la plus sensible.

Cette hématotoxicité est proportionnelle au volume irradié : 42% des irradiations sus et sous diaphragmatiques contre 11.5% des irradiations d'un seul coté du diaphragme [2]. Elle est plus fréquente après irradiation sous diaphragmatique (40% pour un Y inversé) que lors d'irradiation sus diaphragmatique (25% pour le mantelet), vu que la proportion de moelle osseuse active irradiée dans le premier cas est plus importante que celle impliquée dans le second cas [17].

De même elle semble être influencée par l'âge et les valeurs de l'hémogramme au début de la RTH (16% ont un arrêt du traitement quand l'hémogramme est normal, contre 63% en cas de cytopénie préexistante).

Alors que le sexe, le stade et le type de CTH n'ont aucune influence sur l'hématotoxicité. Ceci a été démontré par les séries de PIERGA, PEIFFERT et LOEFFLER qui ont rapporté l'effet de la dose d'irradiation sur l'augmentation du taux de leucopénie et de la thrombopénie en passant de 20Gy à 40Gy.

Cependant, DIEHEL et al [58], sur une série de 1201 patients de stade avancé, ont constaté que l'incidence de la toxicité hématologique aigue était très élevée pour les patients traités par le protocole de CTH : BEACOPP-intensifié en comparaison avec ceux traités par COPP/ABVD et le BEACOPP standard : la leucopénie de grade III-IV est apparue dans 90% des cas traités avec le BEACOPP-intensifié vs 37% avec le BEACOPP standard et 19% avec le COPP/ABVD.

Selon ENGERT et al [71], la réduction du volume d'irradiation combinée à la CTH permet de réduire la fréquence de l'hématotoxicité. La leucopénie est survenue chez 49.1% des patients traités par 4 cures de COPP/ABVD+RTH-EF vs 33.3% de ceux traités par 4 cures de COPP/ABVD+RTH-IF, la thrombopénie a intéressé respectivement 16.7% et 5.5% des cas.

L'EORTC a noté dans son essai H8 concernant les patients de stade localisé traités par une association CTH+RTH (MOPP/ABV+RTH-IF ou EF), que la toxicité hématologique grade 3 ou 4 est survenue chez 49% des malades durant la CTH et seulement chez 9% des patients durant ou après la RTH [75].

Alors que BONADONNA et al [32], dans leur série de 140 patients de stade localisé traités par 4 cures d'ABVD+RTH-IF, ont rapporté une fréquence de neutropénie grade III de 9% et grade IV de 0.9% uniquement.

Il a été démontré également que la réduction du nombre de cures de la CTH permet de réduire l'incidence de cette hématotoxicité : 22% si traitement par 4 cycles d'ABVD+RTH-IF vs 15% si traitement par 2 cycles d'ABVD+RTH-IF.

Dans notre série, la toxicité hématologique a intéressé 3 patients l'anémie a été observée dans 2 cas, la thrombopénie dans un seul cas et l'aplasie médullaire a été observée dans un cas.

## **2- Complications digestives :**

Les complications digestives tardives graves sont favorisées par la chirurgie abdominale et des doses par fraction supérieures à 2 Gy [77].

- L'irradiation des glandes salivaires peut induire une sécheresse buccale (xérostomie) favorisant ainsi le développement des caries dentaires et des mycoses buccales. Même à forte dose (35Gy à 45Gy),

cette hyposialie est réversible après arrêt de la RTH, cette complication survient essentiellement dans l'irradiation cervicale haute [116].

- L'utilisation de l'IMRT permet de réduire et de limiter la survenue de cette complication en diminuant considérablement la dose reçue par la parotide en comparaison avec la RTH conventionnelle en cas d'irradiation cervicale ou l'anneau de Waldeyer.
- Les lésions oeso-gastriques peuvent se voir lorsque la RTH est délivrée à une dose élevée qui avoisine 40Gy. Ce qui est le cas de 11 cas dans notre série dont 3 cas ont présenté une œsophagite grade II et les 8 autres ont développé une œsophagite grade I au cours d'une irradiation localisée à 36-40Gy.
- Les troubles digestifs à type de nausées/vomissements peuvent survenir. Leur fréquence et importance dépendent du volume irradié. L'utilisation d'une CTH utilisant la dacarbazine à la RTH fait accentuer ces toxicités digestives. Pour prévenir ces troubles, de nouveaux régimes sont utilisés tel que EBVP (épirubicine, bléomycine, vinblastine, prédnisone) ou BCVPP (bléomycine, cyclophosphamide, vinblastine, procarbazine et prédnisone) [1].

STRAUSS et al, sur une série de 152 patients de stade I-IIIa traités par 6 cures d'ABVD+RTH-IF, notent que les nausées et les vomissements sont survenus dans 10% des cas.

ENGERT et al [71], constatent que la RTH étendue est liée à plus de toxicité digestive que la RTH localisée IF. Ils rapportent la survenue de nausées+vomissements dans 62.5% des cas traités par RTH-EF vs 29.1% traités par RTH-IF et la survenue d'une toxicité gastro intestinale dans 17.5% des cas ayant reçu RTH-EF vs 4.1% ayant reçu RTH-IF.

Dans notre série ces troubles ont été notés chez 2 malades sans qu'il y ait un retentissement sur l'observance du traitement.

### **3- Complications cutanées et muqueuses :**

Les réactions cutanées observées en particulier au niveau du creux sus claviculaire, axillaire et des creux inguinaux sont à type d'érythème et de pigmentation brune avec des rétractions de la peau.

Dans notre série ces complications ont été dominées par les radiodermites observées chez 22 patients (13%) dont 19 ont présenté une radiodermite grade 1 ayant nécessité un traitement symptomatique et 2 ont présenté une radiodermite grade 2.

Les radiomucites ont été observés chez 56 patients dont 43 ont présenté une radiomucite grade 1, alors que 13 patients ont présenté une radiomucite grade 2.

### **4- Complications cardio-vasculaires :**

Le cœur fut longtemps considéré comme un organe radio résistant jusqu'au années 60, ou il est devenu évident qu'une multitude de lésions cardiaques qui débutent par une atteinte de la microcirculation induisant une ischémie tissulaire

responsable d'une fibrose cicatricielle tardive, peuvent être produites par des doses d'irradiation usuelles [105].

Actuellement, les complications cardio-vasculaires figurent parmi les complications non malignes les plus fréquentes, ils constituent la deuxième cause de mortalité liée au traitement après les complications néoplasiques, chez les patients ayant reçu une RTH médiastinale, avec un risque relatif élevé durant les 5 premières années suivant le traitement [77, 87].

La survenue des ces complications est tardive avec une latence qui peut atteindre plus de 20 ans.

Selon les données de la littérature, la prévalence des complications cardiaques induites par la RTH varie de 6 à 30%. L'incidence de survenue d'une atteinte cardio-vasculaire à 5, 10 et 20 ans est respectivement de 2%, 6% et 16%, elle est significativement influencée par l'âge : le taux d'incidence est de 4% si l'âge lors de la RTH est < 40 ans vs 10.2% si l'âge  $\geq$  40 ans, et par le sexe avec un taux de 7.9% chez l'homme vs 2.9% chez la femme et elle est plus élevée chez les patients qui ont subi une irradiation médiastinale avec un taux de 6.7% vs 1.6% chez ceux dont le médiastin n'a pas été irradié. Le risque relatif pour développer une atteinte cardiaque est de 3.1 d'après HANCOCK et al et le risque cumulatif est de 5.5% à 5 ans et de 14% à 12 ans [82, 97].

Le risque relatif de décès par complications cardiaques est compris entre 2.2 et 7.2 après irradiation médiastinale pour LH.

Ces complications cardio-vasculaires sont représentés essentiellement par :

- ✓ Les péricardites aiguës exsudatives survenant au cours de l'irradiation médiastinale surtout à dose élevée (35–40 Gy). La fréquence de survenue des péricardites est estimée aux alentours de 2 à 7% pour des doses d'irradiation



médiastinale de 35–40Gy. Le taux de mortalité par atteinte péricardique est de 0.7% chez les patients traités pour LH. Les péricardites ont disparu grâce aux nouvelles techniques d'irradiation (IMRT, RTC–3D). des échographies systématiques décèlent parfois des épanchements péricardiques à minima, totalement asymptomatiques [72].

- ✓ Les cardiomyopathies et la pancardite : le risque de survenue d'une atteinte myocardique augmente en cas d'association avec une CTH incluant les antracyclines. Dans de nombreuses publications parues sur le suivie des patients traités pour LH, on retrouve une diminution de la fraction d'éjection du ventricule gauche dans 30 à 50% des cas. Cependant, les patients traités avec des techniques modernes d'irradiation (IMRT, RTH avec blocage respiratoire) gardent une fonction cardiaque normale et la conservent pendant longtemps [113].
  
- ✓ Les anomalies valvulaires : l'atteinte des valvules se fait indirectement par fibrose myocardique péri valvulaire entraînant leur dysfonctionnement [63]. Ils sont souvent de type IM (insuffisance mitrale) et IA (insuffisance aortique). La fréquence varie de 15 à 30% avec une incidence cumulative de 6–45% à 20 ans et de 60% à 25 ans. Une dose inférieure à 30Gy ne provoque pas de lésion valvulaire. Le taux de mortalité par valvulopathie chez les patients irradiés est de 0.3% [45].

- ✓ Les troubles de conduction : sont souvent asymptomatique. Une dose modérée  $\leq 30\text{Gy}$  délivrée avec fractionnement classique es liée à un très faible risque d'apparition de ces troubles [44].
- ✓ Les anomalies des artères coronaires : sont dues à l'atteinte ischémique causée par la RTH qui endommage l'endothélium vasculaire en activant les facteurs mitogènes aboutissant à la fibrose. Ils sont plus rares que les complications péricardiques, souvent asymptomatiques [30, 101].

#### 5- Complications pulmonaires :

Les complications pulmonaires n'affectent pas de façon significative la survie des malades contrairement aux atteintes cardiaques. Néanmoins, elles interfèrent avec leur qualité de vie [63].

L'atteinte pulmonaire survenue essentiellement après irradiation médiastinale peut revêtir plusieurs aspects : des symptômes transitoires (toux, dyspnée) apparaissant dans le mois qui suit l'irradiation, fibrose médiastino-pulmonaire, sclérose des apex, pneumothorax spontané et plus rarement la maladie veino-occlusive, alors que la pleurésie post radique a complètement disparu [49, 63].

Ces complications sont aggravées par l'association d'une CTH contenant la bléomycine qui induit une toxicité pulmonaire chez environ 10% des patients avec une atteinte fatale dans 1% des cas, de plus l'effet de la bléomycine est dose dépendant : l'incidence de la fibrose interstitielle augmente régulièrement avec des doses cumulées supérieures à 450 mg [63], il survient plus fréquemment

chez les sujets d'âge avancé et peut entraîner des dégâts très sévères quand elle s'associe à la gemcitabine [33].

De même, il a été rapporté une toxicité pulmonaire avec la doxorubicine [77].

D'après DUGGAN et al [65], l'incidence des toxicités pulmonaires induites par la bléomycine varie de 0 à 28%, l'utilisation concomitante du G-CSF (facteur de stimulation des granulocytes) accroît le risque de survenue des ces toxicités. Dans l'essai HD9 du GHSG, 4% des patients traités par BEACOPP escalated avec G-CST ont développé des toxicités pulmonaires induites par la bléomycine grade 3-4 [58].

La fibrose pulmonaire est de manifestation clinique rare ( $\leq 2\%$ ) mais a une traduction radiologique fréquente chez environ 20% des patients. Elle apparaît habituellement dans un délai de 6 mois après la fin du traitement et reste stable au-delà de 12 à 18 mois [44, 77]. Des cas de fibrose pulmonaire radiologique ou purement fonctionnelle (baisse de la capacité de diffusion libre du monoxyde de carbone DLCO) ont été rapportés avec des doses et volumes d'irradiation importantes [32].

Ainsi, le risque du poumon radique dépend essentiellement de la dose délivrée au médiastin, de la dose par fraction, du volume irradié et de la technique d'irradiation [44].

FERME et al, dans une série de 533 patients traités par MOPP/ILST, ont noté 7 cas de complications pulmonaires dont 4 cas après CTH seule.

KOONTZ, sur une série de 181 patients a rapporté 8 cas d'atteinte pulmonaire, 6 cas après ILST à 40Gy seule dont 3 étaient fatales et 2 cas après ABVD+RTH-IF à 30Gy.

L'essai HD8 du GHSG [101] a comparé la RTH-IF avec la RTH-EF après 4 cycles de COPP/ABVD pour le traitement des stades localisés de pronostic défavorable. La toxicité pulmonaire a été significativement élevée chez les patients traités par RTH étendue (grade 1-2 : 6.2% EF-RT vs 4.1% RT-IF et grade 3-4 : 0.2% RT-EF vs 0 RT-IF). Par ailleurs, GREENFIELD a constaté dans une série de 131 patients traités par une RTH en mantelet, que l'irradiation médiastinale entraînait plus d'atteinte restrictive (14 cas) qu'obstructive (6 cas).

KOH, dans une étude réalisée chez 28 patients de LH avec atteinte médiastinale, a constaté que le V20 (volume des poumons recevant 20Gy) et la dose totale reçue par le poumon ont été réduits respectivement de 21% et 22% avec la RTH-IF à 35Gy et 77% et 56% avec la RTH-IF à 20Gy en comparaison avec la RTH en mantelet.

GOODMANN et al, ont démontré dans une série réalisée chez 16 patients dont 11 sont atteints de MDH avec atteinte médiastinale, que l'utilisation de la RTH à intensité modulée a permis de mieux planifier le volume cible en épargnant les tissus sains et par conséquent de réduire les toxicités pulmonaires en comparaison avec la RTH conformationnelle à 3D et la RTH conventionnelle, la dose moyenne délivrée au cœur a été respectivement de 13.7Gy, 16.1Gy et 16.6Gy, le risque de toxicité pulmonaire avec l'IMRT a été réduit de 28% comparé à la RTH 2D et de 22% comparé à la RTH à 3D.

Ainsi ces complications ont considérablement diminué avec les techniques modernes d'irradiation (RTC-3D et IMRT).

## **6- Complications endocriniennes :**

Les complications endocriniennes sont peu fréquentes aux doses d'irradiation actuellement utilisées [77].

### ***a- Altération de la fertilité :***

L'infertilité est parmi les effets secondaires à long terme les plus significatifs chez les patients de LH traités avec succès.

Les conséquences du traitement de la MDH sur la fertilité sont dominées par le risque de stérilité qui est lié essentiellement à l'utilisation d'agents alkylants (méchloréthamine, procarbazine, cyclophosphamide) de la CTH et à l'irradiation sous diaphragmatique (aires iliaques et inguinaux) [77]. La stérilité après le MOPP est de pratiquement 100% chez les hommes et de 41% chez les femmes de plus de 26 ans.

Les doses de rayonnement diffusé dans les gonades ne sont pas négligeables. Lors de l'irradiation en Y inversé, les testicules peuvent recevoir une dose variant entre 3 et 10% pour 40Gy alors que les ovaires reçoivent une dose qui peut atteindre 100% quand ils sont laissés en place [111].

### **➤ *Chez la femme :***

L'altération de la fonction ovarienne représentée essentiellement par l'aménorrhée et la ménopause précoce, est liée à l'irradiation pelvienne qui, associée aux agents alkylants dont les plus gonadotoxiques : le cyclophosphamide et la procarbazine qui détruisent les follicules primaires et réduisent ainsi leur nombre, peut induire une insuffisance ovarienne irréversible et par conséquent une stérilité définitive [79].

L'atteinte ovarienne est plus fréquente quand le traitement associe une RTH et une CHT, elle est directement liée au volume et dose d'irradiation et/ou de la CHT, à l'âge au moment du traitement ainsi qu'à la position des ovaires au moment de la RTH [61, 77, 79].

Il a été rapporté que le risque de survenue d'une atteinte ovarienne est de 35% en cas d'irradiation sous diaphragmatique, ce risque dépend surtout de la dose totale ainsi que de la distribution de la dose administrée.

Ce risque est d'autant plus élevé que la dose d'irradiation délivrée aux ovaires dépasse 5Gy, ainsi cette dose d'irradiation représente le facteur prédictif le plus important d'une atteinte ovarienne [61, 79]. La transposition ovarienne surtout latérale permet de préserver la fonction ovarienne chez 83% des patientes ayant subi une irradiation pelvienne [77, 79].

Par ailleurs, plusieurs auteurs ont démontré que la sévérité et l'importance de l'altération de la fonction ovarienne dépend du protocole de CHT utilisée, de sa dose ainsi que de l'âge de la patiente au moment du traitement [79]. Les femmes d'âge avancé ont significativement un risque plus élevé d'atteinte ovarienne et un taux de guérison faible. L'incidence d'une insuffisance ovarienne est plus élevée avec le MOPP et le BEACOPP par rapport à d'autres protocoles de CHT et peut atteindre 35-40% des femmes traitées par MOPP [61]. Cette insuffisance ovarienne survient chez 30% des femmes de moins de 26 ans et chez 80% des femmes de plus de 26 ans traitées par MOPP. Il a été rapporté qu'une dose de 9-20g de cyclophosphamide chez des femmes âgées de 20-40 ans peut entraîner une aménorrhée irréversible. L'aménorrhée chez les femmes de moins de 26 ans est plus souvent réversible.

De même, la stérilité et l'aménorrhée sont plus fréquentes avec le MOPP et le BEACOPP que l'ABVD et sont d'autant plus réversibles que le nombre de cures est faible et que la femme est jeune [25].

La ménopause précoce est plus fréquente chez les femmes âgées de plus de 25 ans et traitées par MOPP, elle est observée dans 80–90% des cas.

Ce risque est moindre avec l'ABVD. La dose délivrée aux ovaires qui peut induire une ménopause précoce est de 6Gy chez la femme de plus de 40 ans et peut atteindre 20Gy chez la jeune fille [61].

Avec l'utilisation de nouveaux protocoles de CTH et l'abandon du MOPP exclusif, la stérilité définitive est devenue une complication plus rare.

FERME et al [72], sur une série de 533 patients de stade avancé traités par MOPP/ABV ±ILST, ont rapporté 11 cas de stérilité et 9 cas de ménopause précoce.

BRUSAMOLINO et al ont constaté la survenue d'une aménorrhée réversible chez 33% des femmes traitées par 4 cures d'ABVD+RTH-IF.

Aucun cas d'aménorrhée irréversible n'a été enregistré.

Alors que BONADONNA et al [32], dans une série de 140 patients de stade localisé ayant reçu 4 cures d'ABVD+RTH-IF n'ont noté aucun cas d'aménorrhée.

Selon BEHRINGER et al [25], l'aménorrhée survient plus fréquemment chez les femmes de stade avancé, âgées de plus de 30 ans (70.4% si  $\geq 30$  ans vs 40.4% si  $< 30$  ans), traitées par BEACOPP-escalated (66.7% si BEACOPP-escalated vs 32% si COPP/ABVD) et qui n'ont pas reçu de contraception orale durant le traitement.

Pour protéger la fertilité chez les femmes traitées pour MDH, la transposition ovarienne ou l'ovariopexie s'avère nécessaire en cas d'irradiation sous diaphragmatique dont l'indication est actuellement limitée [61, 72].

Des grossesses normales peuvent avoir lieu après irradiation pelvienne avec transposition ovarienne sans qu'il y ait une augmentation des risques de mort fœtale ou d'avortement spontané. Pour les grossesses menées à terme, le risque de malformations fœtales est identique à celui de la population générale. Récemment DONNEZ et al [61 ] ont démontré que la cryoconservation des ovaires avant le traitement et leur réimplantation après la fin du traitement permet de préserver avec succès la fonction ovarienne. De même, la protection de la fertilité par les hormones gonadotrophiques (GnRHa) et la contraception orale durant la CTH a été rapportée dans la littérature [61].

➤ *Chez l'homme :*

L'évaluation de la fonction testiculaire est basée sur l'analyse du sperme, la biopsie testiculaire, la possibilité de procréer et le dosage de la FSH, LH et le test LH-RH.

Le dysfonctionnement gonadique primaire peut exister déjà au moment du diagnostic chez 30 à 40% des malades. L'irradiation pelvienne à haute dose peut être à l'origine d'une oligospermie ou azoospermie transitoire, mais le retour à la normale est de règle dans la majorité des cas.

L'association d'une CTH type MOPP ou BEACOPP est responsable de conséquences plus lourdes [111]. Ainsi, l'azoospermie secondaire est quasi constante, survient dans 85-95% et le plus souvent définitive après 6 cures de MOPP. La récupération de la spermatogénèse ne dépasse pas 40% à 5 ans après MOPP. Le BEACOPP entraîne une stérilité chez 80% des patients. Par contre, cette incidence est beaucoup plus faible avec le protocole ABVD (30%) et l'azoospermie



qui en résulte est transitoire avec une récupération totale de la spermatogénèse dans les 2 ans.

BRUSAMOLINO [24] note la survenue d'une azoospermie irréversible chez un patient traité par 6 cures d'ABVD+RTH en Y inversé à 40Gy.

BONADONNA et al [32] rapportent 2 cas d'azoospermie permanente parmi 140 patients traités par 4 cures d'ABVD+RTH-IF ou ILST.

Dans une étude plus récente, l'EORTC/GELA ont analysé la fertilité des hommes atteints de LH de stade localisé sus diaphragmatique traités par RTH ou CTH avec ou sans agents alkylants, en se basant sur le dosage du FSH. Avec un suivi de 32 mois après le traitement, le taux d'élévation de FSH a été de 3% pour les patients traités par RTH exclusive vs 8% pour ceux traités par CTH sans agents alkylants (ABVD, EBVP) vs 60% pour les patients ayant reçu la CTH avec des agents alkylants (MOPP, MOPP/ABV, BEACOPP) avec différence statistiquement significative. L'atteinte de la fertilité a été réversible dans 82% des cas traités sans agents alkylants, après une durée moyenne de 19 mois. Ils ont également constaté que l'élévation de FSH a été plus importante et la guérison a été moins fréquente et de longue durée, si la dose d'alkylants administrée a été élevée.

Une autre étude récente a été réalisée chez 112 patients traités pour LH par une association CTH-RTH, afin d'évaluer l'effet du traitement sur leur fertilité. L'azoospermie a été notée chez 64% des malades et 6% seulement ont eu une fonction testiculaire normale, le reste a développé divers type de dyspermie. Cette azoospermie est survenue chez 90% des malades traités par CTH seule vs 67% de ceux traités par CTH+RTH vs 11% de ceux traités par RTH exclusive ( $p < 0.001$ ). Elle a été plus fréquente après 4 cures COPP/ABVD (91%), 8 BEACOPP Baseline (93%), et 8 BEACOPP escaladé (87%) en comparaison avec 2 COPP/ABVD (56%).

De même, il y avait une différence significative en terme de taux de FSH en post thérapeutique entre les patients avec azoospermie et ceux avec une spermatogénèse préservée ( $p=0.001$ ).

Pour prévenir le risque de stérilité, une cryoconservation du sperme avant le traitement doit être envisageable de même que l'utilisation de coquilles plombées pour protéger les testicules lors de l'irradiation sous diaphragmatique [72, 77, 78].

#### ***b- Complications thyroïdiennes :***

Les dysfonctionnements thyroïdiens s'observent essentiellement après une irradiation cervicale, parmi ces dysfonctionnements on cite l'insuffisance thyroïdienne qui est mineure dans la majorité des cas (30-40%) et dont les manifestations cliniques ne s'observent que dans 6 à 25% des cas [99].

Par contre, l'hypothyroïdie biologique est plus fréquente constaté dans 30 à 50%, elle se traduit par une augmentation permanente de la TSH ou par une augmentation rapide et importante de la TSH après injection de la TSH. Elle dépend de la dose d'irradiation, de l'âge au moment du traitement et de la surcharge en iode liée aux examens d'imagerie avec PDC [51, 77].

D'après HANCOCK, le développement d'une hypothyroïdie après irradiation semble être dose-dépendante avec un taux de 44% après une dose de 30Gy par rapport à 27% avec une dose inférieure ou égale à 30Gy [86].

L'apparition d'une thyroïdite auto immune et de nodules thyroïdiens a également été décrite après irradiation cervicale. Selon GRENNFIELD, l'incidence de développement des nodules thyroïdiens est de 10.2%.

Il a été rapporté que la réalisation de la lymphographie avant le début de la RTH augmente la fréquence de l'atteinte thyroïdienne.

KOONTZ, sur une série de 181 patients, a révélé 59 cas d'hypothyroïdie dont 43 cas ayant reçu une ILST à 40Gy et 16 cas traités par MOPP/ABVD+RTH-IF à 30Gy, et 4 cas d'hyperthyroïdie [107].

Dans la série de BRUSAMOLINO, 6 patients parmi 120 ont développé une atteinte thyroïdienne dont 5 cas d'hypothyroïdie biologique et un cas d'hyperthyroïdie clinique avec un recul médian de 6 ans. Tous ces patients ont subi une irradiation cervicale de 36 à 44Gy. Le risque de survenue d'une dysthyroïdie est de 2% à 5 ans et 7% à 12 ans.

KHOO sur une série de 320 patients, a constaté 39% de dysfonctionnement thyroïdien avec 10% d'hypothyroïdie clinique, 25% d'hypothyroïdie biologique, 4% d'hyperthyroïdie et 2% de nodules thyroïdiens. Ce taux d'incidence justifie l'évaluation systématique de la fonction thyroïdienne après la fin du traitement.

## **B- CANCERS SECONDAIRES :**

Le risque de second cancer doit être pris en compte dans la stratégie initiale et justifie, pour les patients potentiellement guéris, une surveillance régulière au-delà de 10 ans. L'analyse de la base de données internationale montre que les seconds cancers représentent 10 % des causes de décès après LH, le taux cumulé d'incidence à 15 ans est de 11,2 % [1, 22].

### **1- Leucémies aiguës et myélodysplasies :**

Les leucémies aiguës et les myélodysplasies ont un taux cumulé d'incidence à 15 ans compris entre 1,4 et 4,1%. L'augmentation du risque par rapport à la population générale est comprise entre 9 et 30 cas pour 10.000 habitants et par an. Le risque est maximal entre 4 et 8 ans après le traitement [39].

Il est généralement admis que la radiothérapie à elle seule constitue un faible risque de leucémie secondaire, bien que si la dose reçue par la moelle osseuse est supérieure à 20Gy, ce risque augmente considérablement. Un risque beaucoup plus élevé est observé après une association de chimiothérapie comportant en particulier des agents alkylants tels que la mustine, le chlorambucil ou la procarbazine. L'association de ces médicaments à la radiothérapie est corrélée à un risque très élevé de leucémie, spécialement pour les patients nécessitant un traitement de rattrapage après rechute [92].

Certaines études ont mis en évidence d'autres facteurs en dehors des modalités du traitement intervenant dans la survenue des leucémies. L'âge et le stade avancé ainsi que la splénectomie ont été associés à un risque important de leucémies secondaires dans certaines études.

Dans une étude menée par the British National Lymphoma Investigation, il a été démontré que le risque de leucémie secondaire augmente avec l'intensité du traitement mesurée par le nombre de cures de chimiothérapie en particulier chez les patients traités par lomustine [91].

## **2- Lymphome non hodgkinien (LNH) :**

Les LNH faisant suite au traitement de MDH surviennent moins fréquemment, l'incidence cumulative varie entre 1.2 et 2.1% et se développent 5 à 15 ans après le traitement. La base internationale de données montre un taux cumulatif d'incidence à 15 ans de 1.8%. le GHSG, rapporte dans une étude réalisée chez 5520 patients atteints de LH une incidence d'apparition nettement diminué de LNH de 0.9% uniquement [15, 18].

Ces LNH sont pour la plupart des lymphomes B intermédiaires ou agressives, ils sont le plus souvent extra-ganglionnaires et se présentent habituellement sous forme de masses abdominales. Il semble que 50% de ces lymphomes soient curables par les traitements usuels [70].

Certains auteurs constatent que le risque de développement d'un LNH est similaire en cas de traitement par une RTH seule, une CTH seule ou une association CTH-RTH ; alors que d'autres auteurs ont noté un risque plus élevé lié au traitement combiné incluant des agents alkylants surtout le MOPP [15]. Selon LINCH et al, le risque de LNH secondaire a été de 43.8 après traitement par CTH-RTH vs 31.5 après RTH.

MEYER, sur une série de 399 patients de stade localisé a observé 3 cas de LNH, 1 cas après CTH seule et 2 cas après CTH-RTH.

Dans la série d'ENGERT et al [71], parmi 1204 patients de stade localisé de pronostic défavorable traités par 4 cures de COPP/ABVD+RTH-EF ou IF, 9 patients ont développé un LNH.

Alors que dans la série de VASSILAKOPOULOS et al, 4 cas de LNH ont été observés parmi 368 patients de stade précoce traités par 6 cures de MOPP ou d'ABVD+RTH-IF.

Dans la série de FERME et al [46], aucun cas de LNH n'est survenu parmi les 542 patients de stade localisé favorable traités par 3 MOPP/ABV+RTH-IF ou ILST.

Par ailleurs, le risque élevé de survenue d'un LNH après traitement de MDH est associé à plusieurs facteurs qui sont : l'âge avancé, le sexe masculin, le déficit immunitaire lié au LH et/ou à son traitement, le stade clinique III, le type histologique à PL et l'irradiation splénique [6, 70].

### **3- Cancers solides :**

La plupart de ces cancers surviennent dans les limites des champs d'irradiation. C'est la raison pour laquelle la RTH est considérée comme le facteur de risque le plus discriminatif [46].

MEYER, sur une série de 399 patients de stade localisé, a noté 8 cas de cancers solides dont 2 cas après traitement par CTH seule et 6 autres après association CTH-RTH. De même, STRAUSS et al, ont constaté la survenue de cancers solides chez 8 patients parmi 152 de stade I-III dont 3 ont reçu une CTH seule et 5 ont été traités par CTH combinée à la RTH.

Ces cancers se développent en général tardivement, 10 à 15 ans après la MDH avec un risque qui atteint 16.8%, ce risque reste élevé même à 25 ans après la maladie et avoisine 22% [62].

Cependant, dans les études récentes utilisant essentiellement une RTH limitée l'incidence de survenue a varié entre 1.3 et 7.2% [71].

Ainsi, il a été démontré que le risque de développement d'un cancer solide dépend essentiellement de la dose et du volume d'irradiation. Ce risque s'élève surtout après traitement par une RTH exclusive à large champs et à dose

atteignant 35–40 Gy [29]. Alors que SWERDLOW et al, ont noté un risque relatif d'un cancer solide similaire chez les patients traités par une CTH seule, une RTH étendue ou par une association CTH–RTH.

KOONTZ et al, dans une étude réalisée chez 181 patients de stade localisé, ont rapporté 12 cas de cancers solides dont 8 ont été fatales chez les patients traités par RTH–EF seule, alors qu'aucun cancer n'a été décelé chez ceux traités par CTH+RTH–IF. Même observation a été rapportée par le groupe de Yale.

Le GHSG a comparé dans son essai HD8 le traitement par une RTH–IF et la RTH–EF, la fréquence de survenue de cancer a été respectivement de 2.8% et 4.5% avec un suivi moyen de 5 ans [71].

DIEHL et al, sur une série de 1131 patients de stade localisé traités par 2 cures d'ABVD+20–30 RTH–IF, ont rapporté 5 cas de cancers solides, 4 cas de LNH et un cas de LAM.

KARMIRIS, dans une série de 40 patients de stade I–IIA traités avec 4 ABVD+RTH–IF à 24–36Gy, aucun cas de cancer solide n'a été noté.

Les localisations les plus fréquentes sont le poumon, le sein, la thyroïde, l'os et les cancers digestifs (estomac, intestin et colon) [110].

➤ ***Cancer du poumon : [93]***

Selon les données de la littérature, la survenue de ce cancer qui est parmi les cancers les plus fréquents, est liée surtout à la RTH avec un risque relatif qui varie de 1.9 à 10.3 [6, 77]. Ce risque dépend de la dose d'irradiation délivrée au poumon et est majorée par le tabagisme (multiplie le risque par 20). Selon LINCH et al, parmi les patients ayant reçu une dose de RTH de 5Gy ou plus au poumon,

ceux qui ont fumé moins d'un paquet/année (PA) ont un risque relatif de 2.5 vs 9.1 pour ceux ayant fumé plus d'un PA.

Cependant, il a été démontré que la CTH incluant surtout les agents alkylants (MOPP) est également incriminée dans la survenue de ce cancer, le risque relatif est de 1.66 et ce risque augmente avec l'augmentation du nombre de cycles de MOPP et aussi en cas d'association avec la RTH.

De même, il a été rapporté que les patients traités par une CTH seule ont 2 fois plus de risque de développer un cancer pulmonaire par rapport à ceux traités par une RTH seule.

Ce cancer peut apparaître dès les premières années qui suivent la fin du traitement et le risque persiste même au-delà de 20 ans.

BOIVIN et al ont constaté que la CTH a été associée à un risque significativement élevé de cancer pulmonaire durant les 5 premières années suivant le traitement du LH (RR=2.2), alors que la RTH a été associée à un risque augmenté après 10 ans de fin du traitement (RR=2.7).

Tous les types histologiques sont observés après la RTH, tandis qu'après la CTH avec alkylants, les formes à petites cellules et les épidermoïdes s'avèrent les plus fréquentes.

➤ **Cancer du sein :**

La glande mammaire de la femme jeune est extrêmement sensible à l'action carcinogène de la RTH. Ceci fait de ce cancer une complication fréquente de l'irradiation thoracique au cours du LH. Son incidence est inversement proportionnel à l'âge : elle est d'autant plus élevée que les patientes irradiées à l'âge de 10-16 ans et faible chez celles irradiées au-delà de 30 ans [26, 63].



Ainsi, l'âge au moment d'irradiation constitue un facteur discriminant majeur dans l'apparition de ce cancer. A tout âge confondu, le risque relatif (RR) de développer un cancer du sein est compris, selon les différentes séries, entre 1.4 et 4.1. Ce risque est beaucoup plus élevé chez les jeunes femmes irradiées avant l'âge de 20 ans (RR=12.5), alors qu'il n'est que de 1.2 chez les patientes âgées de plus de 30 ans [5].

Le risque cumulatif à 25 ans chez les femmes âgées de 20 à 29 ans varie de 15 à 25%. Dans une cohorte de 885 patientes traitées pour LH, HANCOCK a rapporté un risque absolu de 21.5% avec un suivi moyen de 10 ans [88].

La majorité de ces cancers du sein siègent généralement au niveau du quadrant supéro-externe ou interne du sein [26].

Par ailleurs, il a été démontré que le risque de survenue de ce cancer est proportionnel à la dose totale d'irradiation délivrée et surtout à celle reçue par la glande mammaire [81].

HILL et al ont constaté que le risque de développement d'un cancer du sein secondaire est 3 fois plus élevé chez les femmes ayant reçu une dose supérieure à 5Gy au niveau du sein en comparaison avec celles recevant moins de 5Gy.

Selon TRAVIS et al, le risque cumulé de cancer de sein secondaire est de 20% pour une irradiation de plus de 40Gy à l'âge de 30 ans après un suivi de 20 ans. Ce risque diminue (16.6) si la dose est comprise entre 20 et 40Gy.

TINGER et al ont rapporté un RR de 5.9 chez les patientes irradiées avec une dose comprise entre 20 et 40Gy vs 23.7 si la dose d'irradiation dépasse 40Gy.

HANCOCK et al [87] ont noté un risque relatif de cancer du sein atteignant 3.7-4.3 en cas d'irradiation en mantelet à la dose de 30-40Gy, alors qu'aucun cas

de ce cancer n'a été décelé au dessous de 30Gy. Alors que VAN LEEUWEN et al ont rapporté un RR de 7.3 chez les patientes irradiées avec une dose supérieure à 38.5 Gy vs 1.3 pour celles recevant une dose inférieure à 24Gy.

Une étude récente canadienne a démontré que le traitement par la RTH-IF à 35Gy permet de réduire la dose reçue par le sein de 57%, cette réduction atteint 76% en cas d'irradiation IF à 20Gy en comparaison avec le traitement par la RTH en mantelet.

D'autre part, il a été rapporté que le risque de survenue de ce cancer dépend aussi du type de la CTH ; il est proportionnel à la dose totale reçue et à la durée d'exposition aux médicaments. Ainsi, les agents alkylants du protocole MOPP sont les plus cancérigènes et potentialisent l'effet de la RTH dans le développement du cancer du sein [26, 81].

Il a été démontré que le développement d'un cancer du sein secondaire est également favorisé par les prédispositions génétiques (BRCA1, BRCA2) [26, 81]. VAN LEEUWEN et al ont rapporté une fréquence de 50% des tumeurs de siège central et une atteinte bilatérale chez les jeunes femmes ayant des antécédents familiaux de cancer du sein et/ou des facteurs génétiques prédisposant (BRCA1, BRCA2).

Ce cancer apparait sur une période moyenne de 16 ans après la fin du traitement de la MDH avec des extrêmes de 7 et 31 ans. Il survient en général à l'intérieur et dans les bords des champs irradiés.

La protection de l'ébauche mammaire s'avère indispensable surtout chez la jeune femme avant toute irradiation thoracique, de même qu'une autopalpation mensuelle des seins qui doit être pratiquée dès la puberté afin de dépister

ce cancer précocement, et aussi un examen clinique régulier doit être réalisé 2 fois par an avec une mammographie tous les 2 à 3 ans jusqu'à l'âge de 40 ans puis annuellement.

Actuellement, les techniques de RTH modernes (RTC-3D et IMRT) qui utilisent des techniques de planification et de simulation virtuelle tridimensionnelle pour mieux définir et contourer le volume cible et évaluer avec précision la dose reçue par ce volume cible, ont permis d'optimiser la protection du sein lors d'irradiation médiastinale en comparaison avec les techniques conventionnelles.

➤ ***Cancer de la thyroïde : [62]***

Il constitue également une complication fréquente de l'irradiation cervicale. Le risque relatif de développer ce cancer chez un patient irradié avant l'âge de 21 ans est de 18.3. Ainsi, l'âge jeune au moment d'irradiation constitue un facteur important dans la survenue de ce cancer.

Il a été démontré que le risque de ce cancer augmente de façon linéaire avec la dose délivrée. Une dose excédant 2Gy par séance multiplie le risque de survenue de ce cancer par 13.

Les présentations cliniques et paracliniques des cancers secondaires de la thyroïde sont comparables à celles des cancers primitifs. Leur pronostic après un traitement adapté est également similaire.

L'apparition de ce cancer peut être tardive, il est recommandé d'examiner annuellement la glande thyroïde chez les patients ayant subi une irradiation cervicale ou en mantelet.

#### **IV- INDICATIONS THERAPEUTIQUES :**

##### **A- LYMPHOME DE HODGKIN DE STADE LOCALISE A PRONOSTIC**

##### **FAVORABLE :**

Il y a plusieurs années, le traitement standard du LH de stade localisé à pronostic favorable consistait en de la radiothérapie seule. Or, de nombreuses études utilisant les protocoles de chimiothérapie initialement efficaces pour le LH de stade avancé ont démontré l'avantage d'une thérapie combinée dans le traitement du LH de stade localisé [106, 112].

Dans l'étude H8-F, la chimiothérapie combinée à de la radiothérapie (trois cycles de MOPP-ABV suivis d'une radiothérapie des régions ganglionnaires initialement atteintes) a été comparée à la radiothérapie seule. À dix ans, la survie sans maladie et la survie globale étaient statistiquement supérieures pour le groupe ayant reçu la combinaison de traitement soit 93 % et 97 % respectivement, par comparaison à 68 % et 92 % pour la radiothérapie seule [75].

Le Groupe allemand d'étude du lymphome de Hodgkin (GHSG) a comparé le traitement constitué de deux cycles d'ABVD combiné à une radiothérapie des régions ganglionnaires atteintes et contiguës à celui constitué de la radiothérapie seule. Bien que le taux de réponse complète et la survie globale étaient similaires, le nombre de patients n'ayant pas eu d'échec au traitement était significativement supérieur dans le groupe ABVD plus radiothérapie (88 % comparativement à 67 %) après un suivi médian de sept ans [68].

Lors du congrès annuel de l'American Society of Hematology (ASH) 2009, le GHSG a présenté les résultats d'une étude (HD-10) ayant pour objectif de déterminer le nombre de cycles de chimiothérapie et l'intensité de la radiothérapie chez des patients souffrant d'un LH de stade localisé à pronostic favorable. Deux cycles d'ABVD combinés à 20 Gy se sont avérés aussi efficaces que quatre cycles combinés à 30 Gy après un suivi médian de 79 à 91 mois [68]. Ainsi, la réduction de l'exposition à la chimiothérapie et à la radiothérapie pourrait diminuer la survenue d'effets indésirables à long terme, tels que les tumeurs solides, les troubles cardiaques et thyroïdiens, principaux problèmes chez ce type de patients [87].

**Tableau XXXVI : Etudes récentes concernant les stades localisés favorables.**

Essai (réf)	Régime thérapeutique	Nb de patients	Résultats thérapeutiques
<b>RTH vs CTH + RTH GHSG HD7 (68)</b>	A= EF-RT 30Gy (IF 40Gy)	305	SSE (7ans)=67% SG
	B= 2ABVD + EF-RT 30Gy (IF 40Gy)	312	(7ans)= 95% SSE (7ans)=88% SG (7ans)= 94% (p<0.0001) (p=NS)
<b>EORT/GELA H8F (75)</b>	A= 3MOPP/ABV + RT-IF (36Gy)	271	
	B= ILST 36Gy (IF40Gy)	272	SSR (5ans)=99% SG (5ans)=99%
<b>CTH+RTH étendue vs CTH+RTH limitée</b>			SSR (5ans)=78% SG (5ans)=95% (p<0.0001) (p=NS)
<b>GHSG HD10 (38)</b>	A=2ABVD+IF- RT(30Gy)	204	
	B=2ABVD+IF- RT(20Gy)	210	
	C=4ABVD+IF- RT(30Gy)	218	
	D=4ABVD+IF- RT(20Gy)	215	SSE (2ans) globale=97% SG (2ans)=98.5%

**B- LYMPHOME DE HODGKIN DE STADE LOCALISE A PRONOSTIC DEFAVORABLE :**

Le traitement choisi pour ces patients s'avère un peu plus agressif afin de diminuer le risque de rechute.

L'étude HD8 du GHSG a comparé le traitement par radiothérapie limitée aux régions ganglionnaires initialement atteintes à la radiothérapie appliquée aux régions ganglionnaires atteintes et contiguës chez des patients dont le statut de la maladie était défavorable [69]. Les deux groupes recevaient aussi une chimiothérapie COPP (cyclophosphamide, vincristine, procarbazine et prednisone) en alternance avec ABVD. Après un suivi de cinq ans, aucune différence n'a été notée sur le plan de la survie globale et du taux de patients sans échec de traitement entre les deux groupes. Cependant, le groupe ayant reçu la radiothérapie plus étendue a démontré une augmentation significative du taux d'effets indésirables [69]. Une étude italienne a confirmé le traitement par la radiothérapie limitée aux régions ganglionnaires atteintes à la suite de l'administration de quatre cycles d'ABVD [32].

Une étude multicentrique a comparé le régime Stanford V à six à huit cycles d'ABVD administrés à des patients souffrant d'un LH de stade IIB, III ou IV ou de stade I ou IIA mais avec une atteinte volumineuse ou des facteurs de mauvais pronostic [60]. Les patients ayant une masse de plus de 5 cm ou une atteinte splénique ont également reçu de la radiothérapie (73 % du groupe Stanford V et 53 % du groupe ABVD). Au moment du diagnostic, 49 % des patients de l'étude étaient au stade I ou II de leur maladie. Des taux de réponse comparables ont été obtenus, soit 91 % pour le groupe Stanford V et 92 % dans le groupe ABVD, après un suivi médian de 4,3 ans. Les taux de survie à cinq ans et la survie globale du

groupe Stanford V, soit 74 % et 92 %, ne se sont pas démontrés statistiquement différents de ceux du groupe ABVD, soit 76 % et 90 %. Les patients du groupe Stanford V ont eu davantage de toxicités de grade 3 et 4 que ceux du groupe ABVD (19 % comparativement à 8 %). Par contre, la toxicité pulmonaire était plus fréquente dans le groupe ABVD.

Ainsi, pour les stades localisés, une combinaison de chimiothérapie suivie de radiothérapie est le traitement standard. L'ABVD et le régime Stanford V sont les deux options. Cependant, la facilité d'administration de l'ABVD par rapport au Stanford V en fait le régime de choix. Le nombre de cycles de chimiothérapie dépendra de la présence ou non de facteurs de mauvais pronostic. De deux à quatre cycles d'ABVD ou huit semaines de Stanford V pour les maladies à pronostic favorable et de quatre à six cycles d'ABVD ou douze semaines de Stanford V pour les cas défavorables sont habituellement recommandés [52, 103].



**Tableau XXXVII : Etudes récentes concernant les stades localisés défavorables.**

Essai (réf)	Régime thérapeutique	Nb de patients	Résultats thérapeutiques
GHSG HD8 (69)	A= 4COPP/ABVD+EF-RT(30Gy)	532	SSE (5ans)=86% SG (5ans)= 91%
	B= 4COPP/ABVD+IF-RT(30Gy)	532	SSE (5ans)=84% SG (5ans)= 92% (p=NS) (p=NS)
EORTC/GELA H8U (75)	A= 6MOPP/ABV+IF-RT(36-40y)	335	
	B= 4MOPP/ABV+IF-RT(36-40y)	333	SSR (5ans)=94% SG (5ans)=89%
	C= 4MOPP/ABV+ILST(36-40y)	327	SSR (5ans)=95% SG (5ans)=93%
Hoskin et coll (49% des patients avec stades I-II) (60)			SSR (5ans)=96% SG (5ans)=92% (NS)
Régimes	Stanford V	ABVD	(NS)
Taux de réponse	91%	92 %	If-RT peut remplacer ILST
Survie sans progression de la maladie à 5 ans	74 %	76 %	NS
Survie globale à 5 ans	92%	90%	NS

### C- LYMPHOME DE HODGKIN DE STADE AVANCE :

Depuis l'étude de Canellos et ses collaborateurs en 1992, l'ABVD est le régime de premier choix, puisqu'il a surpassé le MOPP en termes d'efficacité tout en diminuant les toxicités aiguës et à long terme (leucémie, infertilité). Les taux de réponse étaient de 67 % pour le groupe MOPP, de 82 % pour ABVD et de 83 % pour ABVD en alternance avec MOPP. L'efficacité de l'ABVD était donc comparable à celle du régime ABVD en alternance avec MOPP mais causait moins d'effets indésirables, principalement sur le plan de la myélotoxicité.

C'est la raison pour laquelle le protocole recommandé par la plupart des auteurs est 8 cycles d'ABVD.

D'un autre côté, il a été connu qu'après la CTH seule la plupart des rechutes siègent dans les territoires ganglionnaires initialement atteinte ; et que la CTH n'est capable de contrôler que les sites extra-ganglionnaires. Ce qui implique la nécessité d'une consolidation par RTH des sites initialement envahis.

PROTSNITZ et al ont constaté une réduction de 20% du taux de rechute et de 15% du taux de décès chez les patients traités par 6 cures de CTH+ RT-IF par rapport à ceux traités par CTH seule. De même, AMINI et al ont observé une amélioration du taux de la RC qui a passé de 72% à 91% après une RTH adjuvante à 40 Gy.

ALEMAN et al ont constaté également que l'addition d'une RTH-IF à 24-30 Gy n'améliore pas les résultats en termes de SSR, SSEv et SG des patients en RC après 4 à 6 cures de MOPP/ABV recevant 2 autres cures de CTH. Alors que les patients en RP après CTH ont des résultats significativement meilleurs après irradiation, avec des taux de SSEv et SG à 5 ans respectivement de 79% et 87% qui sont comparables aux résultats des patients en RC après CTH.

Sur la base de ces données, la nécessité d'ajouter la RTH à la CTH combinée s'impose. La plupart des auteurs préconisent 6 cures de CTH permettant l'obtention de RC consolidées par 2 cures supplémentaires suivies d'une irradiation IF surtout pour les patients en RP.

Dans une étude multicentrique menée par le GHSG, il a été rapporté que le protocole intensifié BEACOPP-14 baseline associé à une RTH-IF est prometteur et permet de traiter les stades avancés plus efficacement et avec un minimum de risque (la toxicité hématologique est modérée). Le taux de RC = 94%, celui de la SSR à 3 ans = 90% et de la SG = 97%.

DIEHEI et al, dans le but d'évaluer les résultats de la désescalade des doses de la CTH, ont comparé 8 cures du BEACOPP escalated avec 4 cures du BEACOPP escalated avec 4 cures du BEACOPP standard suivis dans les 3 cas d'une RTH-IF à 30 Gy. Les résultats étaient similaires : la SSR à 2 ans a été de 96% (8 BEACOPP escalated) vs 94% (4 BEACOPP escalated) vs 90% (4 BEACOPP standard), la SG a été de 94.6%.

Le tableau suivant résume la plupart des différentes études récentes réalisées chez les patients atteints de LH de stade avancé :

Stratégie thérapeutique	Auteurs (Réf)	Schéma thérapeutique	Nb de patients	Résultats thérapeutiques
CTH exclusive	DUGGAN et al (66)	A : 8-10 ABVD	433	SSE (5ans)=63% SG=82%
		B : 8-10 MOPP/ABV	419	SSE (5ans)=66% SG=81%
CTH exclusive vs CTH+RTH	ALEMAN et al (9)	A: 6-8MOPP/ABV	161	SSEv (5ans)=85% SG=91%
		B: 6-8MOPP/ABV+ IF-RT	172	SSEv (5ans)=79% SG=87%
	DYDUCH et al	A: 6MOPP/ABV+2MOPP/ABV	49	SSR (5ans)=78% SG=84%
		B: 6MOPP/ABV+RTH (IF/EF)	84	SSR(5ans)=62% SG=67%
EICH et al (57)		A: 8BEACOPP escalated+IF-RT	869	SSE(4ans)=94% SG=98%
		C: 4BEACOPP escalated+ 4BEACOPP baseline+IF-RT		SSE(4ans)=90% SG=95%
		B: 8BEACOPP escalated	904	SSE(4ans)=88% SG=94%
		D: 4BEACOPP escalated+ 4 BEACOPP baseline		SSE(4ans)=84% SG=91%
				(A+C) vs (B+D) : NS
CTH+RTH	DIEHL et al (58)	A: COPP/ABVD+ IF-RT	260	SSE (5ans)=69% SG=83%
		B: BEACOPP baseline+ IF-RT	469	SSE (5ans)=76% SG=88%
		C: BEACOPP escalated+ IF-RT	466	SSE (5ans)=87% SG=91%

## V- RESULTATS RHERAPEUTIQUES :

### A- REMISSION COMPLETE :

Dans notre étude, la RTH adjuvante a permis le passage du taux de la RC post-CTH de 63.5% à 93.6%.

Cette place de la RTH adjuvante après obtention d'une rémission complète ou partielle par la CTH, a été démontrée et analysée par plusieurs études rétrospectives et prospectives [12, 71, 75] (tableau XXXVIII).

**Tableau XXXVIII : Rémission complète post-CTH et post-RTH adjuvante.**

Auteurs	Stade	RC post-CTH	RC post-RTH
BRUSAMOLINO et al	Localisé	88%	98.7%
FABIAN et al	Avancé	61%	80%
AMINI et al	Avancé	72%	91%
ENGERT et al	Localisé	86%	97.2%
BONADONNA et al	Localisé	89%	100%
FERME et al	Localisé	64%	86%
<b>Notre série</b>	I à IV	63.5%	93.6%

De même, il a été démontré un avantage de la RTH sur le taux de rechute : l'addition d'une RTH aux sites initialement atteints, chez les patients de stade avancé, après chimiothérapie a permis de réduire le taux de rechute de 25% et d'améliorer significativement la survie globale.

Ceci n'a pas été démontré dans notre série, puisque les malades en rechute post-CTH ont été réadressés au service d'hématologie pour une nouvelle prise en charge.

### **B- ECHEC THERAPEUTIQUE :**

L'échec thérapeutique peut se traduire par une réponse inférieure à 50% ou une progression tumorale ou bien une persistance ou réapparition des symptômes au cours du traitement.

Selon les différentes séries publiées, le taux d'échec varie de 1.3% à 12% pour les stades localisés. C'est le cas des séries publiées par NOORDIJK, KOONTZ, BONADONNA, STRAUSS et DUHMKE qui ont rapporté respectivement des taux de 12%, 3.3%, 2.1%, 5%, et 1.3%.

Pour les stades avancés, ce taux peut aller de 5.2% à 21%. C'est le cas des séries de FERME, JOHNSON et DYDUCH dont le taux d'échec a été respectivement de 12.6%, 21% et 5.2%.

ALEMAN et al [10] ont rapporté un taux d'échec thérapeutique uniquement de 3.7% dans une série de 739 patients de stade avancé traités par une association CTH+RTH-IF.

Le MAIGNAN et al ont constaté que parmi les 18 cas d'échecs thérapeutiques survenus dans une série de 386 patients de stade localisé et intermédiaire traités par 3 cycles d'ABVD ou d'EBVM suivis d'une RTH à large champs, 14 cas sont apparus après CTH et seulement 4 cas après RTH.

L'EORTC a constaté dans son essai H8F que le taux d'échec thérapeutique a été multiplié par 2 chez les patients traités par une RTH étendue exclusive (ILST) en comparaison avec ceux traités par 3 MOPP/ABV +RTH-IF [75].

Dans notre série, ce taux a été de 5.7%.

Actuellement, le traitement de choix des échecs thérapeutiques est une CTH à haute dose associée à une autogreffe de moelle osseuse. Ce traitement permet une survie à long terme de 35% à 65% [7].

### **C- RECHUTE :**

La survenue d'une rechute au cours du LH nécessite une nouvelle preuve histologique. Pour un diagnostic précoce des rechutes, une surveillance régulière, basée sur un examen clinique avec réalisation d'exams systématiques (radiographie thoracique, TDM si localisation sous diaphragmatique ou thoracique, NFS, VS, LDH) s'imposent durant les 5 premières années. Le bilan de surveillance doit être trimestriel au cours de la première année, puis semestriel jusqu'à la cinquième année pour devenir annuel à vie [77].

Récemment, la TEP-FDG a démontré sa supériorité en termes de sensibilité et de spécificité, par rapport à la TDM ou l'IRM dans le diagnostic de la maladie résiduelle active, elle permet de différencier un résidu tumoral évolutif d'un tissu fibreux cicatriciel bénin. Plusieurs études ont montré que la TEP-FDG a une valeur prédictive négative de 85% à 100% et une valeur prédictive positive de 60 à 92%, ainsi la positivité du TEP après traitement constitue un élément majeur prédictif de rechute permettant de détecter précocement ces rechutes [4].

### **1- Fréquence :**

Malgré les progrès effectués dans le traitement du LH, le taux de rechute demeure non négligeable. Ce fait a été prouvé par la plupart des études.

Selon les données de la littérature, ce taux varie en moyenne de 5% pour les stades localisés à 35% pour les stades avancés [34].

L'essai HD7 [68] du GHSG a démontré que le traitement combiné CTH-RTH permet de réduire significativement le taux de rechute en comparaison avec la RTH seule. Même constatation a été rapporté par SPECHT et al qui ont noté un taux de rechute de 16% en cas de traitement par CTH+RTH versus 33% en cas de traitement par RTH seule, et par PRESS et el qui ont constaté que parmi les 40 rechutes survenues, 31 sont apparues après traitement par RTH seule alors que 9 seulement sont apparues après CTH+RTH.

L'EORTC a rapporté dans son essai H8F réalisé chez 542 patients de stade localisé de pronostic favorable un taux de rechute de 22% chez les patients traités par ILST vs 2% seulement chez les patients traités par 3MOPP/ABV+RTH-IF [46].

Le GHSG a rapporté dans son essai HD11 réalisé chez 1051 patients de stade avancé de pronostic défavorable traités par l'association CTH+RTH-IF un taux de rechute de 5% pour les patients ayant reçu 30Gy et de 7% pour ceux ayant reçu 20Gy, sans différence statistiquement significative.

Dans notre série, la fréquence des rechutes a été de 19%.

## **2- Délai de survenue :**

La majorité des rechutes sont observées au cours des 4 premières années après la fin du traitement.

Le délai de survenue de la rechute permet de distinguer deux catégories : les rechutes précoces survenant au cours de la première année, et les rechutes tardives survenant au-delà d'un an.



Selon LASKAR et al, la majorité des rechutes survenant après CTH sont précoces et systématiques, alors que celles survenant après CTH+RTH sont tardives et localisées.

Ce délai de rechute constitue un facteur pronostique majeur, ainsi les rechutes précoces sont considérées comme étant de mauvais pronostic, influençant le taux de survie à 10 ans : il est de 91% pour les rechutes tardives versus 48% pour les rechutes précoces.

Dans la série de LONGO et al, la survie globale à 20 ans a été de 11% pour les rechutes précoces versus 22% pour les rechutes tardives après traitement de rattrapage chez des patients en rechute après CTH initiale.

Dans un travail publié par JOSTING et al, la survie sans un second échec à 4 ans est de 33% pour les rechutes précoces et de 44% pour les rechutes tardives. Les taux de survie globale à 4 ans sont respectivement de 44% et 72%.

Dans notre série, ce délai de survenue a été compris entre 2 mois et 66 mois avec une moyenne de 18 mois.

### 3- Siège :

La rechute peut être locale et siéger au niveau des territoires ganglionnaires initialement atteints, comme elle peut être à distance avec atteinte d'autres viscères aggravant ainsi le pronostic. De même, elle peut siéger en territoire irradié ou non et/ou à la marge du champ d'irradiation.

Quelque soit le siège de la rechute, il est un facteur déterminant pour le taux de la seconde RC [89].

D'après la littérature, les rechutes siègent plus fréquemment en territoires non irradiés [89]. Cependant, après traitement par la CTH seule, la plupart des rechutes surviennent au niveau des territoires initialement envahis.

SHAHIDI et al, dans une série de 61 patients de stade localisé traités uniquement par CTH seule ont constaté que 24 patients ont rechuté dont 20 (soit 83%) au niveau des sites ganglionnaires initialement atteints avec 11 (45%) rechutes siégeant dans le même ganglion initial.

Dans notre série, on a constaté un taux de rechute en territoire irradié de Versus en territoire irradié (tableau XXXIX).

**Tableau XXXIX : siège de la rechute selon la littérature.**

Auteurs (réf)	Stade	Nb de patients en rechute	Rechute en site irradié %	Rechute en site non irradié	Rechute en site irradié et non irradié %
BRUSAMOLINO et al (53)	Localisé	11	0	100	0
KOONTZ et al (184)	Localisé	26	19.2	56.1	24.7
BONADONNA et al (40)	Localisé	6	33	67	0
LASKAR et al (191)	I à IV	16	0	100	0
STRAUSS et al (283)	I à IIIA	7	14.3	85.7	0
VASSILAKOPOULOS et al (305)	I à IIA	41	10	75	15
ALEMAN et al (6)	Avancé	108	38.9	42.6	20.4
PRESS et al (247)	I à IIA	40	45	55	0
FERME et al (109)	localisé	66	39	61	0
<b>Notre série</b>	I à IV	30	4.6	72.7	22.7

#### 4- Traitement :

Le traitement des rechutes par CTH conventionnelle +/- RTH est indiqué aux patients traités initialement par RTH exclusive ou MOPP ; et en cas de rechute tardive et localisée. La RTH exclusive de rattrapage est donnée surtout aux patients non irradiés initialement ou qui présentent une rechute localisée en dehors du territoire irradié initialement.

Dans tous les autres cas (rechute précoce, rechute après CTH initiale combinée, forme réfractaire), une intensification thérapeutique avec greffe de cellules souches hématopoïétiques réalisée après rattrapage par une CHT de 2<sup>ème</sup> ligne est recommandée. Une irradiation en post greffe de sites ganglionnaires initiaux, volumineux et non irradiés est indiquée.

**Tableau XXXX** : Les principaux régimes utilisés dans les rechutes.

Référence	Régime	Nb de patients	SG	SSE
Linch et al (1993)	Mini-BEAM	55	82%	53 vs 10% à 2 ans
Brice et al (1999)	IVA	43	60%	45%
Rodriguez et al (1999)	ASHAP	56	66%	35%
Moskowitz et al (2001)	ICE	65	88%	58% à 3 ans
Schmitz et al (2002)	dexaBEAM	161	80%	55% à 3 ans vs 34%
Ferme et al (2002)	MINE	83	74%	46% à 4 ans
Josting et al (2005)	DHAP	57	80%	25% à 2 ans
Schellong et al (2005)	IEP-ABVD	176 2	85%	57% à 5 ans

**D- DECES :**

La mortalité au cours du traitement de la MDH est due aussi bien à la toxicité thérapeutique qu'à l'évolutivité de la maladie.

NG et al ont constaté que la mortalité due au traitement est 2 fois plus fréquente que celle liée à la maladie elle-même chez les patients de stade précoce avec bon pronostic et que les toxicités thérapeutiques tardives dues surtout à la RTH et aux agents alkylants de la CTH (MOPP), représentent la cause principale de la mortalité chez ces patients.

NOORDIJK et al, sur une série de 722 patients, 86 décès sont survenus (soit 11%) dont 41 par évolutivité, 5 par toxicité, 9 par maladie intercurrente, 27 par cancer secondaire, 7 par lymphome non hodgkinien et 4 de cause non spécifiée.

Dans la série de DIEHL et al, ce taux a été de 1.5% sur une série de 1131 patients de stade localisé traités par 1-4 cures d'ABVD+RTH-IF (20-30Gy).

Dans l'essai H8F de l'EORTC, le taux de décès a été de 7% chez les patients traités par ILST vs 1% chez ceux traités par 3MOPP/ABV+RTH-IF [75].

KOONTZ rapporte dans sa série un taux de décès de 17% dont 35.6% par évolutivité.

La MAIGNAN et al, rapportent 26 décès parmi 386 patients, 6 après échec thérapeutique, 5 après rechute, 12 par cancer secondaire et 3 par toxicité cardiaque.

D'après les données de la littérature, on constate que dans les séries utilisant la RTH à dose et à volumes limités, le taux de mortalité varie de 1.5% à 11% comme il est démontré dans les séries de NOORDIJK, BRUSAMOLINO, DIEHL, BONADONNA et LASKAR qui ont rapporté des taux respectivement de : 11%, 9%,

1.5%, 4.4% et 3.2%. cependant, dans les séries réalisées chez les patients de stade avancé ou utilisant une RTH-IF, ce taux varie de 13% à 31%, c'est le cas des séries de KOONTZ, FERME, GOBBI, JOHNSON, SIEBER et ANDRIEU qui ont rapporté des taux respectivement de 17.1%, 24.2%, 19.5%, 14%, 13% et 31%.

Dans un essai récent de l'EORTC réalisé chez 739 patients de stade avancé, aucun décès par toxicité thérapeutique n'est survenue chez les patients traités par CTH+RTH-IF (30Gy), alors que 13 patients sont décédés par évolutivité de la maladie [10].

Dans notre série, le taux de décès est de 10.6%.

## **VI- PERSPECTIVE : TECHNIQUE EN DEVELOPPEMENT**

### **ET EN EVOLUTION :**

#### **1- Radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité**

##### **(RCMI ou IMRT) :**

La RTH avec modulation d'intensité est une nouvelle technique d'irradiation qui consiste à transformer un faisceau d'irradiation parfaitement homogène en un faisceau dont on module la fluence, c'est-à-dire la quantité de rayonnement en fonction de l'inévitable traversée de l'organe à risque de voisinage. On peut ainsi, grâce à cette méthode complémentaire, affiner une radiothérapie conformationnelle et réussir à délivrer des doses efficaces au volume cible anatomo-clinique à proximité d'organes à risque. Cette modulation d'intensité a été rendue possible grâce à l'utilisation de collimateurs multilames à la place des

collimateurs traditionnels des accélérateurs ; chacune de ces lames étant animée par un moteur indépendant, l'ensemble piloté par ordinateur permet, grâce à un système de dosimétrie inverse, d'affiner cette distribution de la dose [83].

Le système de planification inverse a deux composantes :

- 1– le model d'optimisation qui décrit les buts du plan de traitement exprimé sous la forme d'une fonction d'objectifs contenant des contraintes de dose, de dose volume ou biologiques
- 2– un algorithme d'optimisation qui permet de calculer les intensités des faisceaux élémentaires en respectant les objectifs fixés.

Sur le plan technique, la modulation d'intensité s'utilise de deux façons différentes mais toujours avec un collimateur multilames et un système informatique de dosimétrie inverse qui permet de proposer la meilleure technique pour répondre aux critères fournis : dose nécessaire à délivrer aux volumes cibles anatomo-cliniques et dose à ne pas dépasser aux organes à risque :

- la méthode dite du « *step and shoot* » consiste à remplacer une irradiation normale par un faisceau, par une succession d'irradiations, par un faisceau décomposé en de multiples parties en déplaçant les lames entre chacune de ces mini séances pour moduler la fluence du faisceau et ainsi diminuer la dose reçue par l'organe à risque .
- la deuxième méthode est dite « dynamique », les lames se déplaçant pendant l'irradiation du faisceau pour arriver à cette même modulation.

Les deux techniques donnent un résultat identique avec, pour la première, un contrôle plus facile de ce qui est fait et, pour la deuxième, une plus grande rapidité d'exécution.

Généralement, les étapes du processus sont identiques à la RTC-3D, cependant, compte tenu des doses délivrées qui peuvent être supérieures à la RTH conformationnelle 3D, une précision accrue dans le positionnement du patient peut être nécessaire.

Toutes les autres étapes du processus nécessitent une précision accrue : contention personnalisée, acquisition des images volumiques, délinéation, exécution et contrôle du traitement.

La RCMI requiert également un temps physicien accru et implique une courbe d'apprentissage, notamment pour les étapes de planification.

Le principal avantage de la RCMI par rapport à la RTC-3D est de permettre une irradiation « sur mesure » des tumeurs ou des volumes cibles présentant une ou des surfaces concaves. Ce qui permet d'irradier les localisations ORL du LH tout en épargnant les parotides, diminuant ainsi la fréquence de survenue des xérostomies, ce qui constitue une amélioration considérable de la qualité de vie des patients [83].

Le perfectionnement de la modulation d'intensité réside dans :

- l'imagerie faisant appel à des examens plus performants que la TDM, comme l'IRM.
- Dans la définition des volumes : ou le CTV est délimité par une véritable expansion tridimensionnelle. De plus, la quantification des marges, en fonction de données cliniques ou biologiques fiables, est également

souhaitable. Le PTV, est scindé en deux composantes : le volume cible interne ou ITV qui est lié aux mouvements des organes internes et le volume lié à l'incertitude de mise en place de faisceaux. Le volume cible interne est défini par rapport à un référentiel externe.

- Dans la balistique des faisceaux : ou le positionnement automatique de l'isodose pourrait faire partie de l'algorithme d'optimisation dosimétrique. La forme des faisceaux est obtenue par superposition de champs statiques (segmentation) ou par déplacement continu des lames.
- Dans la dosimétrie ou le model de calcul est 3D ou 4D, l'évaluation des plans de traitement est réalisé par une représentation tridimensionnelle dans laquelle les surfaces externes des organes et les surfaces isodoses sont affichées telles qu'elles sont « vues par un observateur ». en déplaçant le point de vue et en modifiant des surfaces isodoses et leur apparence (couleur, effet de transparence).

Les zones de sur et sous dosage peuvent être recherchées. Des méthodes spécifiques de corrélation entre histogrammes dose-volume et représentation bi ou tridimensionnelle sont en cours de développement.

- Dans la réalisation et vérification du traitement : l'utilisation de cadres repositionnables et surtout de repères implantés dans la contention, permet d'obtenir un niveau de précision supplémentaire

A condition de pouvoir contrôler la position de patient avant chaque séance et de l'ajuster finement avec un système robotisé offrant au moins six degrés de liberté. La DRR joue un rôle important dans l'imagerie de contrôle. La dosimétrie in vivo est assurée par les systèmes d'imagerie de faisceau.



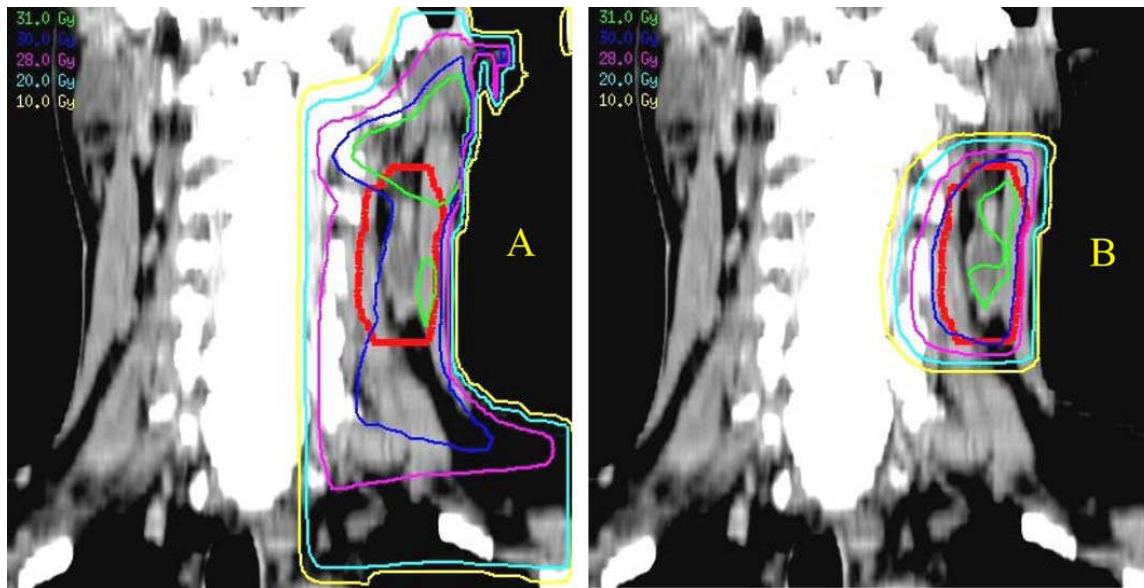
***a- L'irradiation nodale (Involved node) : [84]***

L'irradiation conformationnelle et l'irradiation avec modulation d'intensité permettent désormais de délivrer une irradiation uniquement au niveau des ganglions initialement atteints et non plus sur toute l'aire ganglionnaire.

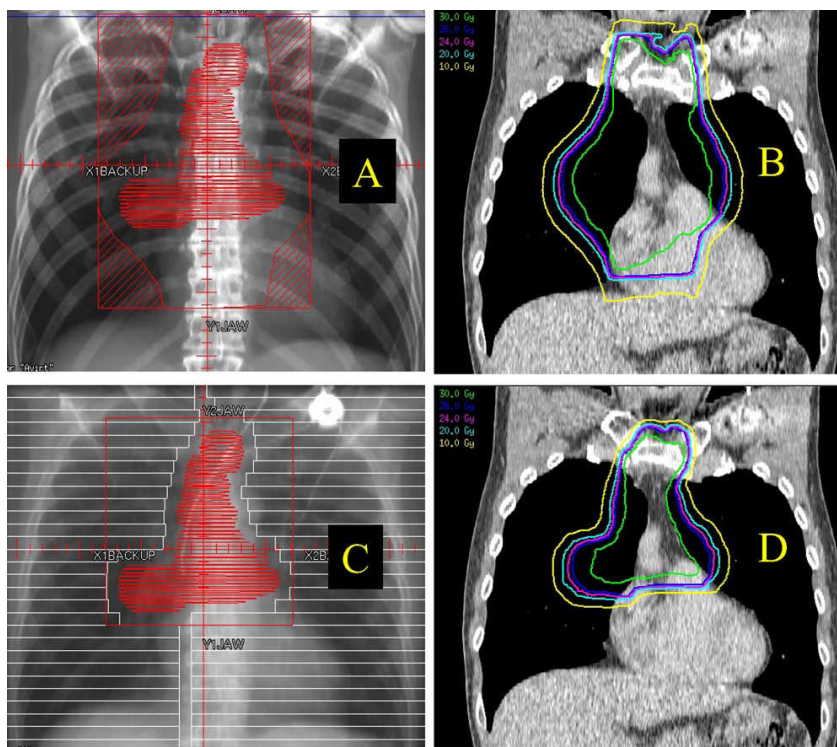
La plupart des récurrences surviennent dans les territoires ganglionnaires initialement atteints, de ce fait, l'irradiation nodale qui inclut uniquement le ou les ganglions initialement envahis et non pas tout le territoire ganglionnaire, est possible.

Elle nécessite des techniques d'imagerie sophistiquées dont la tomographie par émission de positon (TEP) au FDG qui permet de définir avec précision le volume cible à irradier.

Son efficacité est en cours d'évaluation, on attend à ce qu'elle soit aussi efficace que la RT-IF en termes de contrôle locale. De même, une meilleure protection des tissus sains (cœur, artères coronaires, sein, glande parotide...) et par conséquent une diminution considérable des complications en comparaison avec la RT-IF est attendue (fig. 21, 22).



**Fig. 21** : Comparaison de la distribution de doses entre la RT-IF (A) et la RT-IN au niveau des ganglions cervicaux atteints.



**Fig. 22**: comparaison de la taille des champs d'irradiation et le volume du cœur irradié entre la RT-IF (A et B) et la RT-IN (C et D) pour une masse médiastinale (le rouge indique le PT)

**a-1- Définition des volumes à irradier :**

Il est fortement recommandé de réaliser la TDM ou mieux la TEP/TDM en pré et post chimiothérapie. L'état de la rémission doit être déterminé pour chaque ganglion lymphatique initialement atteint en utilisant la TDM.

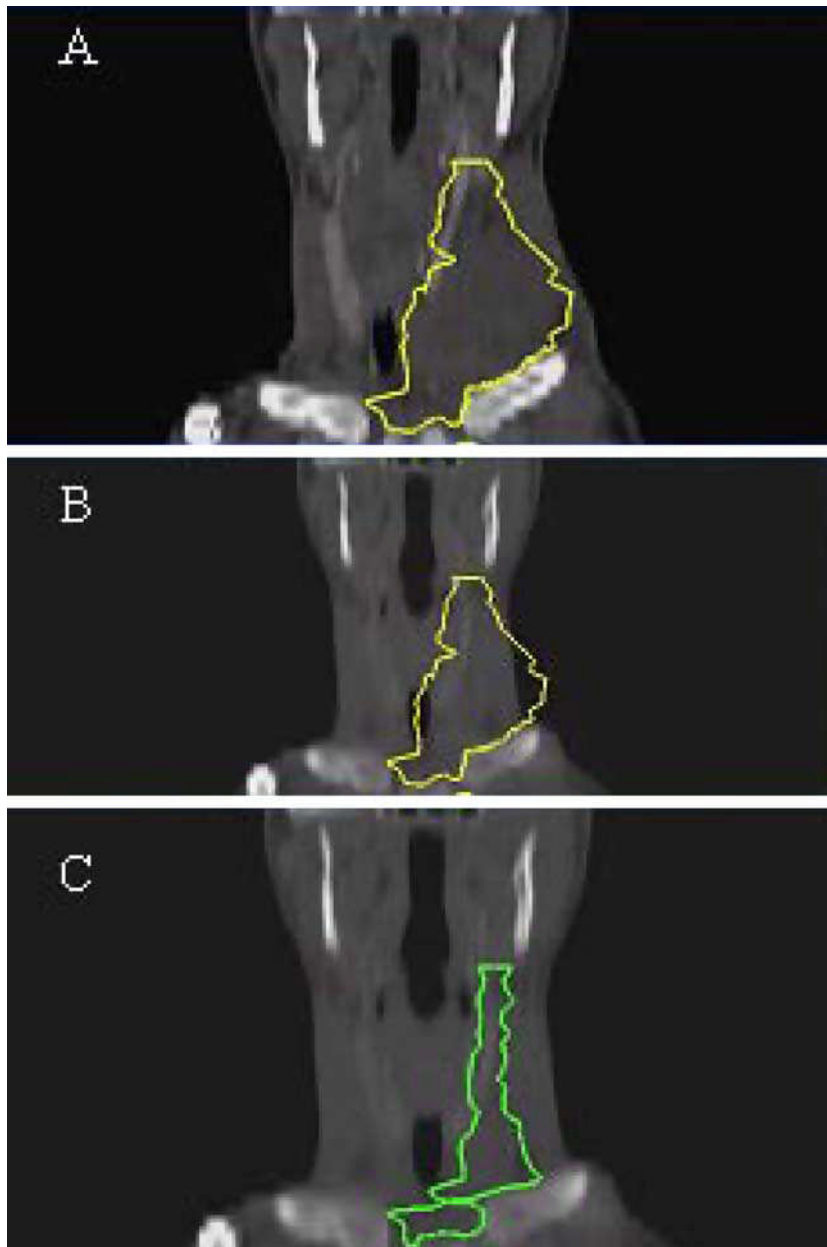
➤ ***Ganglions en RC :***

✓ **Ganglions cervicaux et axillaires :**

Etant donné que le ganglion est en RC le CTV est contouré. Le CTV= le volume initial du ganglion lymphatique avant la CTH, il comporte sa localisation initiale et l'étendue de l'atteinte. Toutefois, les structures saines avoisinantes ne sont pas inclus dans le volume irradié (exemple : muscles du cou, vaisseau sanguin à distance du ganglion).

En cas de rémission incertaine, le ganglion remanié doit être inclus dans le CTV (fig. 23).

Le PTV correspond au CTV avec une marge tenant compte du mouvement des organes et des variations d'installation techniques. Dans la plupart des situations, une marge de 1 cm est considérée comme suffisante.



**Fig. 23** : CTV d'une masse tumorale cervicale en RC après CTH.

*A*- Contourage du volume tumoral initial (jaune).

*B*- Volume tumoral initial dans une coupe scanographique coronale après CTH (jaune).

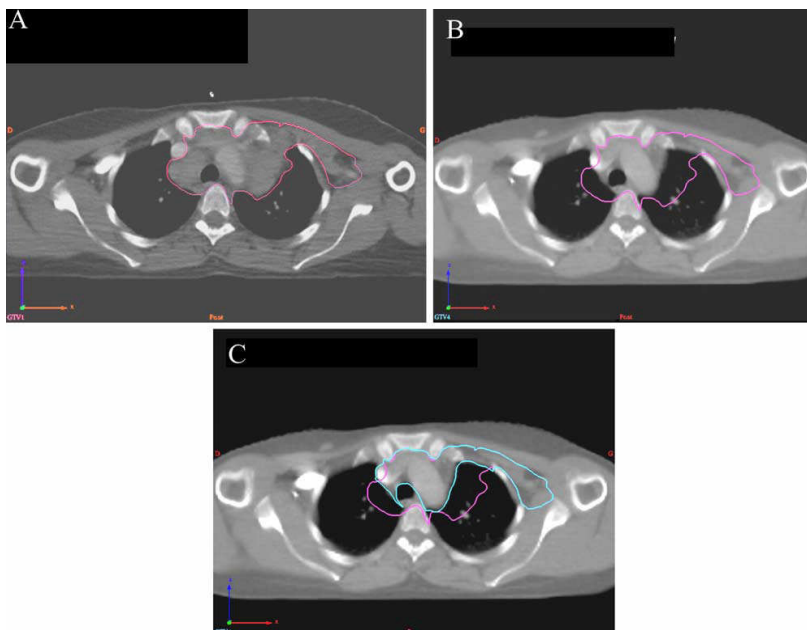
*C*- Contourage du CTV adéquat (vert) prenant en compte le volume tumoral initial dans une coupe scanographique après CTH.

✓ Médiastin :

Le CTV est le volume initial de la masse médiastinale (en cas de RC incertaine, le ganglion lymphatique remanié est inclus dans le CTV). Les vaisseaux sanguins doivent être évités.

Afin de diminuer la toxicité du poumon, la longueur du CTV doit correspondre à celle de la masse médiastinale ou du ganglion avant la CTH, et la largeur du CTV doit correspondre à celle de la masse médiastinale ou du ganglion après la CTH (fig. 24).

Le PTV correspond au CTV avec une marge de 1 cm (mouvement des organes et variations techniques).



**Fig. 24** : CTV d'une masse médiastinale en RC incertaine.

**A**– Contourage du volume tumoral initial (rose).

**B**– Volume tumoral initial dans une coupe scanographique axiale après CTH (rose).

**C**– Contourage du CTV adéquat prenant en compte le volume tumoral initial dans une coupe scanographique après CTH (bleu).

➤ **Ganglions en RP :**

✓ Ganglions cervicaux et axillaires :

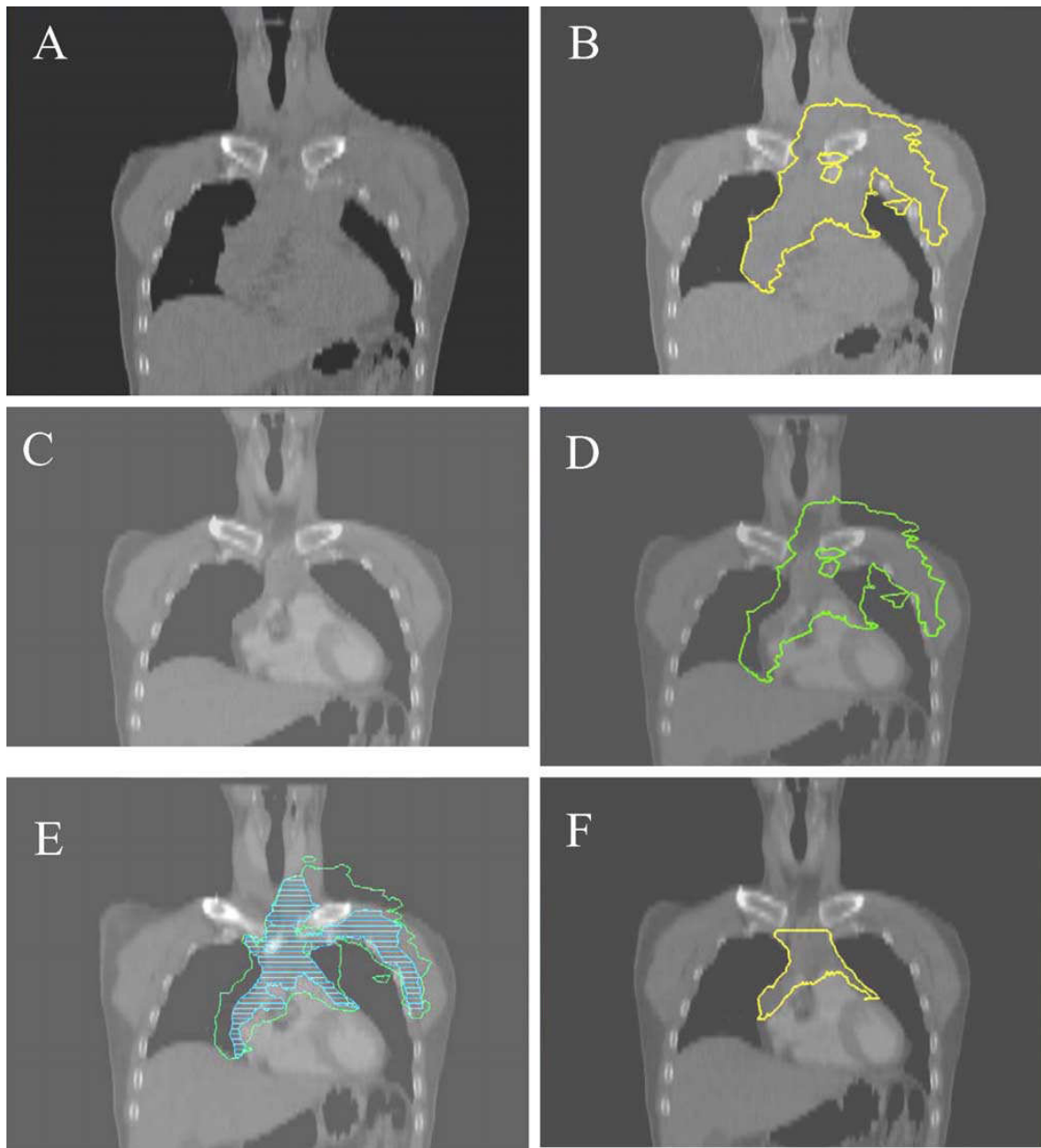
Etant donné que le ganglion est en RP, le GTV correspond au ganglion remanié et doit être contourné en premier.

Le CTV correspond au volume initial du ganglion lymphatique avant la CTH, par conséquent, 2 PTV doivent être définis. Le PTV initial (PTV1) est le CTV qui incluse le GTV avec une marge adéquate de 1 cm qui tient compte des mouvements d'organes et des variations techniques. Le PTV de renforcement (boost) ou PTV2 est le GTV seul avec une marge de 1 cm.

✓ Médiastin :

Le GTV qui correspond au ganglion ou à la masse remanié (e), doit être contourné en premier.

Le CTV est le volume initial de la masse médiastinale (fig. 25). 2 PTV doivent être pris en compte. Le PTV1 est le CTV qui incluse le GTV avec une marge de 1 cm. Le PTV2 est le GTV seul avec une marge de 1 cm.



**Fig. 25 :** CTV et GTV d'une masse médiastinale en RP.

- A- coupe scanographique coronale avant CTH.
- B- Contourage du volume tumoral initial (jaune).
- C- coupe scanographique coronale après CTH.
- D- Volume tumoral initial (vert) dans une coupe scanographique après CTH.
- E- Contourage du CTV adéquat prenant en compte le volume tumoral initial (bleu).
- F- Contourage du GTV adéquat (jaune) pour le boot de RTH

**a-2- Dosimétrie et contrôle de l'irradiation :**

La dose d'irradiation est spécifiée selon les recommandations de l'ICRU 50/62. Le PTV doit recevoir une dose comprise entre 95 et 107%.

Si la taille des ganglions atteints initialement dépasse 5 cm, des champs distincts doivent être conçus, dans le cas contraire, les ganglions doivent être inclus dans le même champ d'irradiation.

L'imagerie portale doit être réalisée dans les 2 jours qui suivent le traitement puis 1 fois par semaine. Le contrôle quotidien par imagerie portale est recommandé. Le contrôle de qualité doit se dérouler mensuellement.

**2- La radiothérapie assistée par l'image (IGRT) : [56]**

La RTH classique est limitée dans de nombreuses situations par les déplacements normaux dans l'anatomie humaine. Les tissus et les organes peuvent se placer différemment chaque fois qu'un patient s'installe sur la table de traitement. Ces mêmes patients peuvent également prendre ou perdre du poids sur la période de traitement, ce qui provoque une modification de localisation. Enfin, les tumeurs peuvent se déplacer de plusieurs centimètres pendant le traitement notamment pendant la respiration des patients.

La technique de RTAI consiste à embarquer un système d'imagerie directement sur l'accélérateur linéaire, ce qui va permettre d'obtenir une image du patient vue immédiatement avant l'irradiation (Image Guided Radiotherapy-IGRT) (fig. 26). Grâce à cette image, un recalage optimal pourra être réalisé entre la dosimétrie prévue et le traitement, puisqu'il ne sera pas nécessaire de prendre en compte dans la dosimétrie les décalages liés au placement quotidien du patient sous l'appareil d'irradiation.



Dans ce cas, une source de rayons X est située à 90° par rapport à l'accélérateur linéaire sur l'axe de rotation du bras de l'accélérateur.

L'acquisition de cette image est relativement rapide (1 à 2 minutes) et permet donc un positionnement du patient très précis.



**Fig. 26** : Accélérateur linéaire avec système d'imagerie embarqué.

### 3- La tomothérapie : [67]

Elle utilise le principe du scanner. La tomothérapie est constituée par un anneau d'un tomodensitomètre qui contient un accélérateur de particules de 6MV miniaturisé associé à un collimateur multilames (fig. 27).

C'est un appareil qui va réaliser une modulation d'intensité en bandes très étroites permettant de réaliser une RCMI durant chaque spire du système. L'appareil réalise une hélice autour du patient qui permet de décrire un volume. Un système de planification est chargé de caractériser la modulation d'intensité durant chaque tour d'hélice de l'appareil afin de décrire un volume correspondant au volume à irradier.

Par ailleurs, en utilisant un méga voltage de basse énergie à partir de l'accélérateur, on obtient une image de TDM. Ceci permet d'obtenir une imagerie de précision obtenue immédiatement avant l'irradiation.

Il s'agit donc d'un concept évolué de RTAI.



**Fig. 27 : Appareil de tomothérapie.**

---

# CONCLUSION

A travers notre étude, on a pu souligner un certain nombre de constatations concernant la place de la RTH dans la maladie de hodgkin chez l'adulte :

La radiothérapie permet un meilleur contrôle local après chimiothérapie, même pour les patients en rémission partielle ou de stade avancé. Ce contrôle est meilleur pour ceux en RC après CTH.

Les rechutes siègent essentiellement en territoires non irradiés qu'en territoires irradiés.

Le stade initial de la maladie influence significativement la réponse immédiate au traitement avec un taux de RC de 99.1% pour les stades I ou II versus 82.6% pour les stades III ou IV.

Selon les données de la littérature, une désescalade thérapeutique portant sur le volume et la dose d'irradiation ainsi que sur les nombres de cures de chimiothérapie permet de réduire la fréquence et la sévérité des complications à court et à long terme tout en gardant la même efficacité thérapeutique.

Dans notre étude, vu qu'elle est rétrospective, les complications thérapeutiques à long terme étaient mal estimées ce qui nous ramène à doubler nos efforts afin d'assurer un suivi régulier des patients en terme d'hygiène et de qualité de vie (pratique du sport, absence de tabac) et de détection précoce de cancers du sein (autopalpation mensuelle des seins par les patientes) ou d'événements cardiovasculaires (examens cardiologiques réguliers associés à des écho-doppler des gros vaisseaux).

---

# RESUMES

## RESUME

La maladie de Hodgkin est une hémopathie maligne, de cause encore mal connue. Elle est devenue actuellement parmi les cancers les plus curables grâce à sa sensibilité à la chimiothérapie et à la radiothérapie mais pose le problème de rechute.

Les travaux dans nos structures sont rares concernant la place de la radiothérapie dans la prévention des rechutes et l'analyse des complications thérapeutiques à long termes.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'apport de la radiothérapie dans le traitement du lymphome Hodgkinien de l'adulte.

Il s'agit d'une étude rétrospective, portant sur 169 patients, traités au service d'oncologie Ibn Rochd de Casablanca de Janvier 2000 à Décembre 2007.

Les données ont été recueillies par une fiche d'exploitation comportant le maximum de données épidémioclinique, histologiques, thérapeutiques et pronostiques.

L'étude statistique a fait appel au test de  $\chi^2$  pour les variables qualitatives. La survie a été calculée selon la méthode de Kaplan-Meier. La comparaison des courbes de survie a fait appel au test de log Rank.

Le délai moyen de consultation a été de 12 mois et seuls 25% des patients ont consulté dans un délai inférieur à 6 mois d'évolution.

Dans notre série, les stades localisés ont représenté 67.5% des malades dont 14.2% de stade I et 53.3% de stade II, tandis que les stades avancés ont été rapportés chez 55 patients soit 32.5% dont 23% de stade IV avec une atteinte

hépatique dans 35.9% des cas, une atteinte pulmonaire dans 28.2% des cas et un envahissement médullaire dans 12.8% des cas.

Sur le plan thérapeutique, environ tous nos patients de notre série ont été traités par une chimiothérapie suivie d'une radiothérapie.

Tous les malades ont bénéficié d'une radiothérapie utilisant le cobalt 60.

L'irradiation a été localisée aux territoires initialement envahis chez 94 patients et étendue dans 30 cas. La dose délivrée a été de 36 à 40 Gy à raison de 2 Gy par séance et 5 séances par semaine.

La rémission complète a été obtenue chez 148 patients (93.6%) dont 30 patients ont rechuté : 71.4% en territoires non irradiés, 23.8% en territoire irradié et non irradié et 4.8% en territoire irradié.

L'analyse selon les facteurs pronostiques a permis de noter que le stade initial de la maladie constitue le seul facteur significatif dans le contrôle immédiat de la maladie.

Les séquelles thérapeutiques de la radiothérapie ont été principalement représentées par une pneumopathie post radique chez un seul patient et la survenue d'un synoviosarcome de la hanche gauche dans un cas.

Le taux de survie globale à 3 ans a été de 93% et la survie sans rechute a été de 83%.

La chimiothérapie combinée à la radiothérapie constitue le traitement standard des stades localisés du LH et les progrès thérapeutiques visent à améliorer le taux de guérison tout en diminuant les toxicités à court et à long terme.

## SUMMARY

Hodgkin's disease is a hematologic malignancy with the cause is still unknown. It has now become among the most curable cancers because of its sensitivity to chemotherapy and radiotherapy, but the problem of relapse.

Works in our structures are rare on the role of radiotherapy in preventing relapses and analysis of long-term complications of therapy.

The aim of our study was to evaluate the contribution of radiotherapy in the treatment of Hodgkin lymphoma in adults.

This is a retrospective study of 169 patients treated at the oncology department of Ibn Rochd Casablanca from January 2000 to December 2007.

Data were collected by a form of form with as much data as epidemiological, clinical, histological, therapeutic and prognostic.

The statistical study has used the  $\chi^2$  test for categorical variables. Survival was calculated using the Kaplan-Meier. Comparison of survival curves was used to test log Rank.

In our study, localized forms represented 67.5% of all patients: stage I in 14.2% of the cases and stage II in 53.3% of the cases, whereas disseminated forms has been reported in 55 patients (32.5%): stage IV in 23% of the cases with an hepatic affection in 35.9% of the cases, a lung affection in 28.2% of the cases and medullar invasion in 12.8%.



About the treatment, nearly all the patients of our series have been treated by chemotherapy followed by radiotherapy. In all the patients, the radiotherapy was based on the cobalt 60. The irradiation has been limited to the involved field in 94 and extended in 30 cases. The dose that has been taken was 36 to 40 Gy at the rate of 2 Gy a session and 5 sessions a week.

The complete recovery has been noticed in 93.6% that 30 relapsed: 71.4% in the non irradiate region, 23.8% in both irradiate and non irradiate region and 4.8% in irradiate region.

The analysis according the prognostic factors, permitted to notice that the initial stage of disease represents the only significant factor in the immediate control.

The therapeutic sequelae of the radiotherapy have consisted in the appearance of pulmonary toxicity in one case and a synoviosarcoma in one case.

The rate of the whole survival until 3 years was 93% and the free survival has represented 83%.

Chemotherapy combined with radiotherapy is the standard treatment for localized stages of LH and therapeutic advances aimed at improving the cure rate while reducing toxicity in the short and long term.

## ملخص

مرض هودجكين هو عبارة عن سرطان دم ، والسبب في حدوثه لا يزال مجهولاً. وقد أصبح الآن من بين أكثر أنواع السرطان قابلية للشفاء بفضل استجابته للعلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي، إلا أن المشكلة تكمن في الانتكاسات.

تفتقر مصالحننا للدراسات عن دور العلاج الإشعاعي في منع الانتكاسات وبيان مضاعفات العلاج على المدى الطويل.

الهدف من دراستنا هو تقييم مساهمة العلاج الإشعاعي في علاج مرض هودجكين عند البالغين.

يتعلق الأمر بدراسة رجعية ل 169 مريضاً عولجوا في قسم الأورام في مستشفى ابن رشد بالدار

البيضاء خلال الفترة ما بين يناير 2000 و دجنبر 2007

وقد تم جمع البيانات عن طريق استمارة تتضمن أكبر عدد ممكن من البيانات الوبائية والسرييرية والعلاجية والنسجية.

استخدمت الدراسة الإحصائية الاختبار  $\chi^2$  للمتغيرات الفئوية. في حين تم استخدام طريقة كابلن ومثير لتحديد معدل الحياة. و استخدم اختبار رتبة السجل لمقارنة منحنيات الحياة.

متوسط فترة الكشف هو 12 شهراً ، في حين لم تتجاوز نسبة المرضى الذين كشفوا في غضون اقل من

6 أشهر من تطور المرض 25 %.

في دراستنا، شكلت المراحل المتقدمة نسبة 67.5 % من المرضى منهم 14.2 % في المرحلة الأولى و

53.3 % في المرحلة الثانية ، في حين تمثلت المراحل المتأخرة في 55 مريضاً أي ما يناهز 32.5 % منها 23 %

في المرحلة الرابعة مع إصابة الكبد في 35.9 % من الحالات ، و الرئة في 28.2 % من الحالات و إصابة

النخاع العظمي في 12.8 % من الحالات.

من الناحية العلاجية تلقى جميع مرضانا العلاج الكيميائي متبوعاً بالعلاج الإشعاعي.

تلقى جميع المرضى العلاج الإشعاعي باستخدام الكوبالت 60.

وقد شمل التشعيع المناطق المصابة في 94 حالة و كان أكثر شمولاً في 30 حالة. و كان مقدار التشعيع

40-36 غراي مقسمة إلى 2 غراي في الجلسة و 5 جلسات في الأسبوع.

وقد تم اختفاء أعراض المرض عند 148 مريضاً (93.6 %) منهم 30 مريضاً انتكس : 71.4 % في

المناطق التي لم تتلقى الأشعة ، 23.8 % في المناطق التي تلقت الأشعة و التي لم تتلقى الأشعة، و 4.8 % في

المناطق التي تلقت الأشعة.

وقد تبين من خلال تحليل النتائج أن المرحلة التي اكتشف فيها المرض هو العامل المهم الوحيد في السيطرة المباشرة على المرض.

وتمثلت مضاعفات العلاج الإشعاعي أساسا في التهاب رئوي لدى مريض واحد ، وحدث ورم في الفخذ اليسرى لمريض واحد.

مثل معدل الحياة في 3 سنوات 93 ٪ في حين شكل معدل الحياة بدون انتكاس 83 ٪.

يشكل العلاج الكيماوي مع العلاج الإشعاعي العلاج الأنجع لمرض هودجكين و جميع الجهود تهدف إلى تحسين نسبة الشفاء مع تقليص نسبة المضاعفات على المدى القصير والطويل.

---

# ANNEXES

---

## ANNEXE I

### CLASSIFICATION ANATOMO–CLINIQUE D’ANN ARBOR (1971) AVEC MODIFICATIONS DE COSTWOLDS (1989)

➤ **Classification en stades :**

- **Stade I** : Atteinte d’un seul territoire ganglionnaire.
  - **Stade II** : Atteinte de 2 ou plusieurs territoires ganglionnaires du même coté du diaphragme.
  - **Stade III** : Atteinte ganglionnaire des deux cotés du diaphragme, l’atteinte de la rate étant considérée comme une atteinte ganglionnaire.
    - III 1 : Avec ou sans atteinte des ganglions du hile splénique, cœliaque ou portal.
    - III 2 : Avec atteinte des ganglions latéro–aortique, iliaques, mésentériques.
  - **Stade IV** : Atteinte viscérale hémotogène, non contigüe à une atteinte ganglionnaire.
- « E » : Atteinte viscérale contigüe à une atteinte ganglionnaire.
- « X » : Masse tumorale volumineuse (bulky)
- masse ganglionnaire  $\geq$  7cm
  - masse médiastinale  $\geq$  1/3 du diamètre transverse thoracique.
-

➤ **Classification selon l'évolution :**

▪ **Signes d'évolution clinique :**

A : absence de signes cliniques d'évolution.

B : présence d'au moins un des signes suivants :

- Fièvre > 38°C
- Sueurs nocturnes
- Amaigrissement > 10% du poids corporel

▪ **Signes d'évolutivité biologique :**

a : absence de signes d'évolutivité biologiques

b : présence d'au moins 2 des signes suivants :

- Accélération de la VS
  - Anémie hypochrome
  - Hyperleucocytose
  - Hyperplaquettose
  - Hyperéosinophilie
-

## ANNEXE II

### CLASSIFICATION DE LUKES-RYE

Elle définit quatre types histologiques classiques de la maladie de Hodgkin :

- Le type 1 : MDH à prédominance lymphocytaire.
  - Le type 2 : MDH scléro-nodulaire.
  - Le type 3 : MDH à cellularité mixte.
  - Le type 4 : MDH à déplétion lymphoïde.
-

## ANNEXE III

### QUELQUES DEFINITIONS ADOPTEES POUR L'EVALUATION DES RESULTATS THERAPEUTIQUES

- Rémission complète (RC) : c'est la disparition de toute anomalie clinique et radiologique liée à la maladie.
- Rémission partielle (RP) : c'est la réduction d'au moins 50% de la somme des produits des plus grands diamètres perpendiculaires de toutes les lésions mesurables.

Une amélioration et une régression des signes généraux doivent être observées.

- Echec : le patient ne répond pas aux critères de RC, RP ou progression.
  - Progression : c'est l'augmentation de taille d'au moins 25% d'une lésion mesurable, ou apparition d'une nouvelle lésion, ou réapparition des signes généraux non expliquée par une autre cause.
-



**ANNEXE IV****MOPP**

Médicament	Voie	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Jours
CARYOLYSINE	IV	6	J1 et J8
ONCOVIN	IV	1.4	J1 et J8
PROCARBAZINE	PO	100	J1 et J14
PREDNISONNE	PO	40	J1 et J14

**COPP**

Médicament	Voie	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Jours
CYCLOPHOSPHAMIDE	IV	600	J1 et J8
ONCOVIN	IV	1.4 (max 2mg)	J1 et J8
PROCARBAZINE	PO	100	J1 et J14
PREDNISONNE	PO	40	J1 et J14

**ABVD**

Médicament	Voie	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Jours
DOXORUBICINE	IV	25	J1 et J14
BLEOMYCINE	IV	10 (dose totale)	J1 et J14
VINBLASTINE	IV	6	J1 et J14
DACARBAZINE	IV	375	J1 et J14

**ABV**

Médicament	Voie	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Jours
DOXORUBICINE	IV	25	J1 et J14
BLEOMYCINE	IV	10 (dose totale)	J1 et J14
VINBLASTINE	IV	6	J1 et J14
Cures mensuelles			J1 - J28

**MIME**

Médicament	Voie	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Jours
METHYL-GAG	IV	500	J1 et J14
IFOSFAMIDE	IV	1000	J1 et J14
METHOTHREXATE	IV	30	J1 à J14
ETOPOSIDE	IV	100	J1 - J28

**BEACOPP Baseline**

Médicament	Voie	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Jours
BLEOMYCINE	IV	10	J8
ETOPOSIDE	IV	100	J1 à J3
ADRIAMYCINE	IV	25	J1
CYCLOPHOSPHAMIDE	IV	650	J1
VINCRISTINE	IV	1.4	J8
PROCARBAZINE	PO	100	J1 à J7
PREDNISONNE	PO	40	J1 à J14

**BEACOPP escalated**

Médicament	Voie	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Jours
BLEOMYCINE	IV	10	J8
ETOPOSIDE	IV	200	J1 à J3
ADRIAMYCINE	IV	35	J1
CYCLOPHOSPHAMIDE	IV	1250	J1
VINCRISTINE	IV	1.4	J8
PROCARBAZINE	PO	100	J1 à J7
PREDNISONE	PO	40	J1 à J14

**STANFORD V**

Médicament	Voie	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Jours
CHLORMETINE	IV	6	S1, 5, 9
DOXORUBICINE	IV	25	S1,3,5,7,9,11
VINBLASTINE	IV	6	S1,3,5,7,9,11
VINCRISTINE	IV	1.4	S2,4,6,8,10,12
BLEOMYCINE	IV	10	S2,4,6,8,10,12
ETOPOSIDE	IV	60*2	S2,4,6,8,10,12
PREDNISONE	PO	40	S1 - 12

---

# BIBLIOGRAPHIE

---

- 1- **ABRAHAM SEN JF., ANDERSON A., HANNISDAL E.**  
Second malignancies after treatment of Hodgkin Disease: The influence of treatment.  
*J Clin Oncol 1993; 11 : 255-61.*
  
  - 2- **ABRAHAMSEN AF, LOGE JH, HANNISDAL E, NOME O, LUND MB, HOLTE H, KVALOY S.**  
Late medical sequelae after therapy for supradiaphragmatic Hodgkin's disease.  
*Acta Oncol 1999; 38:511-5.*
  
  - 3- **Adams MJ, Hardenbergh PH, Constine LS, Lipshultz SE.**  
Radiation-associated cardiovascular disease.  
*Crit Rev Oncol Hematol 2003; 45: 55-75.*
  
  - 4- **ADVANI R., MAEDA L., LAVORI P.**  
Impacte of positive PET on prediction freedom from progression after Stanford V chemotherapy in Hodgkin Disease.  
*J Clin Oncol 2007; 25 (25): 3902-7.*
  
  - 5- **AISENBERG AC, FINKELSTEIN DM, DOPPKE KP ET AL.**  
High risk of breast carcinoma after irradiation of young women with Hodgkin's disease.  
*Cancer 1997; 79 (6): 1203-1210.*
  
  - 6- **AISENBERG AC.**  
Problems in Hodgkin Disease management.  
*Blood 1999; 93: 761-79.*
-

- 7- **AKPEK G., AMBINDER RF., PIANTADOSI et al.**  
Long term results of blood and marrow transplantation for Hodgkin Lymphoma.  
*J Clin Oncol 2001; 19: 4314-21.*
- 8- **AL-ALI HK., WITTEKIND C., NIEDERWIESER D.**  
Complete remission of relapsed mixed cellular Hodgkin's disease with Rituximab.  
*Dtsch Med Wochenschr 2007; 132 (33): 1688-91.*
- 9- **ALEMAN BM., RAEMAEEKERS JM., TIRELLI U.**  
Involved field radiotherapy for advanced Hodgkin Lymphoma.  
*N Engl J Med 2003; 348: 2396-408.*
- 10- **ALEMAN BM., RAEMAEEKERS JM., TOMSIC R.**  
IF-RT for patients in partial remission after CT for advanced Hodgkin Lymphoma.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys 2007; 67 (1): 19-30.*
- 11- **ALEMAN BMP, VAN DEN BELT-DUSEBOUT AW, KLOKMAN WJ.**  
Long-term cause-specific mortality of patients treated for Hodgkin's disease.  
*J Clin Oncol 2003; 21: 3431-9.*
- 12- **AMINI RM., ENBLAD G., GUSTAVSSON A ET AL.**  
Treatment outcome in patients younger than 60 years with advanced stages of Hodgkin Disease.  
*Eur J Haematol 2000; 65: 379-89.*
-

**13- ANDERLINI P., SALIBA R., ACHOLONU S ET AL.**

Reduced intensity allogeneic stem cell transplantation in relapsed and refractory Hodgkin Disease.

*Bone Marrow Transplant 2005; 35: 943-51.*

**14- ANDRE M., HENRY-AMAR M., PICO JL ET AL.**

Comparaison of high dose therapy and ASCT transplantation with conventional therapy for Hodgkin Disease.

*J Clin Oncol 1999; 17: 222-9.*

**15- ANDRIEU JM., IFRAH N., PAYEN C.**

Increased risk of secondary acute non lymphocytic leukemia after Ef-RT combined with MOPP CT for HD.

*J Clin Oncol 1990; 8 (7): 1148-54.*

**16- ANDRIEU JM., JIAIS JP., COLONNA P et al.**

Ten year results of strategy combining 3 cycles of ABVD and high dose extended irradiation for treating HD at advanced stage.

**17- A. K. NG, S. LI, D. NEUBERG, D. C. FISHER.**

Long-term results of a prospective trial of mantle irradiation alone for early-stage Hodgkin's disease.

*Annals of Oncology 17: 1693-1697, 2006.*

**18- ARSENEAU JC, SPONZO RW, LEVIN DL.**

Non lymphomatous malignant tumours complicating Hodgkin's disease.

*N Engl J Med 1972;287:1119-22.*

**19- ARDIET JM., BOURHIS J., ESCHWEDGE F.**

Guide des procédures de radiothérapie externe.

*SFRO 2007.*

---

**20- ARMSTRONG J.G.**

Target volume definition for three dimensional conformal radiation therapy of lung cancer.

*Br J Radiol 1998; 71: 587-94.*

**21- AVILES A., NERI N.**

Hematological malignancies and pregnancy.

*Clin Lymphoma 2001; 2: 173-7.*

**22- BACCARANI M, BOSI A, PAPA G.**

Second malignancy in patients treated for Hodgkin's disease.

*Cancer 1980;46:1735-40.*

**23- BARTLETT N. ROSENBERG S, HOPPE R.**

Brief chemotherapy, Stanford V, and adjuvant radiotherapy for bulky or advanced-stage Hodgkin's disease: a preliminary report.

*J Clin Oncol 1995 ; 13 : 1080-8.*

**24- BEAUDRE A., PICA A.**

Simulation virtuelle: moyens et méthodologie.

*Cancer/Radiother 1997 ; 1 : 573-80.*

**25- BEHRINGER K., BREUER K., REINEKE T.**

Secondary amenorrhea after Hodgkin Lymphoma.

*J Clin Oncol 2005; 23 (30): 7555-64.*

**26- BEN HASSOUNA J., SLIMENE M., BOUSSEN H et al.**

Cancer du sein secondaire après traitement pour maladie de Hodgkin.

*Gyn. Obst. Fert., 2007: 35.*

---



- 27- **BEN LAKHAL R., FRIKHA H., LADEB S.**  
Maladie de Hodgkin.  
*GMAT 2002.*
- 28- **BEY P., GERARD JP.**  
Détermination pratique des volumes et des doses en radiothérapie conformationnelle.  
*Cancer/Radiother, 1998 ; 2 : 615-8.*
- 29- **BOIVIN JF, O'BRIEN K.**  
Solid cancer risk after treatment of Hodgkin's disease.  
*Cancer 1988 ; 61:2541-2546.*
- 30- **BOIVIN JF, HUTCHISON GB, LUBIN JH, MAUCH P.**  
Coronary artery disease mortality in patients treated for Hodgkin's disease.  
*Cancer 1992; 69: 1241-7.*
- 31- **BOIVIN JF, HUTCHISON GB, ZAUBER AG ET AL.**  
Incidence of second cancers in patients treated for Hodgkin's disease.  
*J Natl Cancer Inst 1995; 87: 732-741.*
- 32- **BONADONNA G, BONFANTE V, VIVIANI S.**  
ABVD plus subtotal nodal versus involved-field radiotherapy in early-stage Hodgkin's disease: long-term results.  
*J Clin Oncol 2004; 22: 2835-41.*
- 33- **BREDENFELD H., FRANKLIN J., NOGOVA L.**  
Severe pulmonary toxicity in patients with advanced stage Hodgkin Disease treated with a modified BEACOPP regimen.  
*J Clin Oncol 2004; 22: 2424-9.*
-

- 34- **BRIAN J., BYRNE., GOCERMAN JP.**  
Salvage therapy in Hodgkin Lymphoma.  
*The Oncologist 2007; 12: 156-67.*
- 35- **BRICE P.**  
Lymphome hodgkinien: nouvelles approches thérapeutiques.  
*Hématologie, documents de l'AIH, 2007 (<http://aipbmc.free.fr>).*
- 36- **BRICE P., COLIN P.**  
Le lymphome Hodgkinien.  
*Edition 2004.*
- 37- **BRICE P., BOUABDALLAH R., MOREAU P et al.**  
Prognostic factors for survival after high-dose therapy and autogous stem cell transplantation for patients with relapsing Hodgkin Disease.  
*Bone Marrow Transplantation 1997; 120: 21-26.*
- 38- **BRUSAMOLINO E, LAZZARINO M, ORLANDI E, ET AL.**  
Early stage Hodgkin's disease: long-term results with radiotherapy alone or combined radiotherapy and chemotherapy.  
*Ann Oncol 1994; 5: S101-6.*
- 39- **BRUSAMOLINO E, ANSELMO AP, KLERSY C, ET AL.**  
The risk of acute leukemia in patients treated for Hodgkin's disease.  
*Haematologica 1998; 83: 812-8.*
- 40- **CANELLOS GP.**  
CT alone for early Hodgkin Lymphoma: an emerging option.  
*J Clin Oncol 2005; 23: 4574-76.*
-

**41- CANELLOS GP.**

Treatment of relapsed HD: strategies and prognostic factors.  
*Ann Oncol 1998 (suppl5): S91-S98.*

**42- CARETTE MP., CHAUVET B., DROZ JP.**

Evaluation de la radiothérapie conformationnelle 3D.  
*Anaes 2003.*

**43- CAVALLI FG.**

Hodgkin's disease : treatment of relapsed disease.  
*Eur Soc Med Oncol 2002: 159-162.*

**44- CHAIMIUTTERMAN., POLLTACK A.**

Cardio-vascular and pulmonary complications of therapy in Hodgkin Disease.  
*Leuk Lymphoma 1992; 7: 109-115.*

**45- CHARNIOT JC., ERZHOUNI K., KIDOUUCHE R.**

Complications cardiaques tardives de la RTH.  
*Presse Med 2006 ; 35 : 239-42.*

**46- CHAUVEINC L., GIRAUD P., DAHNIER S.**

Les tumeurs solides induites par la radiothérapie.  
*Cancer/Radiother 1998 ; 2 : 12-18.*

**47- CHAUDAUDRA J., BIDIÉ A.**

Définition des volumes en radiothérapie externe : Rapport ICRU 50 et 62.  
*Cancer/Radiother 2001 ; 5 : 472-8.*

---

**48- CHERA BS., RODRIGUEZ C, MORRIS CG.**

Dosimetric comparison of three different involved nodal irradiation techniques for stage II Hodgkin's lymphoma patients: conventional radiotherapy, intensity-modulated radiotherapy, and threedimensional proton radiotherapy.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 75: 1173-1180.

**49- CHOI YW., MUNDEN RF., ERASMUS JJ.**

Effects of radiation therapy of the lung.

*RadioGraphics* 2004; 24: 965-77.

**50- CHRISTOPHE FERMÉ, NICOLAS MOUNIER, OLIVIER CASASNOVAS.**

Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA)

*BLOOD*, 15 JUNE 2006 \_ VOLUME 107, NUMBER 12.

**51- CONSTINE LS, MCDUGALL IR.**

Radiation therapy for Hodgkin's disease followed by hypothyroidism and Graves' hyperthyroidism.

*Clin Nucl Med* 1982; 7: 69-70.

**52- COSSET JM, MAUCH PM.**

The role of radiotherapy for early stage Hodgkin's disease: limitations and perspectives.

*Ann Oncol* 1998; 9 (Suppl 5): S57-62.

**53- COWEN D.**

Place de la radiotherapie dans la prise en charge des formes étendues de la maladie de Hodgkin.

*Cancer Radiother* ;1999 ; 3 : 119-28.

---

- 54- DAVID KA., MAURO L., ANDREW M.  
Relapsed and refractory HL: Transplantations strategies and novel therapeutic options.  
*Curr Treat Opt Oncol 2007; 8 (5): 352-74.*
- 55- DECAUDIN, D., LEVY, R., LOKIEC, F., MORSHHAUSER, F.  
Radioimmunotherapy of refractory or relapsed Hodgkin's lymphoma with 90Y-labelled antiferritin antibody.  
*Anti-Cancer Drugs, 18, 725-731.*
- 56- DE CREVOISIER R., ISAMBERT A., LISBONA A.  
Radiothérapie guidée par l'image.  
*Cancer/Radiother 2007 ; 11 : 296-304.*
- 57- DIEHL V, TESCH H, LATHAN B.  
BEACOPP, a new intensified hybrid regimen, is at least equally effective compared with COPP/ABVD in patients with advanced stage Hodgkin's disease.  
*Proc Am Soc Clin Oncol 1997 ; 16 : 2A.*
- 58- DIEHL V, FRANKLIN J, PFREUNDSCHUH M, ET AL.  
Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease.  
*N Engl J Med. 2003; 348: 2386-2395.*
- 59- DIEHL V, THOMAS RK, RE D.  
Part II : Hodgkin's lymphoma – diagnosis and treatment.  
*Lancet Oncol 2004; 5: 19-26.*
-

- 60– **DOMINGUEZ AR., MARQUEZ A., GUME J ET AL.**  
Treatment of stage I and II Hodgkin Lymphoma with ABVD chemotherapy.  
*Ann Oncol 2004; 15: 1798–1804.*
- 61– **DONNEZ J., BASSIL S.**  
Indication for cryopreservation of ovarian tissue.  
*Eur Soc Hum Reproduct 1998; 4 (3): 248–59.*
- 62– **DORES GM, METAYER C, CURTIS RE, ET AL.**  
Second malignant neoplasms among long-term survivors of Hodgkin's disease.  
*J Clin Oncol. 2002; 20: 3484–3494.*
- 63– **F. DROUETA, X. CAHUB, Y. POINTREAU, F. DENISD, M.A. MAHÉ.**  
Lymphome de Hodgkin.  
*Cancer/Radiothérapie 2010 ; 14 Suppl. 1 : S198–S209.*
- 64– **DUBBAY B., GIRAUD P.**  
Glossaire de la radiothérapie conformationnelle.  
*Cancer/Radiother 1999 ; 3 (5) : 367–77.*
- 65– **DUGGAN DB, PETRONI GR, JOHNSON JL, ET AL.**  
Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial.  
*J Clin Oncol. 2003; 21: 607–614.*
- 66– **DUGGAN D, PETRONI G, JOHNSON J.**  
MOPP/ABV versus ABVD for advanced Hodgkin's disease.  
*Clin Oncol 1997 ; 16 : 12A.*
-

- 67- **DUPARC A., DE FIGUEIREDO BH., GUERDER C.**  
Nouvelles techniques en radiothérapie : Evaluation de la tomothérapie.  
*Cancer/Radiother 2006 ; 10 (6) : 503-10.*
- 68- **ENGERT A., FRANKLIN J., EICH HAT ET AL.**  
Two cycles of ABVD plus EF-RT is superior to RT alone in early favourable Hodgkin's Lymphoma: final results of the GHSG HD7 trial.  
*J Clin Oncol 2007; 25 (23): 3495-502.*
- 69- **ENGERT A., SCHILLER P., JOSTING A.**  
IF-RT is equally effective and less toxic compared with EF-RT after 4 cycles of CT in patients with early stage unfavourable HL.  
*J Clin Oncol 2003; 21: 3601-8.*
- 70- **ENRICI RM., AMSELMO AP., LACARI V et al.**  
The risk of NHL after Hodgkin Disease.  
*Haematologica 1998; 83: 636-44.*
- 71- **EVENS AM., ALTMAN JK., MITTAL BB.**  
Phase I/II trial of TLI and high-dose CT with ASCT for relapsed and refractory HL.  
*Ann Oncol 2007; 18 (4): 679-88.*
- 72- **Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (France).**  
Maladie de Hodgkin de l'adulte.  
*Edition 1999.*
- 73- **FERDERICO M., BELLEI M., BRICE P ET AL.**  
High dose therapy and ASCT vs conventional therapy for patients with advanced HL responding to front line therapy.  
*J Clin Oncol 2003; 21: 2320-25.*
-

- 74- FERME C., BASTION Y., LEPAGE E ET AL.  
The MINE regimen as intensive salvage CT for relapsed and refractory HD.  
*Ann Oncol* 1995; 6: 543-9.
- 75- FERME C., EGHBALI H., MEERWALDT JH.  
Chemotherapy plus involved field radiation in early stage HD.  
*N Engl J Med* 2007; 357: 1916-57.
- 76- FERME C, EGHBALI H, HAGENBEEK A, ET AL.  
MOPP/ABV hybrid and irradiation in unfavorable supradiaphragmatic clinical stages III Hodgkin's disease.  
*Blood*. 2000; 96: A576.
- 77- FERME C., REMAN O.  
Lymphome de Hodgkin de l'adulte.  
*Encycl Med (Elsevier, Paris) Hematologie* 2004 ; 13-019-OS.
- 78- FITOUSSI O., EGHBALI H., BERJON JP.  
Semen analysis and cryoconservation before treatment in Hodgkin Disease.  
*Ann Oncol* 2000; 11: 679-84.
- 79- FRANCHI-REZGUI P., ROUSSELOT P., ESPIE M et al.  
Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for HL and NHL.  
*Haematol* 2003; 4: 116-20.
- 80- FRANKLIN JG, PAUS MD, PLUETSCHOW A, SPECHT L.  
Chemotherapy, radiotherapy and combined modality for Hodgkin's disease, with emphasis on second cancer risk (Cochrane review).  
*Cochrane Library, Eds Wiley* 2006; issue 2.
-



- 81– GAFFENEY DK., HEMMERSMEIER J., HOLDEN J et al.  
Breast cancer after mantle irradiation for Hodgkin Disease.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 49: 539–46.
- 82– GAYA AM, ASHFORD RF.  
Cardiac complications of radiation therapy.  
*Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005; 17: 153–9.
- 83– GINESTET C., MALET C., LAFAY F.  
Mise en oeuvre d'une radiothérapie conformationnelle avec collimateur multilames: un an d'expérience au centre Léon Bérard.  
*Cancer/Radiother* 1997 ; 1 : 328–40.
- 84– GIRINSKY T, MAAZEN R VAN DER, SPECHT L.  
Involved-node radiotherapy (INRT) in patients with early Hodgkin lymphoma: concepts and guidelines.  
*Radiother Oncol* 2006 ; 79: 270–277.
- 85– Guide des procédures de radiothérapie externe 2007.  
*Cancer Radiother* 2008;12:143–313.
- 86– HANCOCK SL., COX RS., MC DOUGALL IR.  
Thyroid diseases after treatment of Hodgkin Disease.  
*N Engl J Med* 1991; 325: 599–605.
- 87– HANCOCK SL., HOPE RT.  
Long term complications of treatment and causes of mortality after HD.  
*Sem Radiat* 1996; 6: 225–42.
-

- 88– HANCOCK SL., TUCKER M., HOPE RT.  
Breast cancer after treatment of HD.  
*J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 25–31.
- 89– HEALEY E., KALISH L., SILVER B et al.  
Prognostic factors for patients with Hodgkin Disease in first relapse.  
*Cancer* 1993; 71: 2613–20.
- 90– JOSTING A, RUDOLPH C, MAPARA M.  
Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG).  
*Annals of Oncology* 2005; 16: 116–123.
- 91– JOSTING A, WIEDENMANN S, FRANKLIN J ET AL.  
Secondary myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes in patients treated for Hodgkin's disease: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group.  
*J Clin Oncol* 2003; 21: 3440–3446.
- 92– KALDOR JM, DAY NE, CLARKE EA ET AL.  
Leukemia following Hodgkin's disease.  
*New Engl J Med* 1990; 322: 7–13.
- 93– KALDOR JM, DAY NE, BELL J ET AL.  
Lung cancer following Hodgkin's disease: a case-control study.  
*Int J Cancer* 1992; 52: 677–681.
- 94– KAPLAN H.  
Hodgkin's disease.  
*Cambridge, London: Harvard University Press; 1980.*
-

- 95– **KOONTZ B, KIRKPATRICK J, CLOUGH R, ET AL.**  
Combined modality therapy versus radiotherapy alone for treatment of early stage Hodgkin disease: cure versus complications.  
*J Clin Oncol* 2005; 24: 605–11.
- 96– **LAGRANGE JL, KIROVA Y, LE BOURGEOIS JP, COSSET JM.**  
Maladie de Hodgkin : du volume tumoral macroscopique au volume-cible anatomoclinique, données acquises et problèmes non résolus.  
*Cancer Radiother* 2001; 5: 650–8.
- 97– **LEE PJ, MALLIK R.**  
Cardiovascular effects of radiation therapy: practical approach to radiation therapy-induced heart disease.  
*Cardiol Rev* 2005; 13: 80–86.
- 98– **LONGO D, GLATSTEIN E, DUFFEY P.**  
Radiation therapy versus combination chemotherapy in the treatment of early-stage Hodgkin's disease: seven-year results of a prospective randomized trial.  
*J Clin Oncol* 1991 ; 9 : 906–17.
- 99– **LUND MB, KONGERUD J, BOE J, ET AL.**  
Late complications after treatment of Hodgkin's disease.  
*Tidsskr Nor Laengeforen* 1999; 119: 933–937.
- 100– **MAUCH P.**  
Second malignancies after curative radiation therapy for good prognosis cancers.  
*Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 33(4): 959–60.
-

**101– MCREYNOLDS RA, GOLD GL, ROBERTS WC.**

Coronary heart disease after mediastinal irradiation for Hodgkin's disease.  
*Am J Med* 1976; 60: 39–45.

**102– PAPA G, MAURO FR, ANSELMO AP, ET AL.**

Acute leukaemia in patients treated for Hodgkin's disease.  
*Br J Haematol* 1984; 58: 43–52.

**103– PAVLOWSKV S, MASCHIO M, SANTARELLI M.**

Randomized trial of chemotherapy versus chemotherapy plus radiotherapy for stage I–II Hodgkin's disease.  
*J Natl Cancer Inst* 1988 ; 80 : 1466–73.

**104– ROSENWALD JC, GAORIAUD G, PONTVERT D.**

La radiothérapie conformationnelle; principes et classifications  
*Cancer–Radiother* 1999 ; 3 : 367–77.

**105– PROSNITZ RG, CHEN YH, MARKS LB.**

Cardiac toxicity following thoracic radiation.  
*Semin Oncol* 2005; 32(2 Suppl 3): S71–80.

**106– SEAM P, JANIK JE, LONGO DL, DEVITA VT.**

Role of chemotherapy in Hodgkin's lymphoma.  
*Cancer J* 2009; 15: 150–4.

**107– SMITH RE JR, ADLER AR, CLARK P, ET AL.**

Thyroid function after mantle irradiation in Hodgkin's disease.  
*JAMA* 1981; 245: 46–49.

---

**108– TINGER A, WASSERMAN TH, KLEIN EE.**

The incidence of breast cancer following mantle field radiation therapy as a function of dose and technique.

*Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997, 37: 865–870.*

**109– TRAVIS LB, GOSPODAROWICZ M, CURTIS RE ET AL.**

Lung cancer following chemotherapy and radiotherapy for Hodgkin's disease.

*J Natl Cancer Inst 2002; 94: 182–192.*

**110– TUCKER MA, COLEMAN CN, COX RS ET AL.**

Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's disease.

*New Engl J Med 1988; 318: 76–81.*

**111– VIVIANI S, SANTOROA, RAGNI G, ET AL.**

Gonadal toxicity after combination chemotherapy for Hodgkin's disease: comparative results of MOPP vs ABVD.

*Eur J Cancer Clin Oncol 1985; 21: 601–5.*

**112– YAHALOM J.**

Role of radiation therapy in Hodgkin's lymphoma.

*Cancer J 2009; 15: 155–60.*

**113– YAHALOM J, HASIN Y, FUKS Z.**

Acute myocardial infarction with normal coronary arteriogram after mantle field radiation therapy for Hodgkin's disease.

*Cancer 1983; 52: 637–41.*

---

**114- YAHALOM J.**

Transformation in the use of radiation therapy of Hodgkin lymphoma: new concepts and indications lead to modern field design and are assisted by PET imaging and intensity modulated radiation therapy (IMRT).

*Eur J Haematol 2005; 75 (1Suppl 66): 90-7.*

**115- YAHALOM J, PETREK J, BIDDINGER P ET AL.**

Breast cancer in patients irradiated for Hodgkin's disease: a clinical and pathologic analysis of 45 events in 37 patients.

*J Clin Oncol 1992; 10: 1674-1681.*

**116- YOUNG RC, BOOKMAN MA, LONGO DL.**

Late complications of Hodgkin's disease management.

*J Natl Cancer Inst Monogr 1990; 10: 55-60.*

---

جامعة سيدي محمد بن عبد الله  
كلية الطب و الصيدلة بفاس



أطروحة رقم 159 / 11

سنة 2011

مكانة العلاج بالأشعة في مرض هودجكين  
عند البالغ  
(بصدد 169 حالة)

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم 2011/12/30

من طرف

الآنسة الزر هوني سناء  
المزدادة في 10 مارس 1984 بمكناس

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية :  
مرض هودجكين - علاج بالأشعة - بالغ

اللجنة

الرئيسة	{	السيدة نزهة توفيق..... أستاذة في علم العلاج بالأشعة.....
المشرفة	{	السيدة نادية بن شقرون..... أستاذة في علم العلاج بالأشعة.....
الأعضاء	{	السيد عمر المصباحي..... أستاذ في علم الأنكولوجيا..... السيدة عفاف عمارتي..... أستاذة في علم التشريح المرضي.....