

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

Année : 1995



THESE N° : 408

**MANIFESTATIONS THYROÏDIENNES
AU DECOURS DE LA RADIOTHERAPIE
POUR MALADIE DE HODGKIN :**
Etude rétrospective de 152 dossiers du Service de
Radiothérapie et Carcinologie du C.H.R.U. de Limoges

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 7 février 1995

Par

Laurence MICHELET épouse ROUCHER

Née le 31 juillet 1964 à Limoges

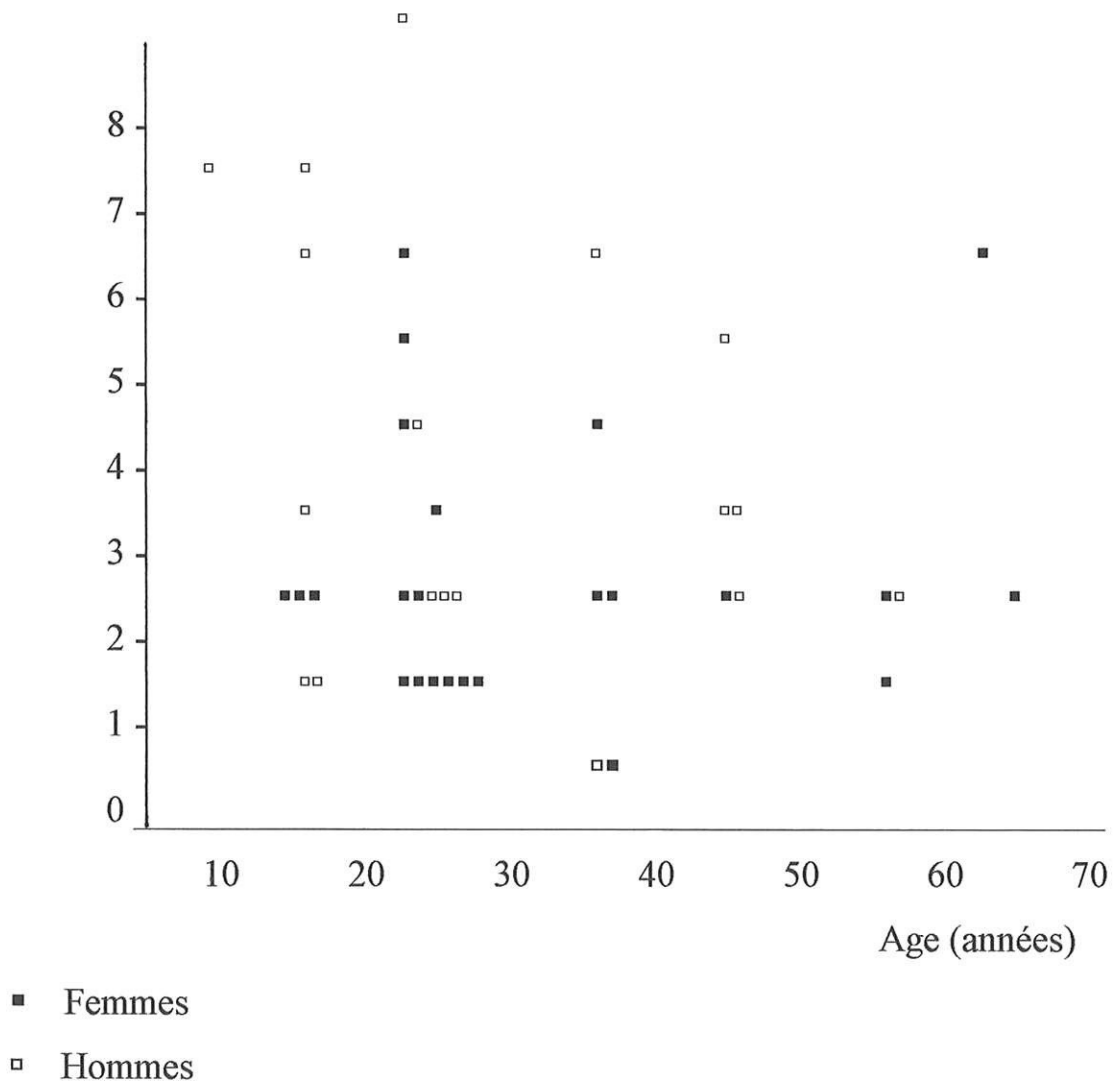
EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur ROUSSEAU Jacques	: Président
Madame le Professeur BORDESSOULE Dominique	: Juge
Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude	: Juge
Madame le Professeur VIDAL Elisabeth	: Juge
Monsieur le Docteur ROULLET Bernard	: Membre invité
Madame le Docteur TUBIANA-MATHIEU Nicole	: Membre invité

ERRATUM

Une erreur a été faite dans le Schéma 21 de la page 117, vous voudrez bien vous référer à celui-ci :

Délai d'apparition de l'hypothyroïdie (années)



ex: 3

zibil:

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE

Année : 1995



THESE N° 108

**MANIFESTATIONS THYROÏDIENNES
AU DECOURS DE LA RADIOETHERAPIE
POUR MALADIE DE HODGKIN :**
Etude rétrospective de 152 dossiers du Service de
Radiothérapie et Carcinologie du C.H.R.U. de Limoges

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 7 février 1995

Par

Laurence MICHELET épouse ROUCHER

Née le 31 juillet 1964 à Limoges

EXAMINATEURS DE LA THESE

Monsieur le Professeur ROUSSEAU Jacques	: Président
Madame le Professeur BORDESSOULE Dominique	: Juge
Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude	: Juge
Madame le Professeur VIDAL Elisabeth	: Juge
Monsieur le Docteur ROULLET Bernard	: Membre invité
Madame le Docteur TUBIANA-MATHIEU Nicole	: Membre invité

**UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE**

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur PIVA Claude
ASSESSEURS : Monsieur le Professeur VANDROUX Jean-Claude
 Monsieur le Professeur DENIS François

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ADENIS Jean-Paul (C.S.)*	Ophtalmologie
ALAIN Luc (C.S.)	Chirurgie Infantile
ALDIGIER Jean-Claude	Néphrologie
ARCHAMBEAUD Françoise	Médecine Interne B
ARNAUD Jean-Paul (C.S.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
BARTHE Dominique (C.S)	Histologie Embryologie Cytogénétique
BAUDET Jean (C.S.)	Clinique Obstétricale et Gynécologie
BENSAID Julien (C.S.)	Clinique Médicale Cardiologique
BERNARD Philippe	Dermatologie
BESSEDE Jean-Pierre	Oto-Rhino-Laryngologie
BONNAUD François (C.S.)	Pneumologie
BONNETBLANC Jean-Marie (C.S.)	Dermatologie
BORDESSOULE Dominique	Hématologie et Transfusion
BOULESTEIX Jean (C.S.)	Pédiatrie
BOQUIER Jean-José	Clinique de Pédiatrie
BOUTROS-TONI Fernand	Biostatistique et Informatique Médicale
BRETON Jean-Christian (C.S.)	Biochimie et Biologie Moléculaire
CAIX Michel	Anatomie
CATANZANO Gilbert (C.S.)	Anatomie Pathologique
CHASSAIN Albert	Physiologie
CHRISTIDES Constantin	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
COGNE Michel	Immunologie
COLOMBEAU Pierre (C.S.)	Urologie
CUBERTAFOND Pierre (C.S.)	Clinique de Chirurgie Digestive
DARDE Marie-Laure (C.S.)	Parasitologie
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)	Pédiatrie
DENIS François (C.S.)	Bactériologie-Virologie

DESCOTTES Bernard (C.S.)	Anatomie
DUDOGNON Pierre	Rééducation Fonctionnelle
DUMAS Jean-Philippe	Urologie
DUMAS Michel (C.S.)	Neurologie
DUMONT Daniel	Médecine du Travail
DUPUY Jean-Paul (C.S.)	Radiologie et Imagerie Médicale
FEISS Pierre (C.S.)	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
GAINANT Alain	Chirurgie Digestive
GAROUX Roger (C.S.)	Pédopsychiatrie
GASTINNE Hervé	Réanimation Médicale
GAY Roger (C.S.)	Réanimation Médicale
GERMOUTY Jean	Pathologie Médicale et Respiratoire
HUGON Jacques	Histologie Embryologie Cytogénétique
LABROUSSE Claude (C.S.)	Rééducation Fonctionnelle
LABROUSSE François	Anatomie Pathologique
LASKAR Marc (C.S.)	Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire
LAUBIE Bernard (C.S.)	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
LEGER Jean-Marie (C.S.)	Psychiatrie d'Adultes
LEROUX-ROBERT Claude (C.S.)	Néphrologie
LIOZON Frédéric	Clinique Médicale A
MELLONI Boris	Pneumologie
MENIER Robert (C.S.)	Physiologie
MERLE Louis	Pharmacologie
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)	Neurochirurgie
MOULIES Dominique	Chirurgie Infantile
OUTREQUIN Gérard	Anatomie
PECOUT Claude (C.S.)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
PERDRISOT Rémi	Biophysique et Traitement de l'Image
PILLEGAND Bernard (C.S.)	Hépto-Gastro-Entérologie
PIVA Claude (C.S.)	Médecine Légale
PRALORAN Vincent (C.S.)	Hématologie et Transfusion
RAVON Robert (C.S.)	Neurochirurgie
RIGAUD Michel	Biochimie et Biologie Moléculaire
ROUSSEAU Jacques (C.S.)	Radiologie et Imagerie Médicale
SAUTEREAU Denis	Hépto-Gastro-Entérologie
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S.)	Oto-Rhino-Laryngologie

TABASTE Jean-Louis (C.S.)	Gynécologie Obstétrique
TREVES Richard (C.S.)	Thérapeutique
VALLAT Jean-Michel	Neurologie
VALLEIX Denis	Anatomie
VANDROUX Jean-Claude (C.S.)	Biophysique et Traitement de l'Image
VIDAL Elisabeth (C.S.)	Médecine Interne
WEINBRECK Pierre	Maladies Infectieuses

PROFESSEUR ASSOCIE A MI-TEMPS

MOULIN Jean-Louis 3ème Cycle de Médecine Générale

**SECRETARE GENERAL DE LA FACULTE - CHEF DES SERVICES
ADMINISTRATIFS**

POMMARET Maryse

* C.S. = Chef de Service

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jacques ROUSSEAU
Professeur des Universités de Radiologie et Imagerie
Médicale
Electroradiologiste des Hôpitaux
Chef de Service

Vous nous avez fait le grand honneur d'accepter la
Présidence de ce Jury.

Veillez trouver, ici, le témoignage de notre profonde
gratitude et de notre plus grand respect.

Madame le Professeur Dominique BORDESSOULE
Professeur des Universités d'Hématologie et
Transfusion

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail, soyez assurée de notre profond respect et de notre vive gratitude.

Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX
Professeur des Universités de Biophysique et
Traitement de l'Image
Biologiste des Hôpitaux
Chef de Service

En remerciement de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'examiner ce travail, veuillez trouver ici, le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Madame le Professeur Elisabeth VIDAL
Professeur des Universités de Médecine Interne
Chef de Service

Vous nous honorez de votre confiance en acceptant de
juger ce travail, soyez assurée de notre profond respect et
de notre vive gratitude.

A Monsieur Bernard ROULLET

A qui nous devons le sujet de cette thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de nos remerciements
et de notre respect.

A Madame Nicole TUBIANA-MATHIEU

Qui a bien voulu examiner ce travail.

Avec notre plus grande reconnaissance.

A Marc,

A Victor et Lucie,

A Mes Parents,

A Ma Belle-Mère et à la mémoire de Mon Beau-Père,

A Mon Frère,

A Mon Beau-Frère et à Ma Belle-Soeur,

A Ma Famille,

A Ma Belle-Famille,

A Mes Amis.

PLAN

INTRODUCTION

CHAPITRE 1 : GENERALITES

1 - LA MALADIE DE HODGKIN

1 - 1 - CLINIQUE

1 - 2 - DIAGNOSTIC POSITIF

1 - 3 - EXTENSION

1 - 4 - EVOLUTIVITE

1 - 5 - PRONOSTIC ET TRAITEMENT

2 - LA RADIOTHERAPIE

**2 - 1 - PRINCIPES GENERAUX DE LA
RADIOTHERAPIE**

2 - 1 - 1 - LES LESIONS ELEMENTAIRES

**2 - 1 - 2 - ACTION SUR LES TISSUS ET
LES TUMEURS**

**2 - 2 - METHODES D'IRRADIATION
UTILISEES DANS LA MALADIE DE
HODGKIN**

2 - 2 - 1 - LES APPAREILS UTILISES

2 - 2 - 2 - LES VOLUMES IRRADIES

2 - 2 - 3 - DOSE, ETALEMENT,
FRACTIONNEMENT

2 - 2 - 4 - DOSIMETRIE, CHOIX DU PLAN
DE TRAITEMENT

2 - 2 - 5 - RESULTATS ET SEQUELLES

**3 - L'HYPOTHYROÏDIE PERIPHERIQUE
SANS GOITRE**

3 - 1 - SIGNES CLINIQUES

3 - 2 - SIGNES BIOLOGIQUES

3 - 3 - EVOLUTION ET TRAITEMENT

CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES

1 - METHODES

1 - 1 - RECUEIL DES DONNEES EVOLUTIVES

**1 - 2 - APPRECIATION DE L'ACTIVITE
THYROÏDIENNE**

1 - 2 - 1 - LES DOSAGES HORMONAUX

1 - 2 - 2 - LES DIFFERENTS TYPES
D'HYPOTHYROIDIE

1 - 3 - RADIOTHERAPIE

1 - 4 - CHIMIOTHERAPIE

2 - PRESENTATION DES MALADES

2 - 1 - L'AGE, LE SEXE, LE LIEU DE
NAISSANCE, LA LYMPHOGRAPHIE

2 - 2 - STADE ET TYPE

2 - 3 - TRAITEMENT

2 - 3 - 1 - RADIOTHERAPIE SUS-
DIAPHRAGMATIQUE ET DOSE
DELIVREE

2 - 3 - 2 - GROUPES DE TRAITEMENT

2 - 4 - REcul ET SUIVI REEL

2 - 5 - COURBES DE PROBABILITE

CHAPITRE 3 : RESULTATS

1 - RESULTATS GLOBAUX

2 - LES HYPOTHYROÏDIES

2 - 1 - LES MALADES

2 - 1 - 1 - LES DIFFERENTS TYPES
D'HYPOTHYROÏDIES

2 - 1 - 2 - DETAIL DES MALADES

2 - 1 - 3 - TABLEAUX RECAPITULATIFS

2 - 2 - ETUDES DES DIFFERENTS PARAMETRES

2 - 2 - 1 - L'AGE

2 - 2 - 2 - LE SEXE

2 - 2 - 3 - LE LIEU DE NAISSANCE

2 - 2 - 4 - LE STADE ET LE TYPE

2 - 2 - 5 - LA DOSE

2 - 2 - 6 - DELAI D'APPARITION DE
L'HYPOTHYROÏDIE

2 - 2 - 7 - LA CHIMIOETHERAPIE

2 - 2 - 8 - LA LYMPHOGRAPHIE

2 - 2 - 9 - ROLE DES ANTECEDENTS

2 - 3 - EVOLUTION

2 - 4 - HYPOTHYROÏDIES SANS RADIO- ETHERAPIE SUS-DIAPHRAGMATIQUE

2 - 5 - MALADES PERDUS DE VUE

3 - AUTRES MANIFESTATIONS THYROÏDIENNES

3 - 1 - HYPOTHYROÏDIE SUIVIE D'HYPERTHYROÏDIE

3 - 1 - 1 - DOSSIER N° 129

3 - 1 - 2 - ANALYSE DE CE CAS

3 - 2 - HYPERTHYROÏDIES

3 - 2 - 1 - DOSSIER N° 65

3 - 2 - 2 - DOSSIER N° 101

3 - 2 - 3 - COMPARAISON DES DEUX CAS

3 - 3 - ANOMALIES THYROÏDIENNES PALPABLES

3 - 3 - 1 - DOSSIER N° 8

3 - 3 - 2 - DOSSIER N° 48

3 - 3 - 3 - DOSSIER N° 102

3 - 3 - 4 - COMPARAISON DES DOSSIERS

4 - CANCERS SECONDAIRES

CHAPITRE 4 : DISCUSSION

**1 - CRITIQUE ET COMPARAISON DE NOS
RESULTATS AUX DONNEES DE LA
LITTERATURE**

1 - 1 - HYPOTHYROÏDIES

1 - 1 - 1 - LA FREQUENCE

1 - 1 - 2 - L'AGE AU DEBUT DU
TRAITEMENT

1 - 1 - 3 - LE SEXE

1 - 1 - 4 - STADE ET TYPE

1 - 1 - 5 - LA DOSE

1 - 1 - 6 - DELAI D'APPARITION

1 - 1 - 7 - LA CHIMIOETHERAPIE

1 - 1 - 8 - LA LYMPHOGRAPHIE

1 - 1 - 9 - LES ANTECEDENTS

**1 - 2 - HYPOTHYROÏDIE SUIVIE
D'HYPERTHYROÏDIE**

1 - 3 - HYPERTHYROÏDIES

**1 - 4 - ANOMALIES THYROÏDIENNES
PALPABLES BENIGNES**

1 - 5 - CANCERS SECONDAIRES

1 - 5 - 1 - CANCERS THYROÏDIENS

1 - 5 - 2 - AUTRES CANCERS

**2 - MECANISMES RESPONSABLES DE
L'APPARITION DES HYPOTHYROÏDIES**

**3 - EVOLUTION ET TRAITEMENT DES
HYPOTHYROÏDIES**

3 - 1 - EVOLUTION

3 - 2 - TRAITEMENT SUBSTITUTIF

**3 - 3 - TRAITEMENT PREVENTIF ET
SURVEILLANCE**

**3 - 4 - PROPOSITION D'UN PROTOCOLE
DE SURVEILLANCE**

CONCLUSION

ANNEXE

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

Depuis longtemps sont connus les effets secondaires des rayonnements ionisants au niveau de la thyroïde. Après les retombées d'essais nucléaires, les bombardements atomiques, les accidents de réacteurs nucléaires, sont apparus des hypothyroïdies, des nodules bénins, et un nombre accru de cancers, principalement papillaires. Ce risque d'apparition de tumeurs thyroïdiennes est donc augmenté, par rapport à une population non exposée, même plus de 25 ans après l'irradiation ; et semble dépendant de la dose de radiations reçue (5, 32, 47, 65).

D'autre part, les irradiations médicales sont également responsables de pathologies thyroïdiennes secondaires. Les hypothyroïdies consécutives à l'administration thérapeutique d'iode radioactif ¹³¹I, pour maladie de Basedow ou autres affections thyroïdiennes, sont bien connues, qu'elles soient temporaires ou permanentes (16, 53, 65).

De même, des enfants ayant reçus, il y a quelques années, une irradiation externe pour des maladies bénignes ont développé à l'âge adulte, un nombre excessif de cancer de la thyroïde (19, 23, 43, 52, 55, 56).

De nombreuses études ont été faites sur les hypothyroïdies apparues après des traitements par radiothérapie externe pour diverses pathologies cancéreuses (1, 21, 33, 40, 44, 57, 59, 61).

Dans le cadre de la maladie de Hodgkin, de multiples pathologies thyroïdiennes sont apparues dans l'évolution :

- Des hypothyroïdies, complications de loin les plus fréquentes (11, 20, 24, 34, 45, 46, 51, 54, 58, 60) ;
- Des hyperthyroïdies (24, 45, 48) ;
- Des thyroïdites (6, 24) ;
- Des hypothyroïdies suivies d'hyperthyroïdies (8, 12, 27, 49) ;
- Des nodules bénins et des cancers (3, 24, 34, 37) ;
- Des exceptionnels cas de localisation hodgkinienne ont été décrits.

Ces constatations diverses nous ont amené à rechercher d'autres patients porteurs de maladie de Hodgkin, traités par radiothérapie externe, et atteints de pathologies thyroïdiennes, en particulier, d'hypothyroïdie, à étudier les différents facteurs susceptibles d'intervenir dans l'apparition de cette hypothyroïdie, à comparer nos résultats avec ceux de la littérature, et à proposer un éventuel protocole de traitement et de surveillance.

CHAPITRE I :

GENERALITES

1 - LA MALADIE DE HODGKIN

La maladie de Hodgkin fait partie du groupe des hématosarcomes ; c'est une affection tumorale d'évolution maligne du tissu lymphoïde, caractérisée par une prolifération de cellules au sein d'un granulome inflammatoire ; certaines de ces cellules revêtent l'aspect pathognomonique des cellules de Sternberg.

C'est une maladie ubiquitaire, touchant principalement l'adulte jeune, plus rare chez l'enfant et le sujet âgé.

1 - 1 - CLINIQUE

Les signes cliniques sont dominés par la présence d'adénopathies superficielles, asymétriques, fermes, indolores, non inflammatoires, pouvant intéresser par ordre de fréquence décroissant les chaînes sus-claviculaires, cervicales hautes, axillaires et inguinales. Les adénopathies profondes ne sont bien évidemment pas accessibles à la clinique. On peut également retrouver quelques signes généraux : fièvre, sueurs nocturnes, amaigrissement, prurit ; parfois d'autres manifestations plus rares telles que syndromes douloureux, syndrome de compression médullaire...

1 - 2 - DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique, avec biopsie ganglionnaire. On distingue ainsi quatre types histopathologiques, selon la classification de Rye :

- Le type 1, à prédominance lymphocytaire,
- Le type 2, scléronodulaire,
- Le type 3, à cellularité mixte,
- Le type 4, à déplétion lymphocytaire.

1 - 3 - EXTENSION

On réalise ensuite un bilan d'extension qui va permettre de définir le stade de la maladie. On pratique différents examens dont la radiographie pulmonaire, le scanner thoracoabdominal, la lymphographie bipédieuse, la biopsie ostéomédullaire, parfois une laparotomie exploratrice. On arrive ainsi, à la classification suivante :

- Stade 1 : Un territoire ganglionnaire atteint ou deux contigus du même côté du diaphragme,
- Stade 2 : Deux ou plusieurs territoires non contigus du même côté du diaphragme (Stade 2 E si atteinte viscérale par contiguïté),
- Stade 3 : Atteinte ganglionnaire sus et sousdiaphragmatique (Stade 3 S si atteinte splénique, Stade 3 E si atteinte viscérale par contiguïté),
- Stade 4 : Atteinte viscérale hépatique, médullaire, pulmonaire étendue, osseuse disséminée, cutanée.

1 - 4 - EVOLUTIVITE

Il faut également tenir compte de certains critères d'évolutivité :

- Cliniques : Fièvre supérieure à 38°, sueurs nocturnes, amaigrissement supérieur à 10 % du poids en six mois ; l'absence de ces signes est notée "A", la présence d'un seul est noté "B",
- Biologiques : Hyperleucocytose avec neutrophilie, vitesse de sédimentation supérieure à 40 mn à la première heure, fibrinémie supérieure à 5 g/l, alpha 2 globuline supérieure à 8 g/l, gamma-globuline supérieure à 18 g/l ; on note "a" s'il existe moins de deux anomalies et "b" s'il en existe deux ou plus.

1 - 5 - PRONOSTIC ET TRAITEMENT

Le pronostic est fonction :

- De l'extension : dans l'ordre de gravité croissante : 1, 2, 3, 4,
- Du type histologique : dans l'ordre de gravité croissante : types 2, 1, 3, 4,

- De l'existence ou non de signes d'évolutivité.

Le traitement repose sur la radiothérapie, la chimiothérapie, parfois la chirurgie ; les différents traitements sont la plupart du temps associés.

2 - LA RADIOTHERAPIE

2 - 1 - PRINCIPES GENERAUX DE LA RADIOTHERAPIE (63)

2 - 1 - 1 - LES LESIONS ELEMENTAIRES

Les rayonnements utilisés en radiothérapie ont une énergie suffisante pour provoquer des ionisations des atomes : l'énergie absorbée par l'atome va permettre l'émission d'un électron ; celui-ci va se mettre en mouvement et réagir avec les molécules du milieu pour former des substances très réactives (les radicaux libres), qui vont interagir avec les acides nucléiques, entraînant alors des lésions du matériel cellulaire. Ces lésions seront le plus souvent réparées ; lorsqu'elles ne le seront pas correctement, la cellule mourra de façon différée, lors de la mitose ou ultérieurement, lorsque ses descendantes seront incapables de se diviser.

2 - 1 - 2 - ACTION SUR LES TISSUS ET LES TUMEURS

2 - 1 - 2 - 1 - Relation dose-effet

La stérilisation locale d'une tumeur est obtenue si toutes les cellules clonogènes ont été rendues incapables de se multiplier.

Il existe une relation dose-effet, avec augmentation du taux de guérison avec la dose de radiation (plus la tumeur est volumineuse, plus elle comporte de cellules clonogènes, plus la dose de radiation devra être forte) ; cependant, malgré des doses élevées, certaines tumeurs réagissent mal à la radiothérapie ; des facteurs autres que le nombre de cellules interviennent, tels que : anoxie, meilleure réparation des lésions potentiellement létales, hétérogénéité tumorale avec lignées cellulaires de plus grande résistance, radiosensibilité intrinsèque.

2 - 1 - 2 - 2 - Cinétique tumorale

Il faut également tenir compte de la cinétique de prolifération des tumeurs, qui est liée à l'histologie. La vitesse de croissance d'une tumeur est caractérisée par le temps de doublement, intervalle de temps pendant lequel le volume de la tumeur a doublé. La cinétique cellulaire dépend :

- De la production de nouvelles cellules en fonction :

- De la durée du cycle cellulaire (2 à 4 jours en moyenne),
- Du pourcentage de cellules engagées dans un cycle cellulaire, ce qui correspond au coefficient de prolifération (les cellules non engagées dans le cycle étant dites cellules quiescentes),

□ Des pertes cellulaires :

- Dégénérescence des cellules dans les zones mal vascularisées,
- Mort lors de la mitose si elle ne s'effectue pas normalement ou si les cellules filles ne sont pas viables,
- Mort par sénescence des cellules incapables de se diviser,
- Migration hors de la tumeur, de cellules passant dans le sang ou la lymphe.

Les différentes vitesses de croissance sont donc dues essentiellement à deux facteurs : le coefficient de prolifération et les pertes cellulaires.

2 - 1 - 2 - 3 - Radiosensibilité tumorale

La radiosensibilité des tumeurs varie en fonction de différents facteurs :

□ La cinétique de prolifération ; plusieurs constatations ont été faites :

- La radiosensibilité des tumeurs en croissance rapide est augmentée par une régression rapide du volume tumoral, ce qui améliore la vascularisation et favorise la réoxygénation,
- La réparation des lésions potentiellement létales est plus importante dans les tumeurs où beaucoup de cellules sont quiescentes que dans celles où une grande proportion de cellules est en prolifération rapide,
- La répartition des cellules dans les différentes phases du cycle, la radiosensibilité variant au cours de ce cycle (ainsi, les radiations ionisantes agiront d'autant plus que les cellules sont en mitose et qu'elles sont peu différenciées),
- Les cellules quiescentes semblent plus radiorésistantes que les cellules en prolifération et sont souvent localisées dans des

zones mal vascularisées, donc anoxiques.

- La proportion de cellules clonogènes, semblant varier avec le type de la tumeur,

- La vitesse de repopulation, qui est plus rapide dans les tissus sains que dans les tumeurs ; dans les tumeurs la repopulation est en général assez faible, et varie selon l'histologie ; cet effet différentiel est majoré par le fractionnement des doses dans le temps : on parle de fractionnement/étalement "classique" lorsque le traitement délivre chaque jour une séance de 1,8 à 2,2 grays au volume cible, 5 jours par semaine (soit 10 grays en 5 séances et 7 jours),

- La sensibilité cellulaire intrinsèque ; les réparations des lésions potentiellement létales semblent plus importantes dans les cellules des tissus sains que dans les cellules tumorales,

- L'anoxie, qui diminue la radiosensibilité des cellules (l'oxygène aggravant les lésions moléculaires causées par les radiations ionisantes).

2 - 1 - 2 - 4 - Evolution tumorale

L'évolution du nombre de cellules tumorales après irradiation est fonction de la proportion de cellules clonogènes non-viables (c'est-à-dire, ayant perdu le pouvoir de se multiplier indéfiniment), de la vitesse d'élimination des cellules non-viables, et de la vitesse de prolifération des cellules viables survivantes (avec apparition de recrutement, c'est-à-dire, l'entrée dans le cycle cellulaire de cellules jusque-là quiescentes). Ainsi, la rapidité de la régression tumorale n'est pas corrélée avec la radiocurabilité.

2 - 1 - 2 - 5 - Action thérapeutique

L'action thérapeutique de la radiothérapie est liée à un effet différentiel entre les tumeurs et les tissus sains, avec une meilleure repopulation cellulaire au niveau des tissus sains, ainsi qu'une meilleure réparation des lésions. Pour les tissus sains, les réactions aiguës sont liées aux pertes cellulaires, plus importantes pour les tissus à renouvellement rapide ; les réactions sont différées pour les tissus à renouvellement lent.

2 - 2 - METHODES D'IRRADIATION UTILISEES **DANS LA MALADIE DE HODGKIN (10, 29, 30, 31)**

2 - 2 - 1 - LES APPAREILS UTILISES

On utilise actuellement, des accélérateurs linéaires qui émettent des rayonnements photoniques de haute énergie et qui

présentent plusieurs avantages : excellent rendement en profondeur, possibilité de traiter de larges volumes grâce à la large ouverture du collimateur, rayonnement diffusé latéral réduit, sous-dosage des plans superficiels par rapport aux plans profonds, répartition de doses relativement homogène dans tout le volume traité malgré les différences d'épaisseur.

2 - 2 - 2 - LES VOLUMES IRRADIES

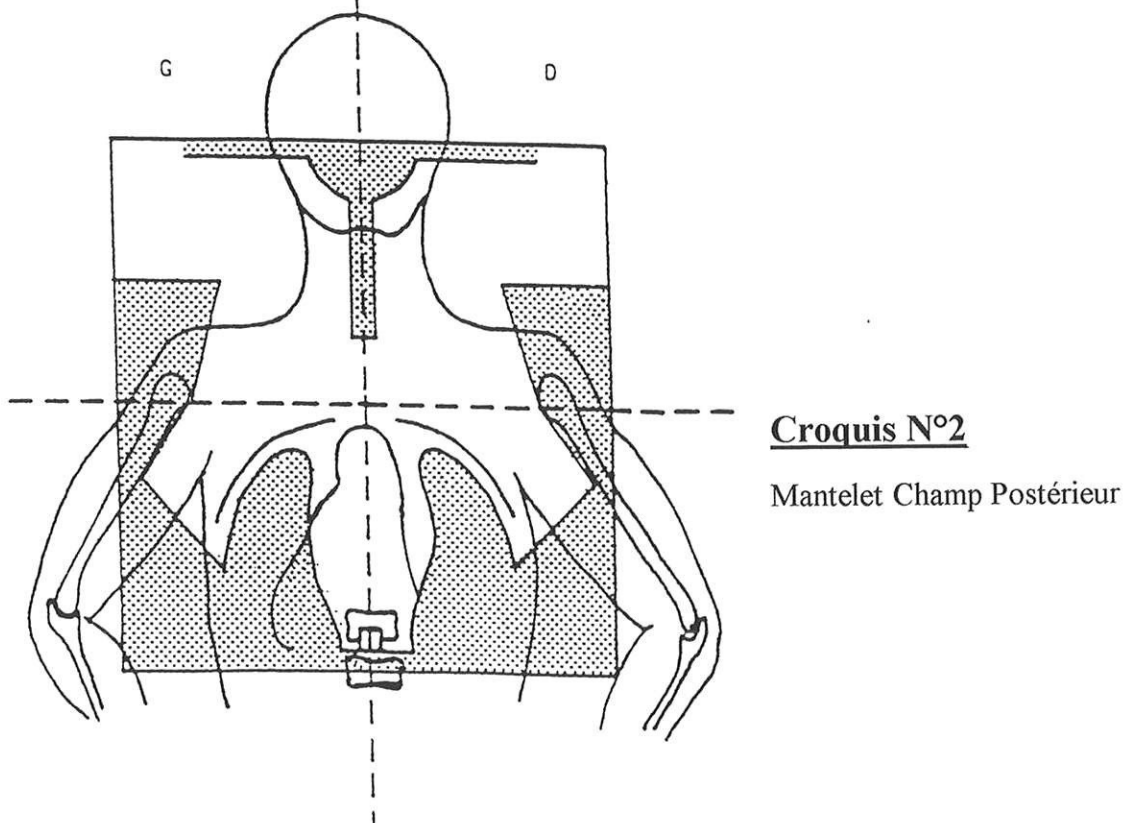
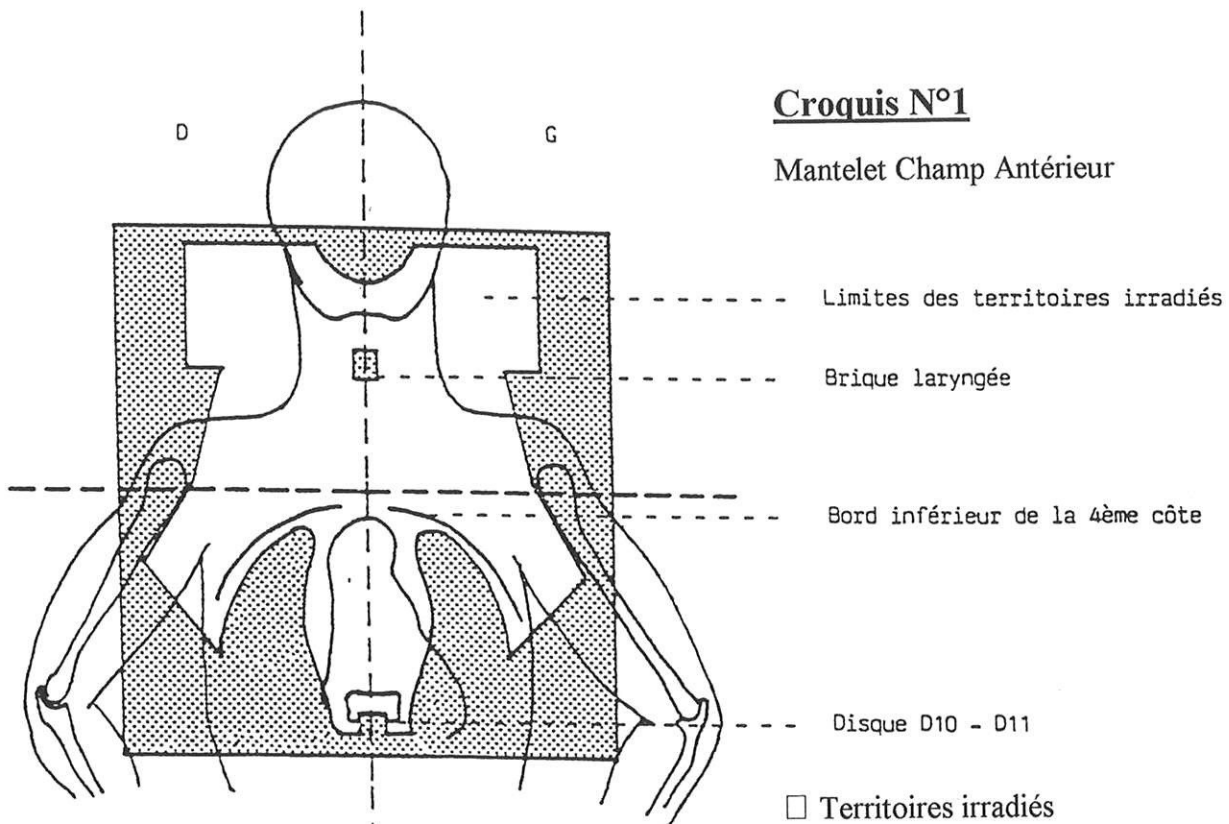
La technique est celle dite des grands champs opposés, utilisant un champ antérieur et un champ postérieur, et permettant un traitement plus efficace des tissus profonds avec une distribution de la dose homogène dans le volume cible.

On pratique une simulation avant tout traitement pour repérer et délimiter le champ, acquérir les données anatomiques, relever les contours externes, localiser les organes critiques à protéger.

2 - 2 - 2 - 1 - Irradiation sus-diaphragmatique

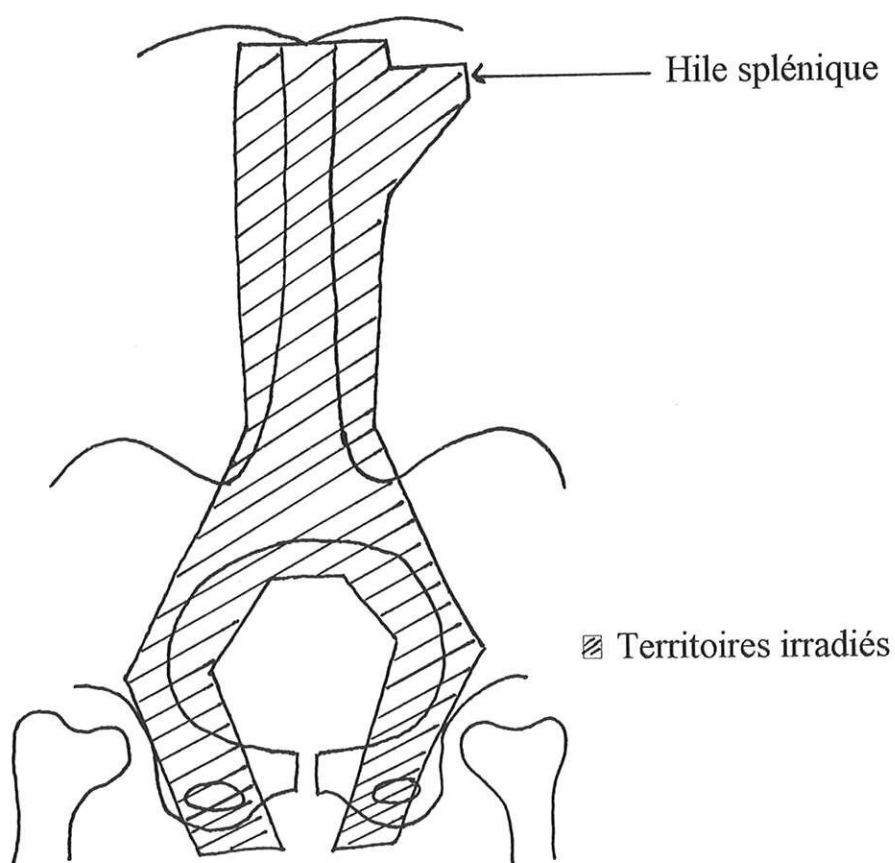
L'irradiation sus-diaphragmatique est faite selon la technique du mantelet qui inclue (lorsqu'il est complet) dans le champ les ganglions cervicaux, sus et sous-claviculaires, axillaires, médiastinaux et ceux des hiles pulmonaires ; le bord supérieur du champ est délimité par la mastoïde et les conduits auditifs externes, et le bord inférieur par les vertèbres D 9 - D 10 ou D 11 - D 12 ; on place un cache sur les poumons, sur l'occiput et la moelle épinière

cervicale en arrière, sur le larynx en avant, et sur les têtes humérales en avant et en arrière (Croquis 1 et 2).



2 - 2 - 2 - 2 - Irradiation sous-diaphragmatique

L'irradiation sous-diaphragmatique est pratiquée selon la technique du Y inversé qui inclue dans le champ les ganglions para-aortiques, iliaques communs et externes, inguinaux, fémoraux, et ceux du hile splénique ; la rate est souvent incluse dans le champ ; on utilise également des caches pour protéger une partie des reins, le foie droit, les gonades (Croquis 3).



CROQUIS 3 (Y INVERSE)

On parle d'irradiation lymphoïde totale quand on utilise le mantelet et le Y inversé, d'irradiation lymphoïde subtotale lorsque le pelvis est épargné (barre lomboaortique avec limite inférieure du champ au niveau L 4 - L 5).

2 - 2 - 3 - DOSE, ETALEMENT, FRACTIONNEMENT

La dose est calculée à mi-épaisseur du patient sur l'axe des faisceaux.

On recommande d'utiliser des doses de 35 à 45 grays délivrés au rythme de 10 grays par semaine (5 séances de 2 grays). La probabilité de contrôle local est, à cette dose, de 90 à 100 %. Il faut savoir moduler la dose en fonction de diverses situations rencontrées :

- La dose doit être augmentée en cas d'adénopathies initialement volumineuses (> 5 cm) ou n'ayant pas régressées complètement à 40 grays ; on effectue alors, dans des volumes limités, des surimpressions ou surdosages de 5 à 10 grays, rarement plus ; l'indication de ces surimpressions doit tenir compte du volume impliqué ; on les effectue facilement dans les régions cervico-sus-claviculaires : délivrer une dose de 50 grays dans ce volume réduit sans organe critique ne pose pas de problème majeur ; en revanche, on discute ces compléments pour le médiastin : l'augmentation des

doses médiastinales au-delà de 40 grays dans un volume plus important accroît rapidement le taux de complications (médiastinite, péri-cardite).

□ La dose peut être diminuée dans plusieurs situations :

- Dans le cadre d'une irradiation exclusive, on peut baisser la dose à 35 grays dans les volumes traités de façon préventive, où ne se situe aucune masse tumorale et ceci d'autant que ces volumes incluent des organes critiques relativement radiosensibles ; c'est essentiellement le cas du médiastin inférieur ; la protection à 35 grays, voire 30 grays, des volumes situés sous la carène paraît bien diminuer la toxicité de l'irradiation, sans augmenter le risque de rechute quand le médiastin n'est pas atteint,
- Dans le cadre des associations radiothérapie/chimiothérapie, des diminutions de doses ont également été proposées, mais la plus grande prudence s'impose alors ; il paraît effectivement possible et licite de baisser les doses à 35 grays après 3 cures

de chimiothérapie ayant entraîné une régression tumorale complète ; certains radiothérapeutes abaissent leurs doses jusqu'à 25 ou 30 grays ; mais lorsque la chimiothérapie n'a pas permis de rémission complète ou que les masses tumorales initiales étaient particulièrement volumineuses, des rechutes en territoire irradié ont parfois été observées après irradiation à l'aide de 35 grays ; dans ces cas, il faut revenir à des doses classiques et même parfois, proposer des surdosages de 5 à 10 grays.

On doit considérer très différemment le problème de l'enfant ; la toxicité des irradiations de type mantelet ou Y inversé sur ce terrain (du fait du défaut de croissance osseuse localisée aux territoires irradiés) a conduit à envisager, après chimiothérapie efficace, une baisse de la dose jusqu'à seulement 20 grays.

2 - 2 - 4 - DOSIMETRIE, CHOIX DU PLAN DE TRAITEMENT

Une dosimétrie prévisionnelle est effectuée pour tous les patients ; pour les grands volumes classiques, cette dosimétrie doit être effectuée au minimum dans cinq plans : un plan frontal médian à la mi-épaisseur du patient sur l'axe des faisceaux, un plan sagittal médian et au moins trois plans transverses, l'un passant par l'axe des

faisceaux, les deux autres au-dessus et au-dessous de ce dernier ; d'autres coupes seront souvent demandées, notamment deux ou trois plans transverses au-dessus du plan passant par l'axe pour les irradiations en mantelet.

On utilise habituellement deux faisceaux : l'un antéro-postérieur, l'autre postéro-antérieur, également pondérés, traités soit à distance source/axe si le volume le permet, soit plus souvent en distance source/peau, de l'ordre de 110 cm et parfois davantage.

Le dessin de ces faisceaux est effectué sur les clichés pris au simulateur, en s'adaptant à l'anatomie particulière de chaque malade et à l'extension tumorale.

Les caches permettant de délimiter les formes des faisceaux sont fabriqués pour chaque patient ; leur épaisseur et leur poids varient en fonction de l'énergie des photons et du matériau utilisé ; les bords des caches sont focalisés, parallèles à la direction des photons incidents, ce qui permet de réduire la pénombre en bordure de faisceau.

La jonction des faisceaux sus et sous-diaphragmatiques fait l'objet de calculs et de contrôles précis, pour éviter à la fois un recoupement qui amènerait des effets secondaires irréversibles par surdosage au niveau de la moelle épinière dorsale, et un sous-dosage important.

Lorsqu'on utilise des accélérateurs de 18 à 25 MeV (Mégavolt), la dosimétrie dans les plans transverses montre une remarquable homogénéité de la dose d'avant en arrière, avec un sous-dosage des plans superficiels permettant de réduire à néant les séquelles cutanées ou sous-cutanées ; dans le plan frontal médian, en conservant les mêmes deux faisceaux symétriques pendant toute la durée de l'irradiation, on constate que le surdosage des régions les moins épaisses est extrêmement faible : par exemple, les régions cervico-sus-claviculaires dans un mantelet reçoivent habituellement 105 % environ de la dose délivrée à mi-épaisseur sur l'axe des faisceaux ; les deux faisceaux doivent être utilisés à chaque séance ; le seul défaut de ces accélérateurs de 18 à 25 MeV est une pénombre assez notable, liée au défaut d'équilibre électronique latéral, et qui oblige à se ménager une marge de sécurité adaptée lors du dessin des faisceaux.

Lorsqu'on utilise les accélérateurs de 4 à 10 MeV, la distribution de la dose dans les différents volumes est habituellement moins satisfaisante ; dans les plans transverses, la dose considérée d'avant en arrière n'est pas parfaitement homogène ; des surdosages de 10 à 15 % peuvent être observés, d'autant plus que le malade est d'épaisseur importante ; ces surdosages se situent, en outre, au niveau d'organes sensibles (en avant, péricarde ou anses grêles ; en arrière, moelle épinière) ; dans le plan frontal médian, la dosimétrie met en évidence des surdosages non négligeables dans les régions les moins épaisses ; ainsi, les aires cervico-sus-claviculaires du mantelet recevraient en cas d'utilisation des deux faisceaux symétriques durant toute la durée de l'irradiation, de 115 à 125 % de la dose délivrée à mi-

épaisseur sur l'axe des faisceaux (soit la délivrance dans ces régions, pour une dose prescrite de 40 grays, d'une dose allant de 46 à 50 grays en quatre semaines, ce qui paraît inacceptable) ; on peut éviter cet écueil en modifiant la technique lorsque la dose voulue dans les volumes surdosés est atteinte.

2 - 2 - 5 - RESULTATS ET SEQUELLES

Tous stades réunis, on estime qu'au moins 75 % des patients atteints de maladies de Hodgkin sont potentiellement guérissables par les associations thérapeutiques actuelles : les chiffres de survie à 5 ans sont supérieurs à 90 % pour les stades 1 et 2.

Les séquelles des irradiations diaphragmatiques sont minimales :

- La sclérose des apex pulmonaires, fréquente, est cliniquement asymptomatique et reproduit exactement, sur les radiographies du thorax, les limites de l'irradiation sus-claviculaire,
- Le médiastin post-radiothérapique se traduit radiologiquement par un aspect chevelu de ses contours ; il existe souvent un déficit de la capacité respiratoire compris entre 20 à 30 %, qui s'améliore en général spontanément en un an ; plus le volume médiastinal irradié est important,

plus les risques de voir se développer un médiastin radique sont grands,

- Les péricardites, exceptionnelles si la dose est inférieure à 40 grays, sont presque toujours cliniquement asymptomatiques et guérissent, en règle générale, spontanément ; des infarctus du myocarde ont été observés de nombreuses années (> 10 ans) après irradiation : dans la majorité des cas, ces patients avaient été traités de manière "non optimale" (télécobalt pour des épaisseurs supérieures à 20 cm, fractionnement inadapté...),
- La sécheresse buccale secondaire à l'hyposalivie peut être à l'origine de caries dentaires : leur prévention impose l'usage systématique de gouttières fluorées,
- Le syndrome de Lhermitte, caractérisé par la survenue de décharges électriques dans les membres inférieurs à la flexion brutale du cou, concerne environ 10 % des malades ; il est spontanément régressif et disparaît sans séquelles en 4 à 6 mois,
- L'irradiation de la thyroïde entraîne dans 1/3 des cas, une élévation isolée de la TSH qu'il paraît préférable de corriger par des doses adaptées d'hormones thyroïdiennes.

3 - L'HYPOTHYROÏDIE PERIPHERIQUE SANS GOITRE

3 - 1 - SIGNES CLINIQUES

On retrouve une asthénie globale, un ralentissement intellectuel (voire une somnolence), une frilosité, une prise de poids.

Au niveau cutané, on peut retrouver différents symptômes : peau sèche, squameuse, froide, infiltrée, teint cireux, dépilation externe des sourcils, cheveux et poils clairsemés, ongles cassants.

L'infiltration des muqueuses est responsable d'une raucité de la voix, de ronflements nocturnes.

On note également une bradycardie sinusale, sans modification de la tension artérielle, une insuffisance coronaire ; parfois, des épanchements péricardiques ; on peut retrouver une dyspnée progressive.

Il existe des crampes douloureuses des membres inférieurs, une modification des réflexes ostéotendineux (en particulier, achilléens lents), un syndrome du canal carpien, des céphalées.

On retrouve également une constipation opiniâtre, parfois des anomalies rhumatologiques ; sont également rapportés des

troubles du cycle menstruel chez la femme, une impuissance chez l'homme.

3 - 2 - SIGNES BIOLOGIQUES

On retrouve fréquemment une anémie (qui peut être normo, micro ou macrocytaire), une hypercholestérolémie ; parfois une hyponatrémie de dilution, une hyperglycémie modérée.

On retrouve toujours une élévation de la TSH ; le taux de T 4 libre est diminué (mais il arrive qu'il soit normal, dans les formes débutantes par exemple ; de même il peut être abaissé sans qu'il existe d'hypothyroïdie) ; le taux de T 3 n'est pas significatif (il peut rester normal, ou être diminué dans d'autres affections que l'hypothyroïdie, où existe une dénutrition). Il faut donc se baser sur la TSH, dont l'élévation est caractéristique d'une hypothyroïdie périphérique.

3 - 3 - EVOLUTION ET TRAITEMENT

L'installation de l'hypothyroïdie se fait souvent insidieusement ; on peut donc observer diverses formes évolutives.

Il faut cependant parler du coma myxoedémateux, moins fréquent qu'autrefois, mais dont la mortalité reste encore élevée ; c'est un coma profond avec hypothermie majeure, pauses respiratoires.

Le traitement de l'hypothyroïdie est un traitement substitutif par hormonothérapie thyroïdienne : Lévothyroxine (L-

Thyroxine®) ou L - T 4 (Lévothyrox®) ; il est entrepris avec de faibles doses, progressivement augmentées par paliers jusqu'à une dose d'entretien ; les critères d'efficacité sont le retour à l'euthyroïdie clinique, une normalisation de T 4, et surtout de la TSH.



CHAPITRE II :

MATERIEL ET METHODES

1 - METHODES

1 - 1 - RECUEIL DES DONNEES EVOLUTIVES

Il s'agit d'une étude rétrospective intéressant 152 sujets porteurs de maladie de Hodgkin et suivis dans le Service de Radiothérapie du C.H.R.U. de Limoges, de 1975 à septembre 1994. Nous avons revu les dossiers de ces malades et adressé une lettre aux médecins traitants de ceux perdus de vue depuis plus de deux ans.

1 - 2 - APPRECIATION DE L'ACTIVITE THYROÏDIENNE

L'hypothyroïdie a le plus souvent été découverte lors de dosages hormonaux demandés de manière systématique, du fait de la connaissance de la fréquence de cette complication après un traitement par radiothérapie externe cervicale pour maladie de Hodgkin.

1 - 2 - 1 - LES DOSAGES HORMONAUX

Pour chaque patient ont été dosées : la tétraiodothyronine libre (T 4) et la thyroïdostimuline hypophysaire (TSH). Ces dosages sont actuellement pratiqués, en général, par radio-immunologie ou par méthode immuno-enzymologique ultrasensible. Toute élévation de la TSH signe une hypothyroïdie périphérique (62).

La plupart des dosages de nos patients ont été réalisés dans le Service de Médecine Nucléaire du C.H.R.U. de Limoges et les valeurs normales suivantes ont été retenues :

- T 4 libre : 7 à 17 ug/100 ml,
- TSH hypersensible : 0,2 à 4 uU/ml.

Il existe cependant quelques variations de ces valeurs normales, que nous préciserons ; les dosages réalisés dans d'autres laboratoires n'auront pas toujours les mêmes normes ; nous les préciserons également.

1 - 2 - 2 - LES DIFFERENTS TYPES D'HYPOTHYROÏDIE

Nous avons été amenés à distinguer différents types d'hypothyroïdie, en tenant compte de la clinique et des dosages de T 4 et de TSH (17) :

- Des hypothyroïdies franches : clinique évidente, T 4 diminuée, TSH élevée,
- Des hypothyroïdies frustes : clinique modérée (peu ou pas de signes cliniques), T 4 variable (normale ou diminuée), TSH élevée,
- Des hyperthyroïdies subcliniques : pas de signe clinique, T 4 normale, TSH élevée.

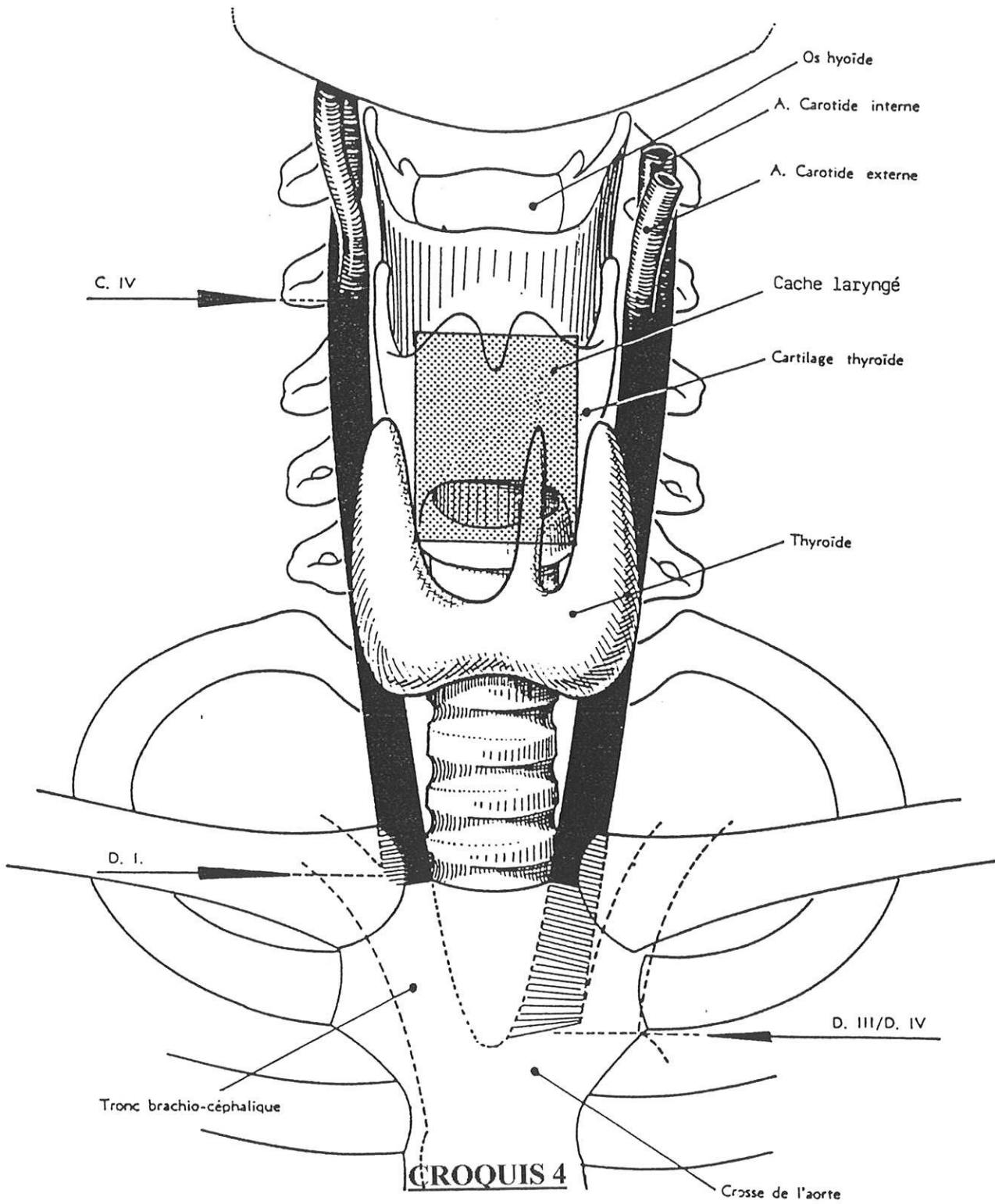
1 - 3 - RADIOTHERAPIE

Dans notre étude, les appareils utilisés ont été le Neptune jusqu'en 1982, puis le Sagittaire CGR MeV, qui fournissent des photons d'énergie 5,5 MeV et 25 MeV.

Les malades ont été irradiés en sus-diaphragmatique selon la technique du mantelet et en sous-diaphragmatique selon la technique du Y inversé avec ou sans irradiation pelvienne.

La dose totale délivrée (par champ d'irradiation) est le plus souvent de 35 à 40 grays, sur 4 à 5 semaines, avec un fractionnement en moyenne de 2 grays par séance. Il existe, bien sûr, des variations en fonction de l'âge du malade (cas de l'enfant), du volume tumoral et de sa localisation initiale, des différents territoires atteints, de la tolérance, de l'association et de la réponse à un autre traitement (chimiothérapie, le plus souvent, mais aussi splénectomie).

Nous avons estimé que la thyroïde recevait la dose de référence délivrée, étant donné qu'elle est incluse dans le mantelet et non protégée, le cache laryngé se projetant, lorsqu'il est utilisé, en regard du cartilage thyroïde (Croquis 4).



1 - 4 - CHIMIOTHERAPIE

Les patients ont reçu, dans la grande majorité des cas, des protocoles de chimiothérapie de type MOPP (caryolysine[®], oncovin[®], natulan[®], prednisone), ou ABVD (adriamycine, bléomycine[®], velbé[®], déticène[®]), ou les deux alternés (cas le plus fréquents).

2 - PRESENTATION DES MALADES

Notre étude porte sur 152 patients porteurs de maladie de Hodgkin et suivis dans le Service de Radiothérapie du C.H.R.U. de Limoges, de 1975 à septembre 1994. Un patient a été exclu car il avait subi une thyroïdectomie partielle et était sous hormonothérapie substitutive pendant le traitement de sa maladie de Hodgkin.

Sur les 151 malades restants, 20 patients ont été perdus de vue, la date de leurs dernières nouvelles remontant de 2 ans et demi à 11 ans avant la date de point de notre étude (septembre 1994) ; il est donc impossible d'affirmer que ces patients sont vivants, qu'ils n'ont pas développé de pathologies thyroïdiennes ou autres ; par conséquent, nous n'avons pas toujours pu les prendre en compte dans notre étude.

A la date de point (30/09/94), parmi les 151 malades, 23 sont décédés :

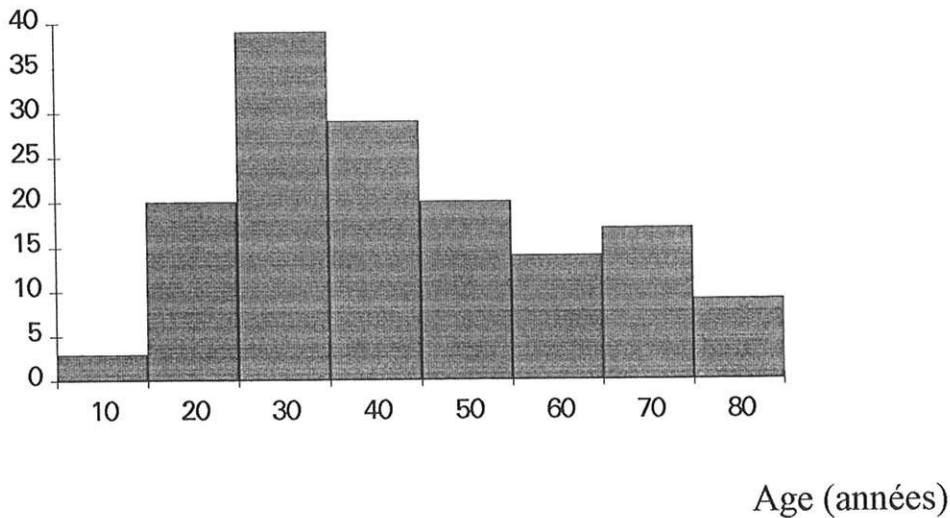
- 8 de leur maladie de Hodgkin,

- 6 de cancers secondaires (3 leucémies aiguës, 3 autres),
- 3 de complications dues au traitement (une tamponnade péricardique, une insuffisance respiratoire aiguë, une pneumopathie infectieuse),
- 3 de maladies intercurrentes ou accidents,
- 3 de causes inconnues.

2 - 1 - L'AGE, LE SEXE, LE LIEU DE NAISSANCE, LA LYMPHOGRAPHIE

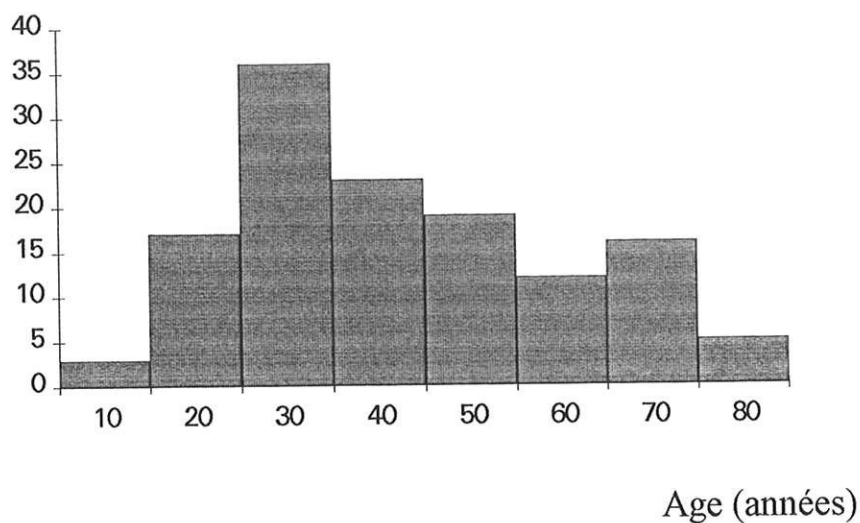
L'âge des malades au moment du traitement s'étend de 3 ans à 76 ans (Schémas 1 et 2).

Nbre de Malades (151)



SCHEMA 1

Nbre de Malades (131)



SCHEMA 2

On retrouve 84 hommes pour 67 femmes sur les 151, soit 56 % et 44 % (sur les 131 : 73 hommes contre 58 femmes, ce qui donne les mêmes pourcentages).

94/151 sont originaires du Limousin, soit 62 % (82/131 : ce qui donne le même pourcentage).

127/151 ont eu une lymphographie avant leur traitement soit 84 % (114/131 : soit 87 %).

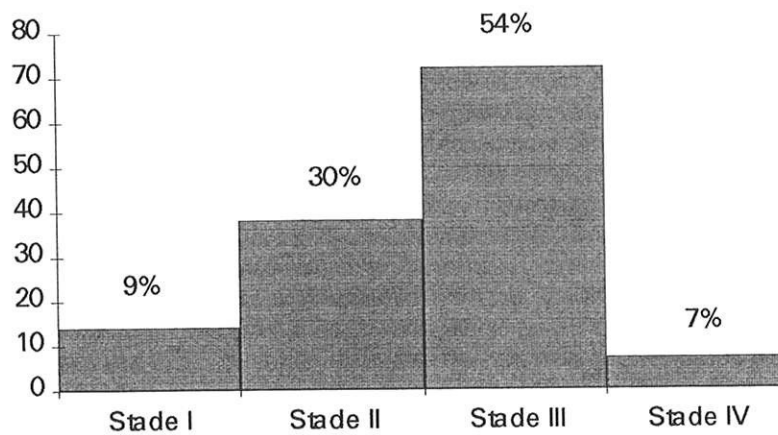
2 - 2 - STADE ET TYPE

On retrouve, au niveau de l'extension :

□ Sur les 151 malades (Schéma 3) :

- 14 stades 1 : soit 9 %,
- 46 stades 2 : soit 30 %,
- 81 stades 3 : soit 54 %,
- 10 stades 4 : soit 7 %.

Nbre de Malades (151)

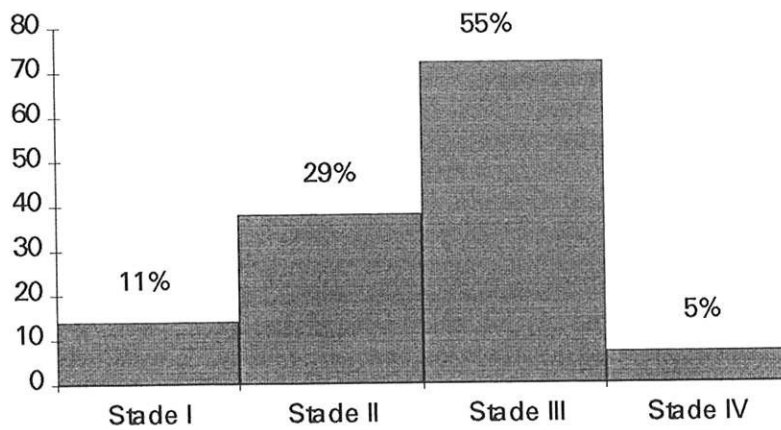


SCHEMA 3

□ Sur les 131 malades (Schéma 4) :

- 14 stades 1 : soit 11 %,
- 38 stades 2 : soit 29 %,
- 72 stades 3 : soit 55 %,
- 7 stades 4 : soit 5 %.

Nbre de Malades (131)



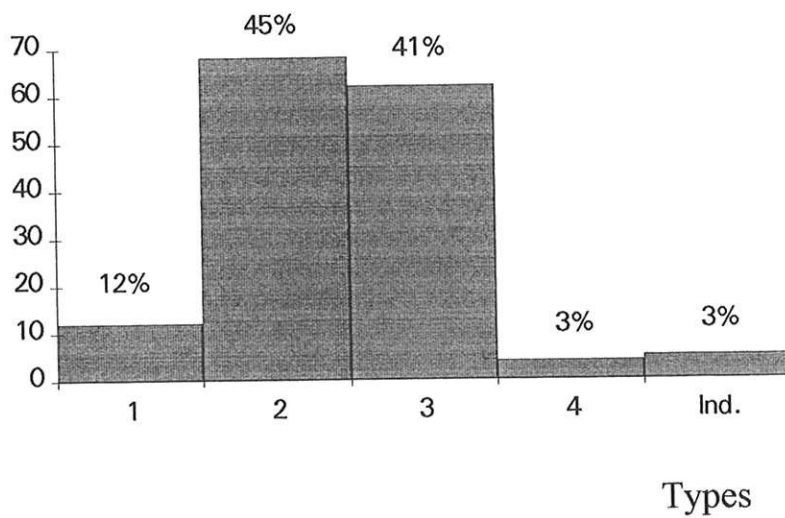
SCHEMA 4

Sur le plan histologique on retrouve :

□ Pour les 151 malades (Schéma 5) :

- 12 types 1 : soit 8 %,
- 68 types 2 : soit 45 %,
- 62 types 3 : soit 41 %,
- 4 types 4 : soit 3 %,
- 5 types indéterminés : soit 3 %.

Nbre de Malades (151)



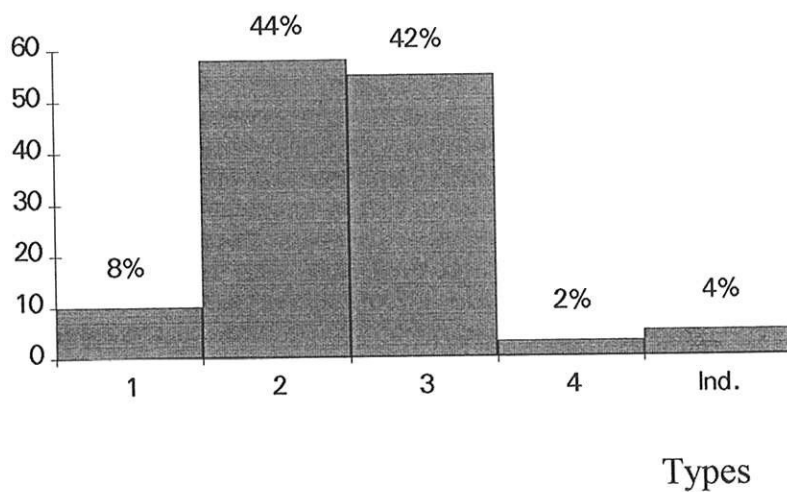
Ind. : Indéterminé

SCHEMA 5

□ Pour les 131 malades (Schéma 6) :

- 10 types 1 : soit 8 %,
- 58 types 2 : soit 44 %,
- 55 types 3 : soit 42 %,
- 3 types 4 : soit 2 %,
- 5 types indéterminés : soit 4 %.

Nbre de Malades (131)



Ind. : Indéterminé

SCHEMA 6

2 - 3 - TRAITEMENT

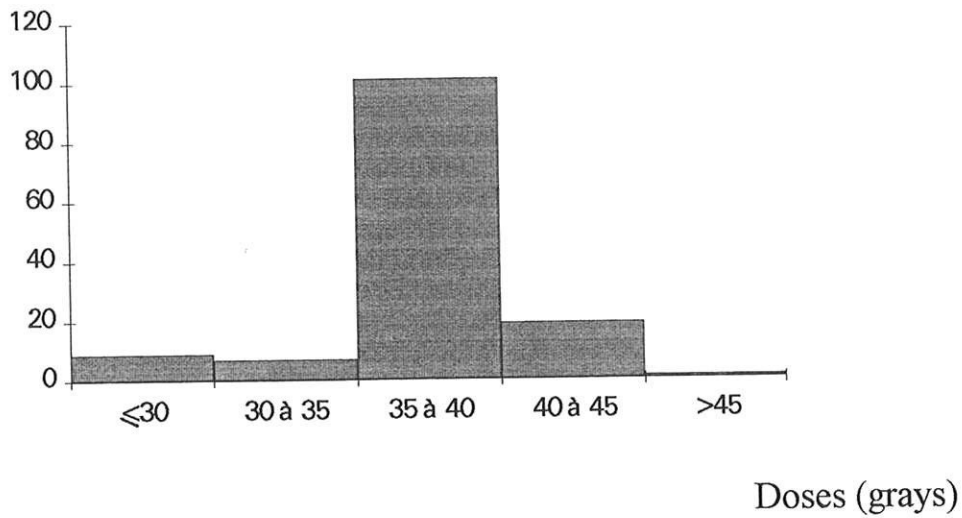
2 - 3 - 1 - RADIOTHERAPIE SUS-DIAPHRAG- MATIQUE ET DOSE DELIVREE

Sur les 151 malades, 137 ont reçu une radiothérapie sus-diaphragmatique (120 sur 131).

Les doses délivrées varient (Schémas 7 et 8) ; on retrouve :

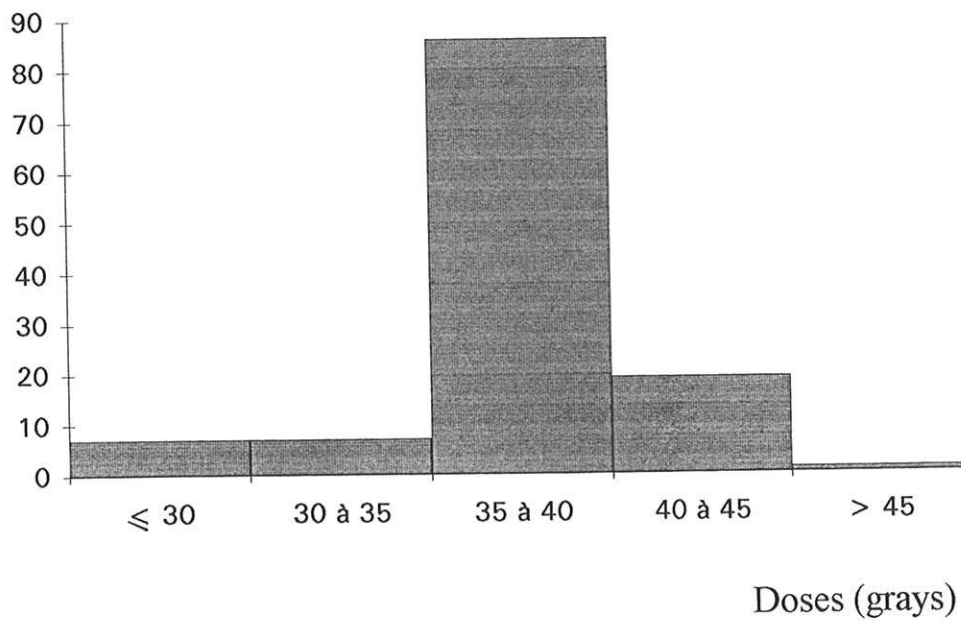
- 30 grays et moins : 9 patients sur 137, dont 5 enfants (7/120, dont 4 enfants),
- 30 à 35 grays inclus : 7 patients sur 137 (7/120),
- 35 à 40 grays inclus : 101 patients sur 137 (86/120),
- 40 à 45 grays inclus : 19 patients sur 137 (19/120),
- Plus de 45 grays : 1 patient sur 137 (1/120).

Nbre de Malades (151)



SCHEMA 7

Nbre de Malades (131)



SCHEMA 8

2 - 3 - 2 - GROUPES DE TRAITEMENT

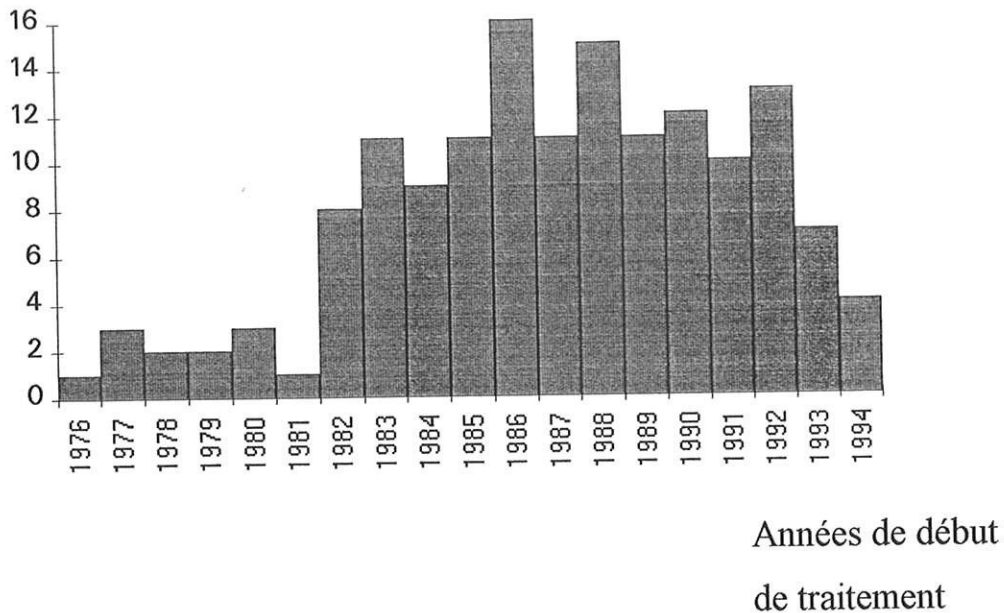
Les groupes de traitement sont les suivants :

- 2 patients sur 151 ont reçu de la radiothérapie seule, appartenant au groupe des 137 avec irradiation sus-diaphragmatique (1 sur les 131 malades non perdus de vue, appartenant au groupe des 120),
- 138/151 ont reçu une association de radiothérapie et chimiothérapie (126 des 137), dont 18 perdus de vue (3 sans irradiation sus-diaphragmatique) : soit 120/131 (111/120),
- 10/151 ont été traités par radiothérapie, plus chimiothérapie, plus splénectomie (9 des 137), dont 1 perdu de vue, soit 9/131 (8/120),
- 1/151 a reçu de la chimiothérapie seule (1/131).

2 - 4 - REcul ET SUIVI REEL

Si l'on regarde les années pendant lesquelles les traitements des malades ont débuté, on obtient le schéma suivant (Schéma 9) :

Nbre de Malades (151)



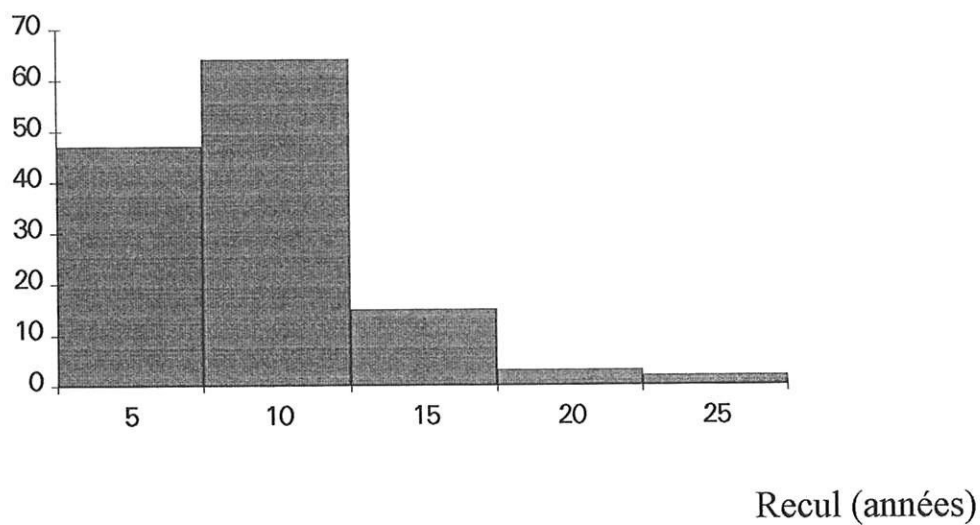
SCHEMA 9

Il faut noter que 3 malades ont débuté leur traitement avant 1975, et par conséquent, n'ont pas pu être suivis dans le Service de Radiothérapie dès le début de leur maladie ; un de ces malades n'a reçu qu'une chimiothérapie ; les deux autres ont été revus pour des rechutes et on donc été suivis dans le service à partir de ce moment-là.

Le recul des malades de cette étude, à partir du début de leur traitement jusqu'à la date de point (30 septembre 1994), s'étend de

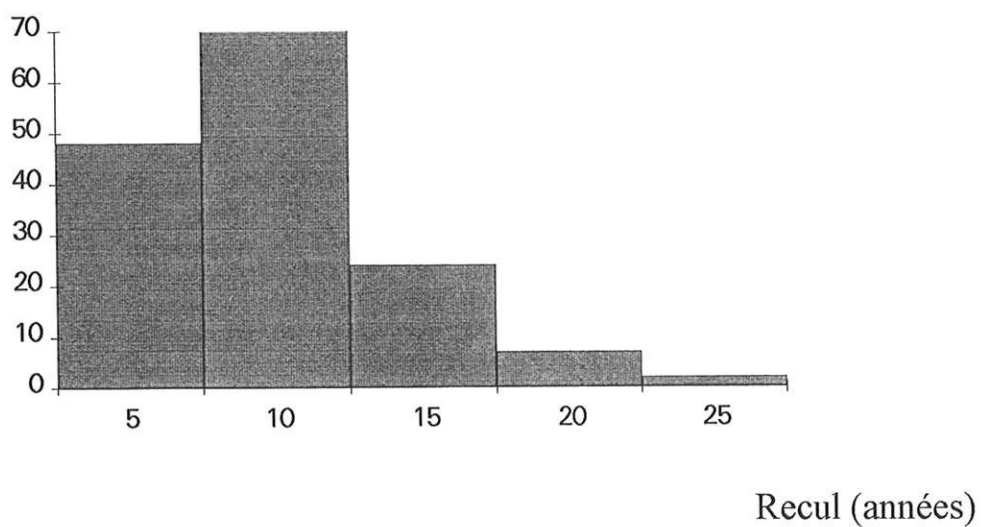
7 mois à plus de 24 ans (Schémas 10 et 11) ; le recul moyen est de 7,9 ans si l'on considère les 151 malades, de 7,25 ans chez les 131.

Nbre de Malades (131)



SCHEMA 10

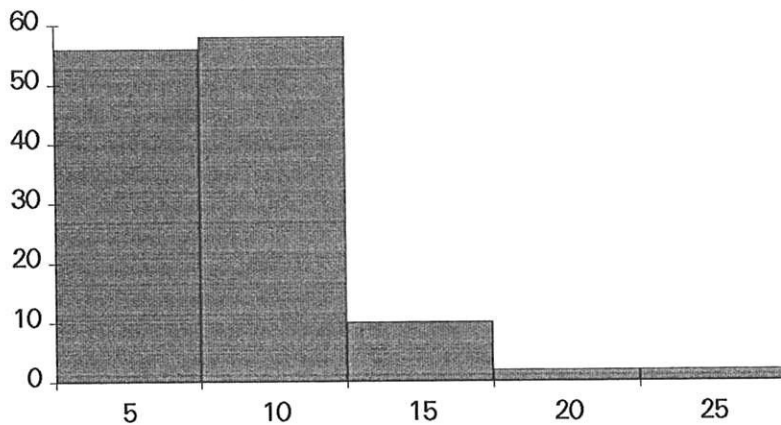
Nbre de Malades (151)



SCHEMA 11

Le suivi réel, du début du traitement jusqu'à la date des dernières nouvelles, est de 6 mois à 23 ans (Schémas 12 et 13) ; le suivi réel moyen est de 6,5 ans chez les 151 malades, de 6,7 ans chez les 131.

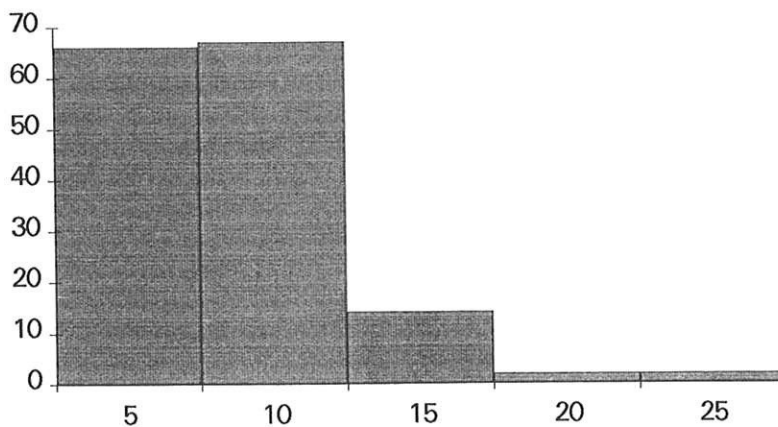
Nbre de Malades (131)



Suivi Réel (années)

SCHEMA 12

Nbre de Malades (151)



Suivi Réel (années)

SCHEMA 13

2 - 5 - COURBES DE PROBABILITE

Les courbes de probabilité ont été effectuées selon la méthode actuarielle (10, 28) ; tous les sujets, quelle que soit leur durée d'observation, peuvent entrer dans l'étude à la seule condition que l'on ait sur eux une information valable à une date quelconque, mais précise ; ceci permet de prendre en compte des malades perdus de vue, en tenant compte de leur suivi réel.

Cette méthode permet également d'utiliser des cas récents, avec un recul moins long que dans la méthode directe ; le nombre de malades doit, cependant, être le plus grand possible, pour qu'il y ait le moins de risque d'erreurs.

CHAPITRE III :

RESULTATS

1 - RESULTATS GLOBAUX

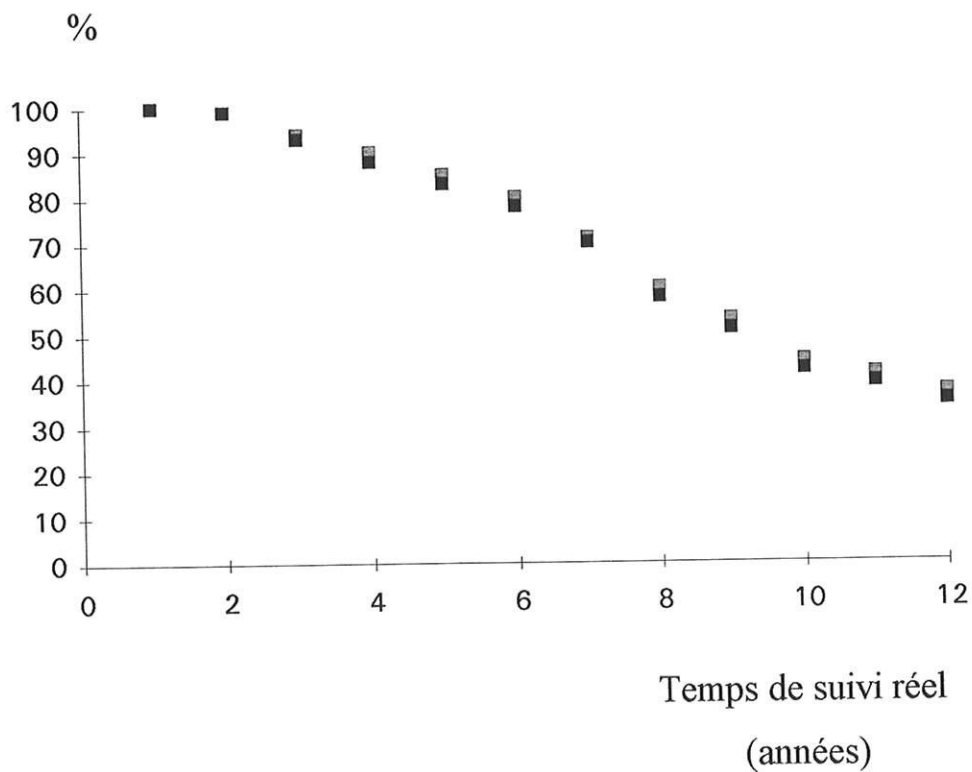
Nous avons retrouvé, sur notre population de 131 malades, 49 pathologies thyroïdiennes et tous, sauf trois, appartiennent au groupe des 120 patients ayant reçu une radiothérapie sus-diaphragmatique (soit 37% de notre population globale, 38 % du groupe des 120). Les pathologies thyroïdiennes se répartissent ainsi :

	HYPOTHYROIDIES	HYPERTHYROIDIES	HYPO PUIS HYPERTHYROIDIES	ANOMALIE PALPABLES
TOUT TRAITEMENT CONFONDU (131)	43 (33 %)	2 (1,5 %)	1 (<1 %)	3 (2,3 %)
RADIOTHERAPIE SUS- DIAPHRAGMATIQUE (120)	42 (35 %)	2 (1,6 %)	1 (<1 %)	1 (<1 %)
PAS DE RADIOTHERAPIE SUS- DIAPHRAGMATIQUE (11)	1 (9 %)	0	0	2 (18 %)

Sur les 20 patients perdus de vue, nous avons retrouvé 2 hypothyroïdies ; ces deux patients ont subi une radiothérapie sus-diaphragmatique.

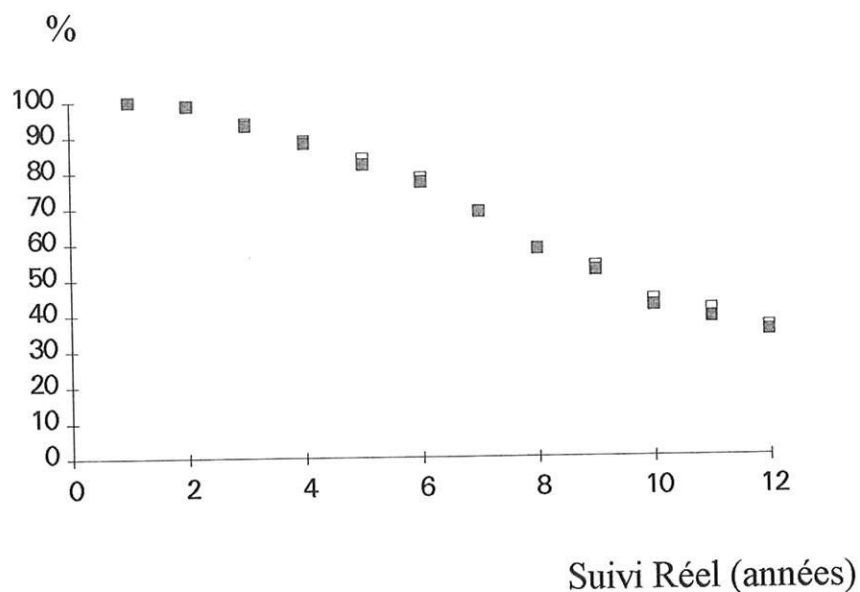
La probabilité de ne pas développer de pathologie thyroïdienne, tout traitement confondu (Courbe 1), à 10 ans, est de

42 % chez nos 131 patients (44 % chez les 151) ; la probabilité de ne pas développer de pathologie thyroïdienne en ayant subi une irradiation sus-diaphragmatique (Courbe 2), à 10 ans, est de 42 % chez les 120 patients (44 % chez les 137).



- 151 Malades
- 131 Malades

COURBE 1



□ 137 Malades

■ 120 Malades

COURBE 2

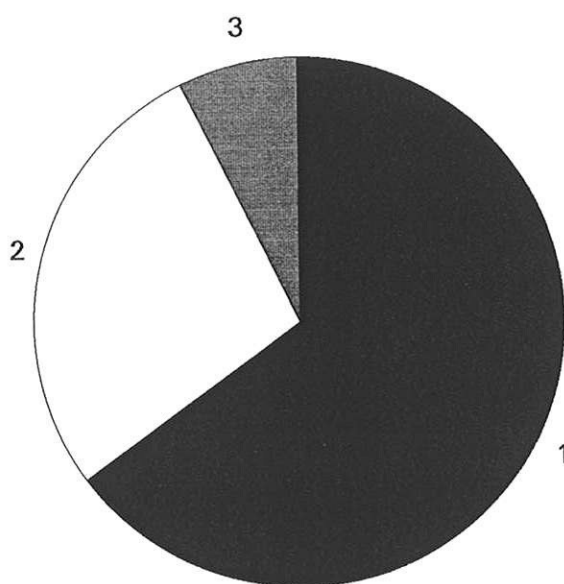
2 - LES HYPOTHYROÏDIÉS

2 - 1 - LES MALADES

2 - 1 - 1 - LES DIFFÉRENTES TYPES D'HYPOTHYROÏDIÉS

Sur les 43 hypothyroïdies retrouvées, on note
(Schéma 1) :

- 28 hypothyroïdies subcliniques : soit 65 %,
- 12 hypothyroïdies frustes : soit 28 %,
- 3 hypothyroïdies franches : soit 7 %.



1 : Hypothyroïdies subcliniques

2 : Hypothyroïdies frustes

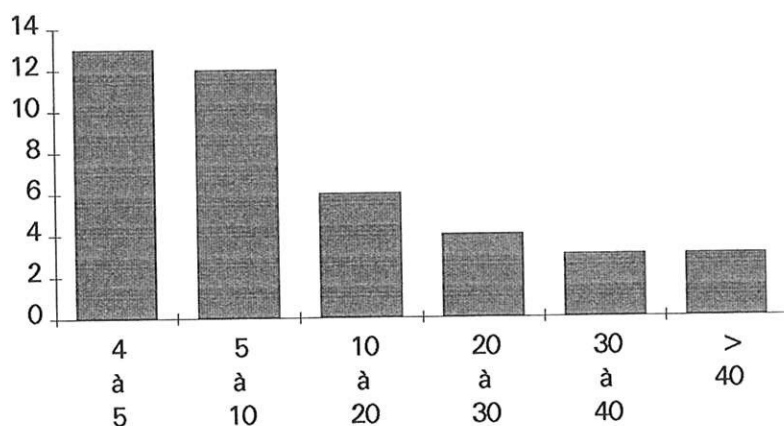
3 : Hypothyroïdies franches

SCHEMA 1

Les signes cliniques, aussi bien dans les hypothyroïdies franches que dans les frustes, sont variés et peu marqués ; celui qui revient le plus souvent est la prise de poids (33 % des cas).

Les résultats biologiques sont variables : le taux de TSH varie de 4,2 à 96 μ U/ml (Schéma 2).

Nbre de Malades



Taux de TSH (μ U/ml)

(* Pour deux malades, taux non précisé)

SCHEMA 2

2 - 1 - 2 - DETAIL DES MALADES

2 - 1 - 2 - 1 - Dossier N°1 (133891)

Il s'agit d'un patient né le 18/10/1961 en Creuse, présentant un Hodgkin de Stade II Aa, de Type 2, diagnostiqué le 24/09/1991 (biopsie : adénopathie sus-claviculaire droit).

Il n'a pas eu de lymphographie.

Le traitement s'est effectué ainsi :

- Du 15/10/1991 au 19/12/1991, trois cures de chimiothérapie de Type ABVD,
- Du 12/02/1992 au 13/03/1992, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 35 grays en 10 séances et 24 jours au niveau du mantelet, 40 grays en 20 séances et 31 jours au niveau du médiastin et des aires sus-claviculaires,
- Du 15/04/1992 au 15/05/1992, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 35 grays en 20 séances et 31 jours.

Il est apparu, en décembre 1992, une hypothyroïdie subclinique avec une élévation du taux de TSH à 4,5 μ U/ml et un taux de T 4 à 9,3 μ g/100 ml (normal) ; en juin 1993, le taux de TSH est à 5,9 μ U/ml et le taux de T 4 à 10 μ g/100ml ; en juillet 1994, tout est redevenu normal.

2 - 1 - 2 - 2 - Dossier N° 6 (088121)

Il s'agit d'une patiente née le 07/04/1964 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Aa, de Type 2, diagnostiqué le 27/07/1988 (biopsie : adénopathie latérocervicale droite).

Une lymphographie a été réalisée.

Le traitement a été pratiqué ainsi :

- Du 19/08/1988 à octobre 1988, deux cures de MOPP et une cure d'ABVD,
- Du 12/12/1988 au 30/12/1988, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 22 grays en 11 séances et 16 jours,
- Le 28/02/1989, une cure d'ABVD,
- Du 10/04/1989 au 12/05/1989, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 21 séances et 33 jours.

On note l'apparition, en novembre 1988, de paresthésies des quatre membres, et en janvier 1989 de deux ulcères oesophagiens.

En février 1990 survient une hypothyroïdie fruste, sans signe clinique, avec un taux de TSH élevé à 5,9 μ U/ml et un taux de T 4 diminué à 5,8 μ g/100ml. La patiente est mise sous traitement substitutif en mai 1990 avec stabilisation sous 12,5 μ g de Levothyrox®. Il faut noter que, dans ses antécédents, on retrouve un goitre euthyroïdien développé pendant sa grossesse, juste avant le début de son traitement (la patiente était enceinte lors du diagnostic de sa maladie de Hodgkin et a été obligée d'avorter).

2 - 1 - 2 - 3 - Dossier N° 14 (23663)

Il s'agit d'un patient né le 06/07/1936 en Indre, présentant une maladie de Hodgkin de Stade III Ba, de Type 3, diagnostiquée le 14/10/1985 (biopsie : non précisée).

Une lymphographie a été pratiquée.

Le traitement a été réalisé ainsi :

- Du 1/11/1985 au 27/02/1986, deux cures de chimiothérapie de type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 10/04/1986 au 23/05/1986, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 41,62 grays en 20 séances 44 jours,
- Du 10/07/1986 au 28/07/1986, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 18 grays en 9 séances 16 jours.

On note, en avril 1986, l'apparition d'une pancytopénie, et en novembre 1986, celle d'une péricardite et d'une pleurésie.

Le 28/04/1989, on retrouve une hypothyroïdie subclinique avec une élévation du taux de TSH à 4,7 μ U/ml. Le patient est malheureusement décédé en juillet 1989 d'une pneumopathie avec inhalation.

2 - 1 - 2 - 4 - Dossier N° 16 (59780)

Il s'agit d'une patiente née le 11/06/1971 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade II Aa, de Type 2, diagnostiqué en mai 1986 (biopsie : adénopathie cervicale gauche).

Une lymphographie a été pratiquée en mai 1986.

Le traitement réalisé est le suivant :

- Du 28/05/1986 au 21/08/1986, quatre cures de chimiothérapie de Type MOPP,
- Du 07/10/1986 au 03/11/1986, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 28 jours,
- Du 12/12/1986 au 08/01/1987, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 35 grays en 18 séances et 28 jours.

En mars 1989 apparaît une hypothyroïdie subclinique avec un taux de TSH à 5 μ U/ml et un taux de T 4 à 20 μ g/100ml (limite supérieure) ; la malade est mise sous Levothyrox[®] 50 en décembre 1989, dose progressivement augmentée à 100.

2 - 1 - 2 - 5 - Dossier N° 19 (131103)

Il s'agit d'une patiente née le 09/12/1959 en Eure, présentant un Hodgkin de Stade III Ab, de Type 2, diagnostiqué le 31/05/1991 (biopsie : adénopathie subclaviculaire droite).

Une lymphographie a été pratiquée en mai 1991.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 17/06/1991 au 14/10/1991, deux cures de

- chimiothérapie de Type MOPP, et deux d'ABVD,
- Du 09/12/1991 au 09/01/1992, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 32 jours,
 - Du 10/02/1992 au 06/03/1992, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 35,6 grays en 18 séances et 26 jours.

On note un zona dorsolombaire en décembre 1992 et une péricardite en août 1993.

En décembre 1991, avant la radiothérapie, on retrouve une hypothyroïdie subclinique avec un taux de TSH à 11 μ U/ml et un taux de T 4 à 7 μ g/100 ml ; un dosage des anticorps (Ac) est pratiqué, la patiente ayant des antécédents de thyroïdite avec hypothyroïdie substituée de 1986 à 1989 : Ac antimitochondrie Négatif, Ac antithyroglobuline Négatif, Ac antithyroïde Positif, Ac antimicrosomes Positif (1/100ème). Une substitution est débutée en décembre 1991 avec Levothyrox[®] 25, augmentée jusqu'à 200 μ g de Levothyrox[®] en juin 1994.

2 - 1 - 2 - 6 - Dossier N° 24 (134554)

Il s'agit d'une patiente née le 27/08/1971 dans les Hauts-de-Seine, présentant un Hodgkin de Stade II Ab, de Type 2, diagnostiqué en octobre 1991 (biopsie : médiastin antérieur par médiastinoscopie).

Il n'y a pas eu de lymphographie pratiquée.

Le traitement réalisé est le suivant :

- Du 29/10/1991 au 29/01/1992, quatre cures de chimiothérapie de Type ABVD,
- Du 02/03/1992 au 27/04/1992, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 36 grays en 18 séances et 28 jours au niveau du mantelet, surdosage de 46 grays en 23 séances et 56 jours au niveau de la loge thymique et des creux susclaviculaires,

- Du 01/06/1992 au 30/06/1992, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 35,6 grays en 20 séances et 30 jours.

On note une oesophagite Stade IV en avril 1992.

En décembre 1993, apparaît une hypothyroïdie franche avec frilosité, constipation, cryosyndrome, taux de TSH à 31 μ U/ml, taux de T 4 à 5,3 μ g/100 ml. Un traitement substitutif par Levothyrox[®] est mis en route en janvier 1994.

2 - 1 - 2 - 7 - Dossier N° 28 (146522)

Il s'agit d'une patiente née le 22/11/1956 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade II Aa, de Type 2, diagnostiqué le 17/09/1992 (biopsie : cervical ?).

Il n'y a pas eu de lymphographie pratiquée.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 05/10/1992 au 04/01/1993, quatre cures de chimiothérapie de Type ABVD,
- Du 28/01/1993 au 26/02/1993, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 30 jours,
- Du 29/03/1993 au 30/04/1993, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 36,5 grays en 20 séances et 33 jours.

En janvier 1993 apparaît une élévation modérée du taux de TSH à 4,5 μ U/ml avec retour à la normale en septembre 1993 ; en septembre 1994, on note de nouveau une hypothyroïdie subclinique avec un taux de TSH à 7,8 μ U/ml et un taux de T 4 normal.

2 - 1 - 2 - 8 - Dossier N° 31 (085577)

Il s'agit d'une patiente née le 22/03/1942 en Corrèze, présentant un Hodgkin de Stade III, de Type 2, diagnostiqué en juin 1988 (biopsie : adénopathie cervicale droite).

Une lymphographie a été pratiquée en juin 1988.

Le traitement réalisé est le suivant :

- De fin janvier 1988 au 13/05/1988, deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 13/06/1988 au 12/07/1988, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 30 jours,
- Du 24/08/1988 au 23/09/1988, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 31 jours.

On note un zona intercostal gauche apparu en été 1989.

En janvier 1991 survient une hypothyroïdie fruste avec prise de poids, asthénie, taux de TSH à 14 μ U/ml, taux de T 4 normal à 9,4 μ g/100 ml ; la patiente est mise sous Levothyrox® 75 en juillet 1991 et malgré une augmentation de la dose d'hormonothérapie substitutive, n'est toujours pas équilibrée en mars 1994.

2 - 1 - 2 - 9 - Dossier N°33 (48599)

Il s'agit d'une patiente née le 31/08/1948 en Corrèze, présentant un Hodgkin de Stade III, de Type 2 ou 3, diagnostiqué le 17/06/1985 (biopsie : susclaviculaire gauche).

Une lymphographie a été pratiquée en mai 1985.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 30/06/1985 au 14/10/1985, deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 21/11/1985 au 20/12/1985, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 30 jours,
- Du 06/02/1986 au 05/03/1986, radiothérapie sous-diaphragmatique (barre lomboaortique et hile splénique) avec 35 grays en 18 séances et 28 jours.

On note en octobre 1985 la survenue d'une aménorrhée post-chimiothérapique mise sous traitement substitutif, en décembre 1985 celle d'une oesophagite.

A la mi-juillet 1989 apparaît une hypothyroïdie fruste avec prise de poids, taux de TSH à 5,05 μ U/ml ; la patiente est mise sous traitement substitutif fin 1993, mais l'arrête en juillet 1992 car elle ne le supporte pas ; en décembre 1993 son taux de TSH est à 19 μ U/ml avec un taux de T 4 toujours normal à 7,4 μ g/100 ml.

2 - 1 - 2 - 10 - Dossier N° 35 (157906)

Il s'agit d'un patient né le 04/02/1951 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Bb, de Type 2, diagnostiqué le 13/09/1978 (biopsie : jugulocarotidien gauche).

La lymphographie a été pratiquée le 29/09/1978.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 17/10/1978 à avril 1980 : chimiothérapie avec 6 cures de MOPP, puis quatre cures de Velbé[®] mensuel, puis deux nouvelles cures de MOPP,
- Splénectomie en juin 1979,
- Du 03/09/1980 au 07/10/1980, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 45 grays en 23 séances et 35 jours.

En avril 1985, on note l'apparition d'un acrosyndrome des quatre membres avec livédo, qui réapparaît en avril 1993.

En avril 1993, survient également une hypothyroïdie fruste, sans signe clinique, avec un taux de TSH à 26 μ U/ml, un taux de T 4 à 6 μ g/100 ml ; le patient est mis sous traitement substitutif en mai 1993.

2 - 1 - 2 - 11 - Dossier N° 38 (59900)

Il s'agit d'un patient né le 31/03/1971 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade II Bb, de Type 3, diagnostiqué le 26/07/1986 (biopsie : sus-claviculaire gauche).

Il n'y a pas eu de lymphographie pratiquée.

Le traitement a été le suivant :

- Du 29/07/1986 au 12/01/1987 : trois cures de chimiothérapie de Type MOPP, et trois d'ABVD,
- Du 29/01/1987 au 27/02/1987, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 30 jours,
- Du 23/03/1987 au 03/04/1987, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 20 grays en 10 séances et 12 jours.

En septembre 1988 apparaît une hypothyroïdie subclinique, avec un taux de TSH à 8 μ U/ml, un taux de T 4 normal à 11 μ g/100 ml ; en octobre ou décembre 1988, un traitement substitutif est instauré à base de Levothyrox[®] 25, progressivement augmenté à 75 μ g/jour pour obtenir une stabilisation.

2 - 1 - 2 - 12 - Dossier N° 39 (68748)

Il s'agit d'un patient né le 14/09/1928 dans la Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Bb, de Type 2, diagnostiqué en avril 1987 (biopsie : adénopathie axillaire droite).

Une lymphographie a été réalisée en avril 1987.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 14/04/1987 au 31/07/1987 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP, et deux d'ABVD,
- Du 18/09/1987 au 19/10/1987, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 33 jours,
- Du 23/11/1987 au 22/12/1987, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 30 jours.

En septembre 1988 on note l'apparition d'une hypothyroïdie subclinique, avec un taux de TSH à 8,7 μ U/ml, un taux de T 4 normal à 6,1 μ g/100 ml ; en mars 1990, l'hypothyroïdie devient fruste avec apparition de frilosité, taux de TSH à 6,9 μ U/ml, taux de T 4 à 8 μ g/100 ml ; le patient est alors mis sous 100 μ g de Levothyrox[®], et son état s'améliore.

2 - 1 - 2 - 13 - Dossier N° 41 (04729)

Il s'agit d'une patiente née le 28/09/1958 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Bb, de Type 3, diagnostiqué en avril 1987 (biopsie : adénopathie cervicale).

Une lymphographie a été réalisée en avril 1987.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 15/05/1987 au 10/02/1988 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP, et deux d'ABVD, puis quatre nouvelles cures d'ABVD du fait d'une insuffisance de réponse au traitement lors des quatre premières cures,
- Du 14/03/1988 au 11/04/1988, radiothérapie sus-

diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 29 jours,

- Du 01/06/1988 au 01/07/1988, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 31 jours.

On note en juillet 1988 un zona dorsal inférieur gauche et une hypoplasie médullaire, une ménopause précoce apparue en août 1988, une péricardite et une pleurésie en juin 1989.

En novembre 1988 apparaît une hypothyroïdie subclinique modérée, avec un taux de TSH à 4,3 μ U/ml ; en mars 1993, l'hypothyroïdie, non traitée, devient fruste avec un ralentissement psychomoteur, une légère bradycardie, avec un taux de TSH à 13 μ U/ml, taux de T 4 normal : la patiente est mise mi-93, sous 50 μ g de Levothyrox[®].

2 - 1 - 2 - 14 - Dossier N° 44 (100996)

Il s'agit d'une patiente née le 25/05/1963 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Ab, de Type 2, diagnostiqué le 21/08/1989 (biopsie : non précisée).

Une lymphographie a été réalisée en août 1989.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- De septembre 1989 à décembre 1989 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP, et deux d'ABVD,
- Du 08/01/1990 au 02/02/1990, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 28 jours,
- Du 07/03/1990 au 05/04/1990, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40,6 grays en 20 séances et 30 jours.

On note en octobre 1990, l'apparition d'une péricardite.

En octobre 1990 également, survient une hypothyroïdie sub-clinique, avec un taux de TSH à 6,6 $\mu\text{U/ml}$; la patiente est mise sous Levothyrox[®] 50 μg en janvier 1991 et son état se stabilise.

2 - 1 - 2 - 15 - Dossier N° 49 (108364)

Il s'agit d'une patiente née le 15/05/1922 en Creuse, présentant un Hodgkin de Stade III Bb, de Type 3, diagnostiqué en janvier 1990 (biopsie : adénopathie sus-claviculaire gauche).

Une lymphographie a été réalisée en février 1990.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 26/02/1990 au 28/05/1990 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP, et deux d'ABVD,
- Du 03/07/1990 au 30/07/1990, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 28 jours,
- Du 06/09/1990 au 10/10/1990, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 23 séances et 35 jours.

On note en juin 1990, l'apparition d'une polyneuropathie, et en avril 1991, celle d'un zona cervical droit.

En décembre 1992 survient une hypothyroïdie fruste, sans signe clinique, avec un taux de TSH à 42 $\mu\text{U/ml}$, un taux de T 4 à 6,4 $\mu\text{g}/100\text{ ml}$ (normale inférieure à 9,1 $\mu\text{g}/100\text{ml}$) ; la patiente ne sera substituée qu'en décembre 1993 avec 25 μg de Levothyrox[®], progressivement augmenté à 100 μg en juillet 1994.

2 - 1 - 2 - 16 - Dossier N° 50 (62588)

Il s'agit d'une patiente née le 08/11/1932 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Bb, de Type 2, diagnostiqué en mai 1986 (biopsie : non précisée).

Une lymphographie a été réalisée en mai 1986.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 13/05/1986 au 08/09/1986 : quatre cures de chimiothérapie de Type MOPP,
- Du 20/10/1986 au 18/11/1986, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 30 jours,
- Du 23/12/1986 au 22/01/1987, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 30 jours.

On note en septembre 1986, l'apparition de paresthésies des membres supérieurs, et en novembre 1987, celle d'un zona.

En octobre 1987 survient une hypothyroïdie fruste, sans signe clinique, avec un taux de TSH à 12,2 μ U/ml, un taux de T 4 à 5,3 μ g/100 ml ; la patiente est tout de suite substituée par 50 μ g de Levothyrox[®], augmenté progressivement à 75 μ g.

2 - 1 - 2 - 17 - Dossier N° 54 (80113)

Il s'agit d'une patiente née le 07/11/1967 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Ab, de Type 2, diagnostiqué le 21/08/1987 (biopsie : adénopathie sus-claviculaire gauche).

Une lymphographie a été réalisée en août 1987.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 07/09/1987 au 21/12/1987 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 02/02/1988 au 04/03/1988, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 32 jours,
- Du 05/04/1988 au 02/05/1988, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 28 jours.

En mai 1988 on note un zona L 1 - L 2 droit.

En décembre 1988 survient une hypothyroïdie subclinique, avec un taux de TSH à 4,7 μ U/ml ; en mai 1989 la patiente est substituée, le taux de TSH étant passé à 6,17 μ U/ml par 50 μ g de Levothyrox®.

2 - 1 - 2 - 18 - Dossier N° 61 (21117)

Il s'agit d'une patiente née le 03/04/1925 en Creuse, présentant un Hodgkin de Stade III Ab, de Type 2, diagnostiqué le 02/02/1988 (biopsie : adénopathie sus-claviculaire gauche).

Une lymphographie a été réalisée.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 12/02/1988 au 02/06/1988 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 06/07/1988 au 03/08/1988, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 29 jours,
- Du 19/09/1988 au 17/10/1988, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 19 jours.

On note début 1989, l'apparition d'un ulcère et d'une oesophagite avec hémorragie, et en novembre 1993 celle d'une méningite à pneumocoques.

En 1989-1990 survient une hypothyroïdie subclinique, avec un taux de TSH à 4,53 μ U/ml et un taux de T 4 à 86 μ g/100ml (normale de 40 à 120 μ g/100ml) ; en septembre 1991, tout rentre dans l'ordre avec une TSH à 2,8 μ U/ml, en septembre 1994 la malade présente une hypothyroïdie franche avec prise de poids, asthénie, TSH 55 μ U/ml, T 4 à 2,2 μ g/100 ml (pour une normale <6 μ g/100ml) ; mais il faut noter qu'elle prend de la Cordarone, ce qui peut également être responsable de cette hypothyroïdie (dans ses antécédents, on retrouve, par ailleurs, un angor et une hypertension artérielle).

2 - 1 - 2 - 19 - Dossier N° 66 (34156)

Il s'agit d'un patient né le 27/08/1948 au Portugal, présentant un Hodgkin de Stade III E, de Type 3, diagnostiqué le 16/10/1984 (biopsie : cavum).

Une lymphographie a été réalisée en octobre 1984.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 26/10/1984 au 04/02/1985 : une cure de chimiothérapie de Type MOPP et trois d'ABVD,
- Du 19/04/1985 au 24/05/1985, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40,7 grays en 20 séances et 37 jours,

En mai 1985 on note la survenue d'une oesophagite Stade III et d'une aphtose.

En septembre 1991 apparaît une hypothyroïdie subclinique, avec un taux de TSH à 5,4 μ U/ml ; en juin 1994 tout est rentré dans l'ordre.

2 - 1 - 2 - 20 - Dossier N° 70 (03490)

Il s'agit d'un patient né le 08/11/1968 en Charente, présentant un Hodgkin de Stade III Bb, de Type 3, diagnostiqué en décembre 1981 (biopsie : adénopathie jugulocarotidienne droite).

Une lymphographie a été réalisée en décembre 1981.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- De janvier 1982 au 31/03/1982 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 25/08/1982 au 30/11/1982, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 43,8 grays en 22 séances et 100 jours,
- Du 02/06/1982 au 06/07/1982, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 29 jours (sauf au niveau des aires inguinocru-ales, avec 30 grays en 21 séances et 36 jours.

On note en septembre 1982 la survenue d'une pancytopenie, et en mars 1992, celle d'une hypertension artérielle avec sténose de l'artère rénale gauche.

En novembre 1983 apparaît une hypothyroïdie subclinique, avec un taux de TSH à 30,9 μ U/ml et un taux de T 4 à 5,9 μ g/100 ml (normale >5 μ g/100ml) ; une substitution est débutée en juin 1984, avec 50 μ g de Levothyrox[®], progressivement augmenté à 150.

2 - 1 - 2 - 21 - Dossier N° 73 (111955)

Il s'agit d'un patient né le 24/06/1960 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade II Bb, de Type 3, diagnostiqué fin 1989 (biopsie : sus-claviculaire droite).

Une lymphographie a été réalisée en décembre 1989.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 08/01/1990 au 29/05/1990 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 19/06/1990 au 17/07/1990, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 29 jours,

- Du 16/08/1990 au 13/09/1990, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 35,9 grays en 18 séances et 29 jours.

On note un zona thoracique droit en février 1991.

En mars 1992 on note une diminution du taux de T 4 à 6 µg/100 ml et la TSH normale ; en avril 1993, la T 4 est toujours à 6 µg/100 ml et la TSH est limitée à 4,1 µU/ml, en juillet 1994, la T 4 est redevenue normale à 14,9 µg/100 ml et la TSH est augmentée à 5,65 µU/ml, ce que l'on peut considérer comme une hypothyroïdie subclinique.

2 - 1 - 2 - 22 - Dossier N° 81 (142710)

Il s'agit d'une patiente née le 15/04/1967 à Paris, présentant un Hodgkin de Stade III Aa, de Type 1, diagnostiqué en avril 1992 (biopsie : maxillaire droit).

Une lymphographie a été réalisée en mai 1992.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du mai 1992 à juillet 1992 : trois cures de chimiothérapie de Type ABVD,
- Du 14/10/1992 au 10/11/1992, radiothérapie sus-diaphragmatique (sans médiastin) avec 40 grays en 20 séances et 28 jours,

En décembre 1993, survient une hypothyroïdie fruste, sans signe clinique, avec une TSH à 8,6 µU/ml, et une T 4 à 4,9 µg/100 ml ; une substitution est débuté en juin 1994 avec 75 µg de Levothyrox®.

2 - 1 - 2 - 23 - Dossier N° 82 (58628)

Il s'agit d'un patient né le 30/05/1957 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Aa, de Type 2, diagnostiqué en mars 1991 (biopsie : adénopathie susclaviculaire gauche).

Une lymphographie a été réalisée en mars 1991.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 29/03/1991 à juin 1991 : quatre cures de chimiothérapie de Type ABVP (Adriamycine, bléomycine, vinblastine, natulan),
- Du 30/07/1991 au 26/08/1991, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 39,2 grays en 18 séances et 28 jours.

En août 1993 survient une hypothyroïdie subclinique, avec un taux de TSH à 5,2 μ U/ml et un taux de T 4 à 9,7 μ g/100 ml (normale) ; aux dernières nouvelles, le patient n'était pas substitué (septembre 1993).

2 - 1 - 2 - 24- Dossier N° 86 (134088)

Il s'agit d'un patient né le 27/11/1968 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade I Aa, de Type 3, diagnostiqué en septembre 1991 (biopsie : adénopathie cervicale droite).

Une lymphographie a été réalisée en septembre 1991.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 01/10/1991 à mi-janvier 1992 : quatre cures de chimiothérapie de Type ABVD,
- Du 20/02/1992 au 27/03/1992, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 37 jours,

En décembre 1993 survient une hypothyroïdie subclinique avec un taux de TSH à 28,2 μ U/ml et un taux de T 4 normal à 11,6 μ g/100 ml (normal de 8 à 23 μ U/ml) ; le patient n'est pas substitué et en mars 1994, le taux de TSH est plus élevé, à 43 μ U/ml.

2 - 1 - 2 - 25 - Dossier N° 90 (133024)

Il s'agit d'une patiente née le 04/05/1952 en Maine-et-Loire, présentant un Hodgkin de Stade III Ab, de Type 3, diagnostiqué le 28/05/1991 (biopsie : adénopathie sus-claviculaire droite).

Une lymphographie a été réalisée en juin 1991.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 11/06/1991 au 05/11/1991 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP-ABV,
- Du 23/01/1992 au 24/02/1992, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 30 grays en 17 séances et 26 jours au niveau du mantelet, 40 grays en 22 séances et 33 jours au niveau du médiastin moyen et supérieur, et des creux sus-claviculaires,
- Du 25/03/1992 au 23/03/1992, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 36 grays en 20 séances et 30 jours.

En septembre 1993 survient une hypothyroïdie franche avec prise de poids, taux de TSH à 96 μ U/ml, taux de T 4 à 2,9 μ g/100ml ; la malade est alors substituée avec du Levothyrox[®] 50.

2 - 1 - 2 - 26 - Dossier N° 92 (50563)

Il s'agit d'un patient né le 17/06/1972 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade I Aa, de Type 2, diagnostiqué le 18/12/1985 (biopsie : cervical droit).

Une lymphographie a été réalisée en décembre 1985.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 08/01/1986 au 07/05/1986 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,

- Du 26/05/1986 au 06/06/1986, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 20 grays en 10 séances et 12 jours,

On note la survenue d'un zona en juillet 1987.

En décembre 1993 apparaît une hyperthyroïdie subclinique avec une TSH à 13 μ U/ml.

2 - 1 - 2 - 27 - Dossier N° 95 (112585)

Il s'agit d'une patiente née le 09/06/1952 en Creuse, présentant un Hodgkin de Stade III Ba, de Type 2, diagnostiqué en juin 1990 (biopsie : latéro-cervical droit).

Une lymphographie a été réalisée en juin 1990.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- De juin 1990 à septembre 1990 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 31/10/1990 au 30/11/1990, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 21 séances et 31 jours,
- Du 10/01/1991 au 14/03/1991, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 46 grays en 23 séances et 64 jours (interruption momentanée pour leucothrombopénie).

On note, en décembre 1990, l'apparition d'un zona cervical.

En septembre 1992 survient une hypothyroïdie fruste, sans signe clinique, avec une TSH à 13 μ U/ml et une T 4 à 5,2 μ g/100ml ; une substitution est entreprise en janvier 1993 ; cependant, en janvier 1994, le taux de TSH est plus élevé, à 48 μ U/ml.

2 - 1 - 2 - 28 - Dossier N° 96 (140413)

Il s'agit d'un patient né le 15/04/1949 dans l'Oise, présentant un Hodgkin de Stade III Ab, de Type 1, diagnostiqué en janvier 1992 (biopsie : adénopathie cervicale droite).

Une lymphographie a été réalisée en mars 1992.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 13/04/1992 au 24/06/1992 : quatre cures de chimiothérapie de Type ABVD,
- Du 12/08/1992 au 21/09/1992, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 41 jours,
- Du 12/11/1992 au 17/12/1992, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 39,6 grays en 22 séances et 36 jours.

En juin 1994, on note l'apparition d'une hypothyroïdie subclinique avec un taux de TSH à 5 μ U/ml.

2 - 1 - 2 - 29 - Dossier N° 98 (35972)

Il s'agit d'une patiente née le 28/08/1961 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Ab, de Type 2, diagnostiqué en novembre 1984 (biopsie : adénopathie jugulocarotidienne droite).

Une lymphographie a été réalisée en novembre 1984.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 07/12/1984 au 04/03/1985 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et trois d'ABVD,
- Du 02/05/1985 au 04/06/1985, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 18 séances et 34 jours,

- Du 15/05/1985 au 20/08/1985, radiothérapie sous-diaphragmatique sauf chaîne iliaque droite), avec 40 grays en 20 séances et 41 jours.

En mai 1986 on note l'apparition d'une hypothyroïdie subclinique avec élévation isolée de la TSH (valeur non retrouvée) ; la patiente est alors mise sous 100 µg de Levothyrox® ; il faut souligner, dans ses antécédents, un nodule froid évoluant depuis 1977 et pour lequel elle a subi une loboisthmectomie droite en 1984.

2 - 1 - 2 - 30 - Dossier N° 107 (7791)

Il s'agit d'un patient né le 27/06/1979 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade I Aa, de Type 3, diagnostiqué en novembre 1982 (biopsie : non précisée).

Une lymphographie a été réalisée en novembre 1982.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 23/11/1982 au 28/02/1983 : quatre cures de chimiothérapie de Type ABVD,
- Du 05/04/1983 au 18/04/1983, radiothérapie sus-diaphragmatique (uniquement des aires ganglionnaires cervicales), avec 20 grays en 10 séances et 14 jours,

En mai 1990, apparaît une hypothyroïdie subclinique avec un taux de TSH à 4,7 µU/ml et un taux de T 4 à 10 µg/100 ml ; le patient n'est pas substitué, en 1993 son taux de TSH est toujours limité à 4,5 µU/ml.

2 - 1 - 2 - 31 - Dossier N° 111 (83761)

Il s'agit d'un patient né le 11/11/1967 dans le Loir-et-Cher, présentant un Hodgkin de Stade III Bb, de Type 2, diagnostiqué en janvier 1988 (biopsie : adénopathie cervicale).

Une lymphographie a été réalisée en février 1988.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 22/02/1988 à novembre 1988 : trois cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 25/04/1988 au 03/06/1988, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 41,8 grays en 21 séances et 38 jours au niveau du mantelet, surdosage à 46,8 grays en 23 séances et 40 jours au niveau de l'hémi-cou droit,
- Du 07/09/1988 au 12/10/1988, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 41,2 grays en 21 séances et 35 jours.

On note en décembre 1988 un épanchement pleural droit, et en mars 1989 un épanchement pleural gauche.

En octobre 1990 apparaît une hypothyroïdie subclinique avec une élévation isolée de la TSH (valeur non retrouvée) ; tout rentre dans l'ordre ultérieurement.

2 - 1 - 2 - 32 - Dossier N° 121 (105093)

Il s'agit d'une patiente née le 13/03/1964 en Creuse, présentant un Hodgkin de Stade III Ba, de Type 3, diagnostiqué en juin 1989 (biopsie : adénopathie cervicale droite).

Une lymphographie a été réalisée en juin 1989.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 11/07/1989 au 18/10/1989 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 27/11/1989 au 21/12/1989, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 35,3 grays en 18 séances et 25 jours,

- Du 15/01/1990 au 09/02/1990, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 35,6 grays en 18 séances et 26 jours.

En septembre 1989 on note une aplasie fébrile.

En décembre 1989, apparaît une hypothyroïdie subclinique avec un taux de TSH à 7,65 μ U/ml et un taux de T 4 normal à 10,9 μ g/100 ml.

2 - 1 - 2 - 33 - Dossier N° 123 (47554)

Il s'agit d'un patient né le 25/09/1959 à Paris, présentant un Hodgkin de Stade III Ab, de Type 3, diagnostiqué en juin 1985 (biopsie : masse tumorale médiastinale).

Une lymphographie a été pratiquée en juin 1985.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 18/07/1985 au 22/10/1985 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 18/11/1985 au 18/12/1985, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 31 jours,
- Du 20/01/1986 au 21/02/1986, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 33 jours.

En mars 1989 apparaît une hypothyroïdie subclinique avec un taux de TSH à 27 μ U/ml et un taux de T 4 normale à 9,4 μ g/100 ml ; en avril 1989 le patient est mis sous Levothyrox[®] avec augmentation progressive du dosage jusqu'à 125 μ g/100 ml.

2 - 1 - 2 - 34 - Dossier N° 124 (097418)

Il s'agit d'une patiente née le 06/01/1968 en Creuse, présentant un Hodgkin de Stade III Aa, de Type 3, diagnostiqué le 10/09/1988 (biopsie : adénopathie sus-claviculaire gauche).

Une lymphographie a été réalisée en septembre 1988.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 23/09/1988 au 23/03/1989 : six cures de chimiothérapie de Type ABVD,
- Du 05/05/1989 au 06/06/1989, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 21 séances et 36 jours,
- Du 05/07/1989 au 01/08/1989, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 35,6 grays en 18 séances et 28 jours.

En décembre 1990, apparaît une hypothyroïdie fruste avec sécheresse cutanée, constipation, prise de poids, un taux de TSH à 17,8 μ U/ml, un taux de T 4 à 11,5 μ g/100 ml (normal) ; une substitution est entreprise en janvier 1991 avec 75 μ g de Levothyrox[®].

2 - 1 - 2 - 35 - Dossier N° 125 (77359)

Il s'agit d'une patiente née le 19/06/1968 en Corrèze, présentant un Hodgkin de Stade II A, de Type 3, diagnostiqué en juillet 1987 (biopsie : sus-claviculaire droit).

Une lymphographie a été réalisée mais la date n'est pas précisée.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 24/07/1987 au 01/10/1987 : trois cures de chimiothérapie de Type MOPP,
- Du 17/11/1987 au 18/12/1987, radiothérapie sus-

- diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 29 jours,
- Du 18/01/1988 au 15/02/1988, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 29 jours.

En avril 1990, apparaît une hypothyroïdie subclinique avec un taux de TSH limite à 4,2 μ U/ml ; mais tout est normal en décembre 1990 et ultérieurement ; il faut cependant noter, dans les antécédents de la malade, une thyroïdite, en avril 1987, pour laquelle elle a reçu une substitution qui a ensuite été arrêtée.

2 - 1 - 2 - 36 - Dossier N° 128 (143264)

Il s'agit d'une patiente née le 23/09/1974 en Meurthe-et-Moselle, présentant un Hodgkin de Stade III Bb, de Type 3, diagnostiqué en février 1992 (biopsie : adénopathie axillaire gauche).

Une lymphographie a été réalisée en février 1992.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- De février 1992 ? à août 1992 ? : sept cures de chimiothérapie de Type MOP/ABVD,
- Du 27/10/1992 au 01/12/1992, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 35 grays en 20 séances et 31 jours, au niveau du mantelet, avec un surdosage à 40 grays au niveau des creux sus-claviculaires et du résidu médiastinal supérieur,
- Du 28/12/1992 au 27/01/1993, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 35 grays en 20 séances et 31 jours.

On note en janvier 1993, l'apparition d'un zona cervicobrachial.

En Juillet 1994 survient une hypothyroïdie subclinique avec un taux de TSH à 8,5 μ U/ml.

2 - 1 - 2 - 37 - Dossier N° 131 (44143)

Il s'agit d'une patiente née le 27/04/1939 en Creuse, présentant un Hodgkin de Stade III Bb, de Type 2, diagnostiqué en février 1985 (biopsie : axillaire droit).

Dans ses antécédents, on note une hypertension artérielle, un goitre traité par iode radioactif en 1953.

Une lymphographie a été réalisée en mars 1985.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 22/03/1985 à juin 1985 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 13/08/1985 au 11/09/1985, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 30 jours,
- Du 14/10/1985 au 13/11/1985, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 35 grays en 18 séances et 31 jours.

On note en mars 1986, la survenue d'un zona L 5 - S 1 gauche.

Le malade fait une rechute en février 1988, rechute cutanée avec biopsie au niveau de la face latérale droite du tronc. Un nouveau traitement est donc entrepris :

- De mars 1988 à juillet 1988 : quatre cures de chimiothérapie de Type ABV/IMEP/PCAVE (adriamycine, bléomycine, velbé, eldisine, holoxan, méthylgag, VP 16, stéréocyt, natulan, endoxan),
- Du 13/09/1988 au 12/10/1988 : radiothérapie de la paroi thoracique latérale droite, avec 40 grays en 20 séances et 30 jours (appareil à 7 MeV).

En mai 1990 apparaît une hypothyroïdie fruste, sans signe clinique, avec un taux de TSH à 26 μ U/ml et un taux de T 4 à 5,6 μ g/100ml ; la malade est

mise sous Levothyrox® 50 en août 1990 ; mais ce traitement est vraisemblablement arrêté en mars 1991, car la malade fait une nouvelle rechute cutanée.

En effet, en mars 1991 apparaît un purpura thrombopénique. La patiente reçoit de nouveau :

- Du 09/04/1991 à octobre 1991 : six cures de chimiothérapie de type ABV/IMEP/PCAVE,
- Du 24/10/1991 au 20/11/1991 : radiothérapie du flanc droit avec 38,4 grays en 16 séances et 28 jours (appareil à 7 MeV).

En novembre 1992, le bilan biologique thyroïdien est normal.

En décembre 1992, la malade fait une troisième rechute, toujours cutanée, avec nouveau purpura thrombopénique ; elle reçoit des cures mensuelles de chimiothérapie par Velbé® et est encore en traitement en juin 1994, date des dernières nouvelles. Il faut noter qu'en avril 1994 survient une élévation de la TSH à 4,6 µU/ml avec une T 4 diminuée à 6,1 µg/100 ml.

2 - 1 - 2 - 38 - Dossier N° 133 (54229)

Il s'agit d'un patient né le 03/07/1967 en Creuse, présentant un Hodgkin de Stade II Aa, de Type 2, diagnostiqué en septembre 1985 (biopsie : cervical droit).

Une lymphographie a été réalisée en septembre 1985.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 07/10/1985 à janvier 1986 : une cure de chimiothérapie de Type MOPP (arrêt car allergie au natulan) et trois cures d'ABVD,
- Du 25/03/1986 au 23/04/1986, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 30 jours,

En octobre 1991 apparaît une hypothyroïdie subclinique modérée avec un taux de TSH à 4,8 μ U/ml.

Malheureusement ce patient a un accident du travail et décède en avril 1993 du fait de brûlures importantes (> 30 % de la surface corporelle).

2 - 1 - 2 - 39 - Dossier N° 135 (21745)

Il s'agit d'un patient né le 08/06/1954 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Bb, de Type 3, diagnostiqué en août 1983 (biopsie : adénopathie axillaire droite).

Une lymphographie a été réalisée en août 1983.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 20/08/1983 au 05/12/1983 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 12/01/1984 au 10/02/1984, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 28 jours,
- Du 29/03/1984 au 30/04/1984, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 33 jours.

On note un zona du membre supérieur droit en octobre 1984.

En janvier 1986 apparaît une hypothyroïdie subclinique avec un taux de TSH à 31 μ U/ml ; un traitement substitutif ne sera débuté qu'en novembre 1987 avec 50 μ g de Levothyrox[®], progressivement augmenté à 100 μ g, en janvier 1988.

Entre temps, en février 1986, le patient fait une rechute médiastinale. Il reçoit donc un nouveau traitement :

- De février 1986 à juin 1986 : quatre cures de chimiothérapie de Type ABVD,

- Du 20/08/1986 au 10/10/1986 : deux cures de MOPP,
- Du 02/02/1987 au 17/02/1987, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 20 grays en 10 séances et 16 jours.

Mais en décembre 1987 survient une nouvelle rechute avec lésion pulmonaire et syndrome cave supérieur :

- Du 15/01/1988 au 14/04/1988 : le patient reçoit trois nouvelles cures de MOPP,
- Du 02/06/1988 à août 1988, trois cures d'IMEP.

Le patient décède le 19/09/1988 de son Hodgkin (échappement thérapeutique avec extension des lésions pulmonaires).

2 - 1 - 2 - 40 - Dossier N° 142 (36495)

Il s'agit d'une patiente née le 11/12/1958 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III B, de Type 2, diagnostiqué en décembre 1984 (biopsie : sus-claviculaire droit).

Une lymphographie a été réalisée en décembre 1985.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 14/12/1984 au 11/04/1985 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 22/05/1985 au 24/06/1985, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 34 jours,
- Du 31/07/1985 au 03/10/1985, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 42 grays en 21 séances et 65 jours.

On note en août un zona cervical.

En décembre 1990 apparaît une hypothyroïdie subclinique avec un taux de TSH à 4,4 μ U/ml ; la malade n'est pas substituée et, en juin 1993, son taux de TSH est à 6,1 μ U/ml pour un taux de T 4 toujours normal.

2 - 1 - 2 - 41 - Dossier N° 146 (26381)

Il s'agit d'un patient né le 15/04/1943 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Bb, de Type 3, diagnostiqué en mai 1984 (biopsie : sus-claviculaire droit).

Il n'y a pas eu de lymphographie.

Le traitement pratiqué est le suivant :

- Du 12/05/1984 au 10/08/1984 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 07/09/1984 au 10/10/1984, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 34 jours,
- Du 21/11/1984 au 11/12/1984, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 30 jours (et 40 grays avec 13 MeV au niveau des ganglions inguinocruraux),
- Splénectomie en mars 1986.

On note en mai 1985, un zona thoracique gauche ; en novembre 1988, une myélite ; en février 1993, un hypogonadisme central.

Fin 1987 est apparue une hypothyroïdie subclinique avec une TSH à 4,32 μ U/ml ; le patient est alors substitué par du Levothyrox[®] 50.

2 - 1 - 2 - 42 - Dossier N° 148 (94618)

Il s'agit d'un patient né le 22/11/1971 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade II Aa, de Type 2, diagnostiqué en septembre 1988 (biopsie : sus-claviculaire gauche).

Une lymphographie a été pratiquée en septembre 1988.

Le traitement pratiqué est le suivant :

- Du 13/09/1988 au 13/01/1989 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 14/02/1989 au 14/03/1989, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 29 jours,

En avril 1992 survient une hypothyroïdie subclinique avec une TSH à 7,6 $\mu\text{U/ml}$; le patient est mis sous Levothyrox[®] 50 en mai 1992.

2 - 1 - 2 - 43 - Dossier N° 149 (102629)

Il s'agit d'une patiente née le 11/02/1934 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Aa, de Type 2, diagnostiqué en mai 1989 (biopsie : axillaire gauche).

Une lymphographie a été réalisée en mars 1989.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 02/06/1989 au 25/07/1989 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 23/09/1989 au 25/10/1989, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 31 jours,
- Du 22/11/1989 au 19/12/1989, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 35 grays en 20 séances et 28 jours.

En juin 1991 apparaît une hypothyroïdie subclinique avec un taux de TSH à 4,7 $\mu\text{U/ml}$; la malade n'est pas substituée et, en novembre 1993, le taux de TSH est à 5,4 $\mu\text{U/ml}$.

2 - 1 - 3 TABLEAUX RECAPITULATIFS

	1	6	14	16	19	24	28
AGE	30	24	49	15	32	20	36
SEXE	M	F	M	F	F	F	F
STADE	II Aa	III Aa	IIIBa	II Aa	III Ab	II Ab	II Aa
TYPE	2	2	3	2	2	2	2
RT	+	+	+	+	+	+	+
DOSE (G)	35	22	41,6	40	40	36	40
CT	+	+	+	+	+	+	+
HYPO-T	Subclin	Fruste	Subclin	Subclin	Subclin	Franche	Subclin
DELAI	10mois	18mois	3 ans 1/2	<3 ans	0	>2 ans	3 mois < 2 an
TTT	-	+	-	+	-	+	+
LYMPHO	-	+	+	+	+	-	-
LY-RT	-	?	?	5 mois	7 mois	-	-

RT : Radiothérapie Sus-Diaphragmatique

HYPO-T : Hypothyroïdie

DELAI : Délai d'apparition de l'Hypothyroïdie

TTT : Traitement de l'Hypothyroïdie

CT : Chimiothérapie

LY : Lymphographie

G : Grays

	31	33	35	38	39	41	44
AGE	46	37	27	15	59	29	26
SEXE	F	F	M	M	M	F	F
STADE	III	III	III Bb	II Bb	III Bb	III Bb	III Ab
TYPE	2	2 ou 3	2	3	2	3	2
RT	+	+	+	+	+	+	+
DOSE (G)	40	40	45	40	40	40	40
CT	+	+	+	+	+	+	+
HYPO-T	Fruste	Fruste	Fruste	Subclin	Fruste	Fruste	Subclin
DELAI	>3 ans	>4 ans	<15 ans	<2 ans	<3 ans	<6 ans	>1 an
TTT	-	+	+	+	+	+	+
LYMPHO	+	+	+	-	+	-	+
INTERVALLE LY - RT	<1 mois	6 mois	2 ans	-	5 mois	1 an	5 mois

	49	50	54	61	66	70	73
AGE	68	54	20	63	36	13	29
SEXE	F	F	F	F	M	M	M
STADE	III Bb	III Bb	III Ab	III Ab	III E	III Bb	II Bb
TYPE	3	2	2	2	3	3	3
RT	+	+	+	+	+	+	+
DOSE (G)	40	40	40	40	40,7	43,8	40
CT	+	+	+	+	+	+	+
HYPO-T	Fruste	Fruste	Subclin	Franche	Subclin	Subclin	Subclin
DELAI	>2 ans	>1 an	>1 an	>6 ans	<7 ans	>1 an	>4 an
TTT	+	+	+	-	-	+	+
LYMPHO	+	+	+	+	+	-	+
INTERVALLE LY - RT	5 mois	5 mois	6 mois	?	6 mois	8 mois	6 mois

	81	82	86	90	92	95	96
AGE	25	34	23	38	13	38	43
SEXE	F	M	M	F	M	F	M
STADE	III Aa	III Aa	I Aa	III Ab	I Aa	III Ba	III Ab
TYPE	1	2	3	3	2	2	1
RT	+	-	+	+	+	+	+
DOSE (G)	40	-	40	30	20	40	40
CT	+	+	+	+	+	+	+
HYPO-T	Fruste	Subclin	Subclin	Franche	Subclin	Fruste	Subclin
DELAI	>1 an	>2 ans	>2 ans	>2 ans	>7 ans	>2 ans	>2 ans
TTT	+	+	-	+	-	+	-
LYMPHO	+	+	+	+	+	+	+
LY-RT	5 mois	4 mois	5 mois	7 mois	5 mois	4 mois	5 mois

	128	131	133	135	142	146	148
AGE	18	46	18	29	26	41	17
SEXE	F	M	M	M	F	M	M
STADE	III Bb	III Bb	II Aa	III Bb	III B	III Bb	II Aa
TYPE	3	2	2	3	2	3	2
RT	+	+	+	+	+	+	+
DOSE (G)	35	40	40	60	40	40	40
CT	+	+	+	+	+	+	+
HYPO-T	Subclin	Fruste	Subclin	Subclin	Subclin	Subclin	Subclin
DELAI	>2 ans	>5 ans	>6 ans	<3 ans	>6 ans	>3 ans	<4 ans
TTT	-	+	-	+	-	+	+
LYMPHO	+	+	+	+	+	-	+
LY-RT	8 mois	5 mois	6 mois	5 mois	5 mois	-	5 mois

	128	131	133	135	142	146	148	149
AGE	18	46	18	29	26	41	17	55
SEXE	F	M	M	M	F	M	M	F
STADE	III Bb	III Bb	II Aa	III Bb	III B	III Bb	II Aa	III Aa
TYPE	3	2	2	3	2	3	2	2
RT	+	+	+	+	+	+	+	+
DOSE (G)	35	40	40	60	40	40	40	40
CT	+	+	+	+	+	+	+	+
HYPO-T	Subclin	Frustré	Subclin	Subclin	Subclin	Subclin	Subclin	Subclin
DELAI	>2ans	>5ans	>6ans	<3ans	>6ans	>8ans	<4ans	>2ans
TTT	-	+	-	+	-	+	+	-
LYMPHO	+	+	+	+	+	-	+	+
LY-RT	8mois	5mois	6mois	5mois	5mois	-	5mois	4mois

2 - 2 - ETUDES DES DIFFERENTS PARAMETRES

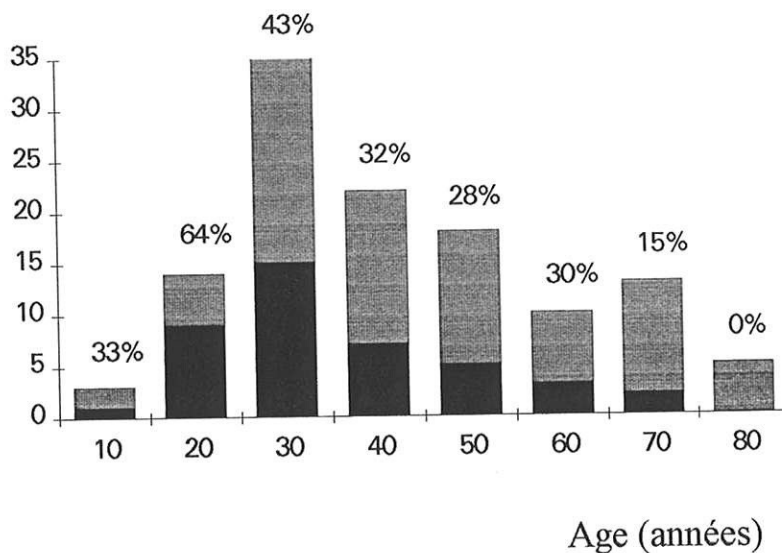
Nous avons étudié l'influence de divers paramètres sur l'apparition de l'hypothyroïdie chez les 42 patients appartenant au groupe des 120 ayant subi une irradiation sus-diaphragmatique.

2 - 2 - 1 - L'AGE

Chez les 42 malades hypothyroïdiens, l'âge au début du traitement varie de 3 à 68 ans et la distribution des classes d'âge est parallèle à celle de la population de tout le groupe des 120

(Schéma 1). Cependant, on retrouve un taux nettement plus élevé d'hypothyroïdie dans la tranche des 10-20 ans, à 64 % ; ce taux est à 33 % pour les 0-10 ans, s'élève à 64 % pour les 10-20 ans, redescend à 43 % pour les 20-30 ans et continue de descendre progressivement jusqu'à 15 % pour les 60-70 ans.

Nbre de Malades (120)



■ Hypothyroïdies

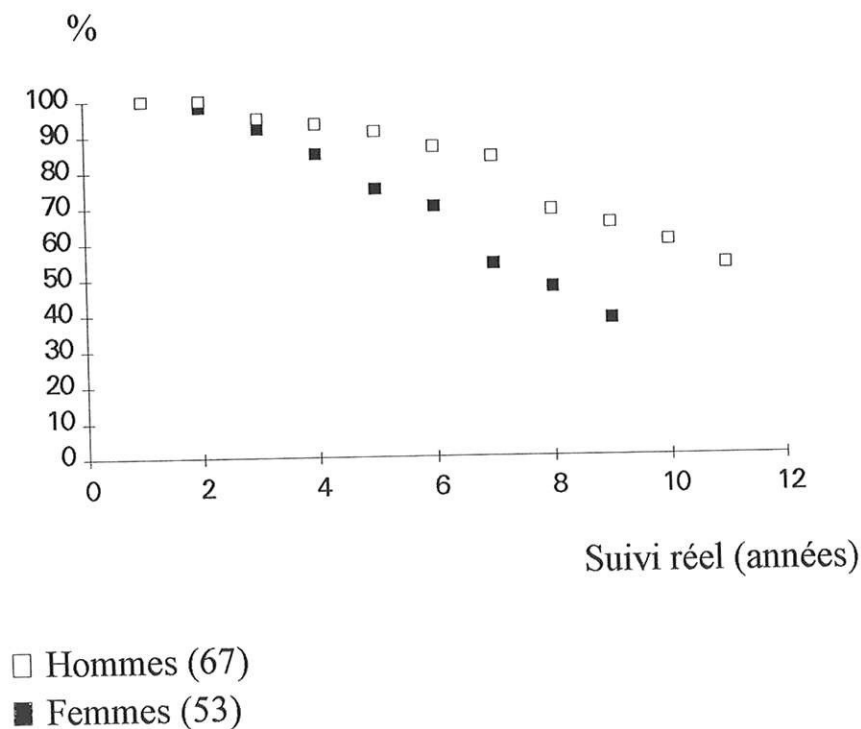
SCHEMA 1

Il semble donc que les patients ayant entre 10 et 20 ans au début du traitement soient plus enclins à développer une hypothyroïdie, et que l'âge ait une influence.

2 - 2 - 2 - LE SEXE

Sur les 120 malades, on retrouve 67 hommes pour 53 femmes ; sur les 42 hypothyroïdies, 18 sont des hommes, 24 sont des femmes, ce qui donne, dans la population masculine, un taux d'hypothyroïdie de 27 %, contre 45 % dans la population féminine (soit 1,6 fois plus).

Si l'on compare les courbes de probabilité de ne pas développer d'hypothyroïdie chez les hommes et chez les femmes (Schéma 2), on constate que les courbes sont au départ parallèles, mais que l'écart se creuse progressivement à partir de 4 ans ; ainsi à 9 ans, la probabilité de ne pas développer d'hypothyroïdie chez l'homme est de 65 %, contre 38 % chez la femme.

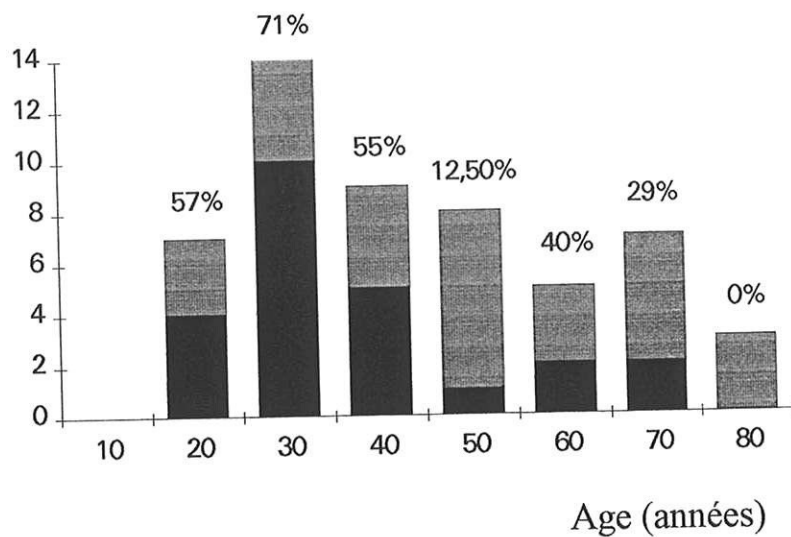


SCHEMA 2

Si l'on regarde le nombre d'hypothyroïdies par tranche d'âge en fonction du sexe (Schémas 3 et 4), on constate :

- Que la distribution de la population par tranche d'âge dans chaque sexe est à peu près parallèle à celle de la population générale, avec, cependant, un plus grand nombre d'hommes que de femmes dans les 20-30ans,
- Qu'il en est de même pour la répartition des hypothyroïdies, avec, cependant, chez la femme, un taux plus élevé chez les 20-30 ans (71 % contre 27 % dans la population masculine), alors que chez l'homme, le taux le plus élevé est retrouvé dans la tranche des 10-20 ans, comme dans la population générale (83 % contre 57 % chez les femmes) ; on peut également noter un petit pic chez la femme dans les 50-60 ans (40 % contre 25 % chez les hommes), et un chez l'homme dans les 40-50 ans (40 % contre 12,5 % chez la femme).

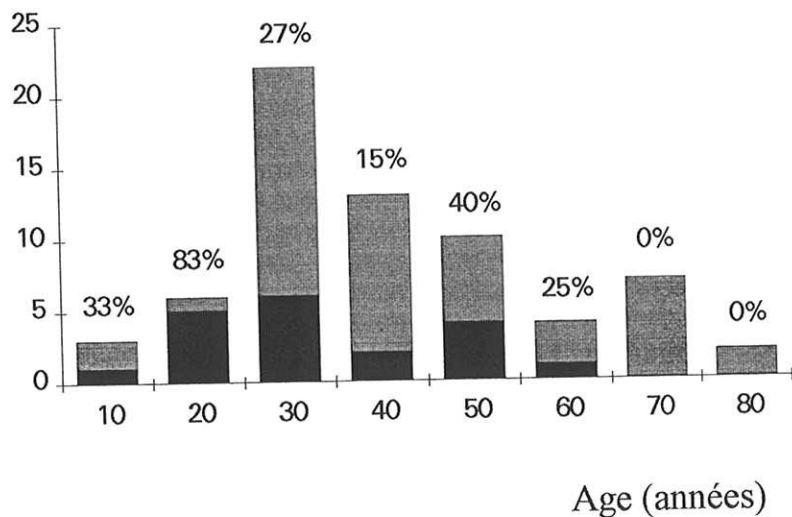
Nbre de Femmes (53)



■ Hypothyroïdies

SCHEMA 3

Nbre d'Hommes (67)



■ Hypothyroïdies

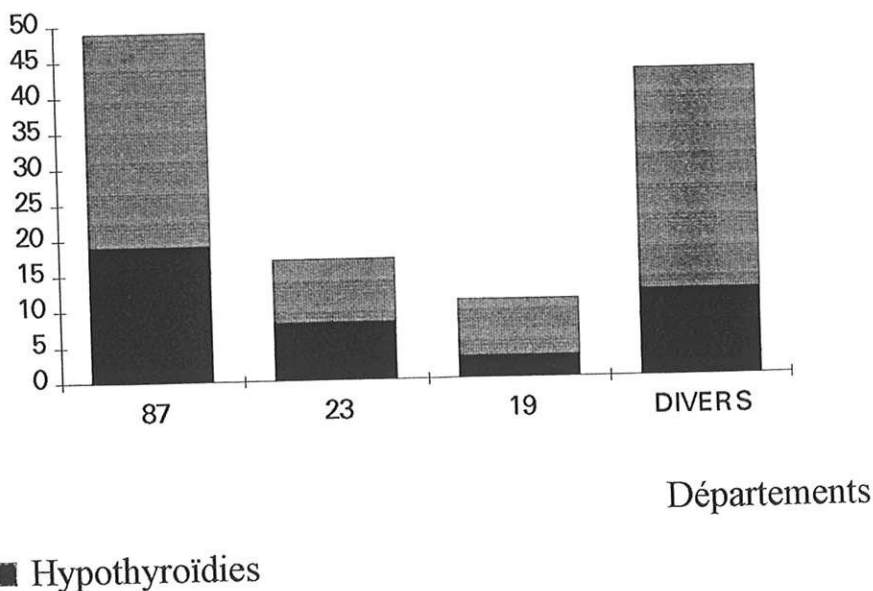
SCHEMA 4

Il semble donc que les femmes aient plus de "chances" de développer une hypothyroïdie que les hommes ; il semble, également, que l'âge (en début de traitement) qui "prédisposerait" au développement de l'hypothyroïdie soit différent dans les deux sexes (hommes plus jeunes que les femmes).

2 - 2 - 3 - LIEU DE NAISSANCE

Sur les 120 malades, 77 sont originaires du Limousin (49 de la Haute-Vienne, 17 de la Creuse, 11 de la Corrèze) et 43 de divers départements ou pays étrangers ; sur les 42 hypothyroïdies, 30 sont originaires du Limousin (soit 71 %) avec 19 de la Haute-Vienne, 8 de la Creuse, 3 de la Corrèze (Schéma 5) ; le taux est de 39 % pour la Haute-Vienne, 47 % pour la Creuse, 27 % pour la Corrèze, 28 % dans les autres départements.

Nbre de Malades (120)



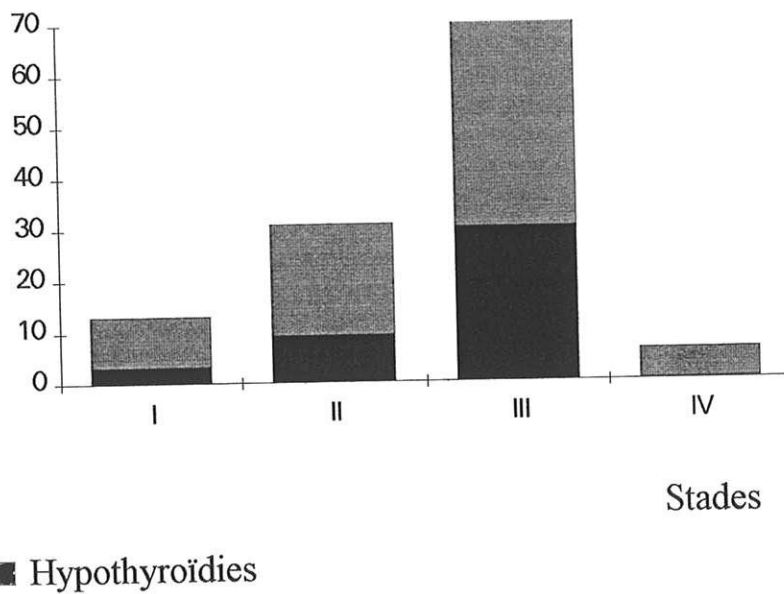
SCHEMA 5

2 - 2 - 4 - LE STADE ET LE TYPE

2 - 2 - 4 - 1 - Le Stade

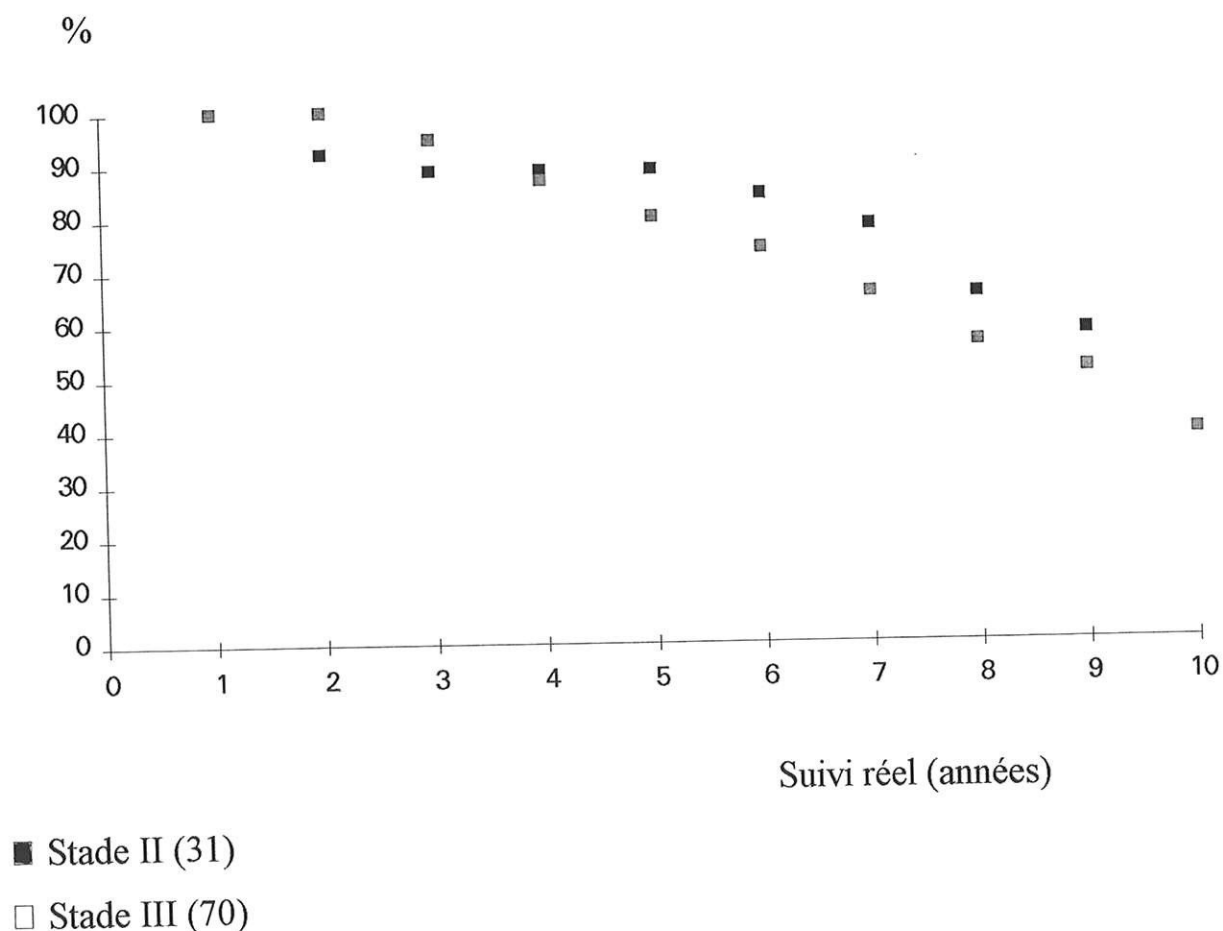
La distribution des malades dans les différents stades est parallèle chez les 120 patients irradiés en sus-diaphragmatique et chez les 42 hypothyroïdiens (Schéma 6), avec cependant, un taux de 42 % pour le Stade III (29 % pour le Stade II, 23 % pour le Stade I, 0 % pour le Stade IV).

Nbre de Malades (120)



SCHEMA 6

Si l'on compare les courbes de probabilité réalisées pour les malades des Stades II et III (Schéma 7), on remarque qu'elles ne sont pas parallèles ; le plus grand écart est retrouvé à 7 ans avec une probabilité de ne pas développer d'hypothyroïdie de 78 % dans le Stade II et de 65,5 % dans le Stade III ; les courbes se croisent à 4 ans, avec, avant 4 ans, une plus grande probabilité de ne pas développer d'hypothyroïdie dans le Stade III, après 4 ans dans le Stade II.



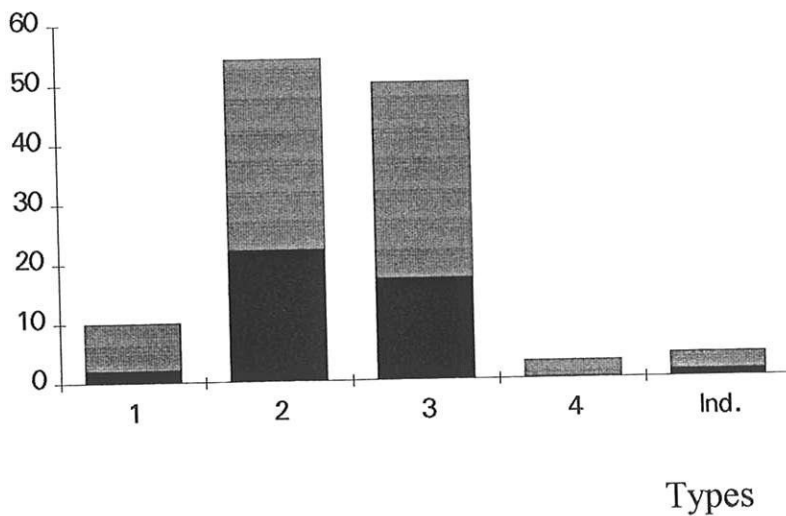
SCHEMA 7

Il paraît cependant difficile d'en tirer des conclusions, l'écart entre les deux courbes étant assez petit, et n'ayant pu analyser le Stade I de la même manière du fait du faible nombre de sujets à ce stade.

2 - 2 - 4 - 2 - Le Type Histologique

La distribution des malades dans les différents types est parallèle dans la population des 120 et dans celle des 42 hypothyroïdiens (Schéma 8) : on retrouve un taux de 20 % dans le Type 1 ; de 40 % dans le Type 2 ; de 34 % dans le Type 3 ; de 0 % dans le Type 4 ; de 25 % dans les Types indéterminés.

Nbre de Malades (120)

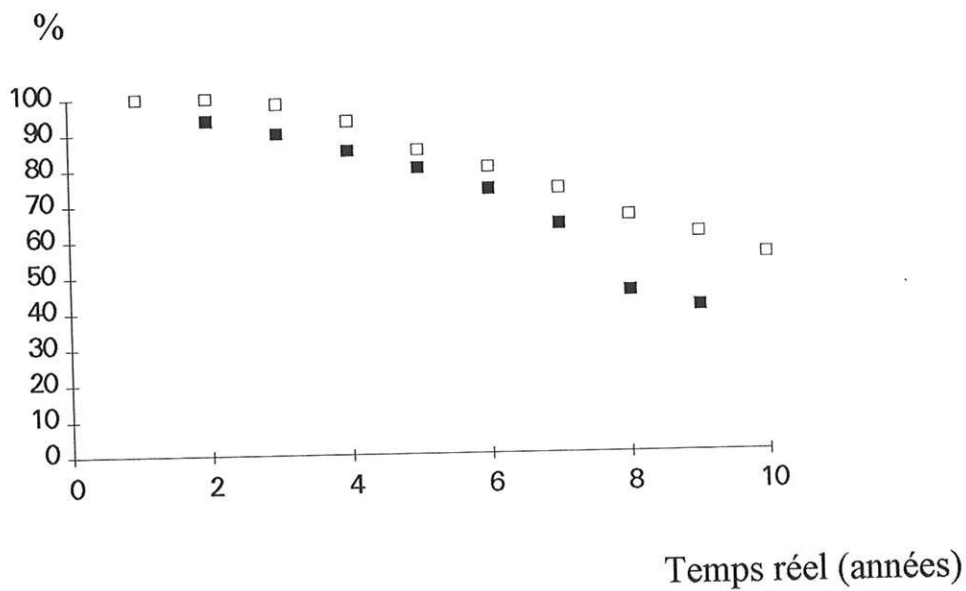


Ind. : Indéterminé

■ Hypothyroïdies

SCHEMA 8

Si l'on compare les courbes de probabilité dans les Types 2 et 3 (Schéma 9), on constate une différence à 9 ans avec une probabilité de ne pas développer d'hypothyroïdie de 40,5 % dans le Type 2 et de 61 % dans le Type 3 ; avant l'écart semble peu significatif.



□ Types 3 (50)

■ Types 2 (54)

SCHEMA 9

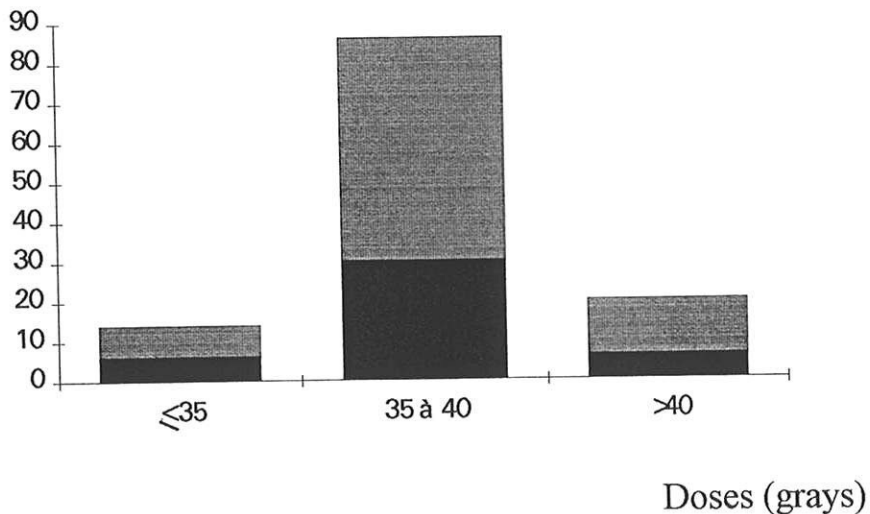
Il est donc là aussi difficile d'en tirer des conclusions, d'autant plus que nous n'avons pas pu analyser le Type 1 du fait d'un nombre restreint de malades.

2 - 2 - 5 - LA DOSE

2 - 2 - 5 - 1 - Répartition des Malades en fonction de la dose

Sur les 120 malades ayant eu une irradiation sus-diaphragmatique, 14 (dont 4 enfants) ont reçu une dose inférieure ou égale à 35 grays, 86 une dose de 35 à 40 grays, 20 une dose supérieure à 40 grays ; on retrouve la même répartition chez les 42 hypothyroïdiens (Schéma 10), avec cependant des taux différents dans chaque groupe : 43 %, 35 %, 30 %.

Nbre de Malades (120)



■ Hypothyroïdies

SCHEMA 10

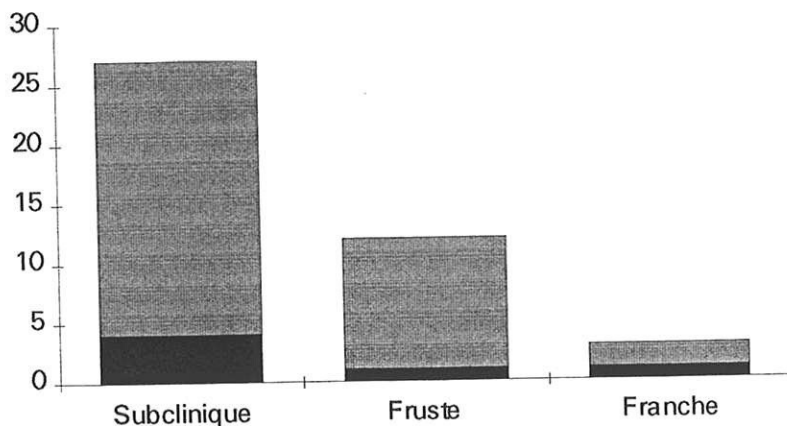
Nous n'avons pas fait de courbes de probabilité, le nombre de malades dans chaque groupe étant trop différent pour que les courbes soient fiables.

Il ne nous est donc pas possible de conclure quant à l'influence de la dose sur le développement d'une hypothyroïdie.

2 - 2 - 5 - 2 - Type d'Hypothyroïdie

Si l'on regarde, pour chaque dose de radiothérapie, les types d'hypothyroïdie, on ne retrouve pas de différence significative (Schémas 11, 12, 13), d'autant plus que le nombre de malades pour chaque dose varie beaucoup.

Nbre de Malades (42)

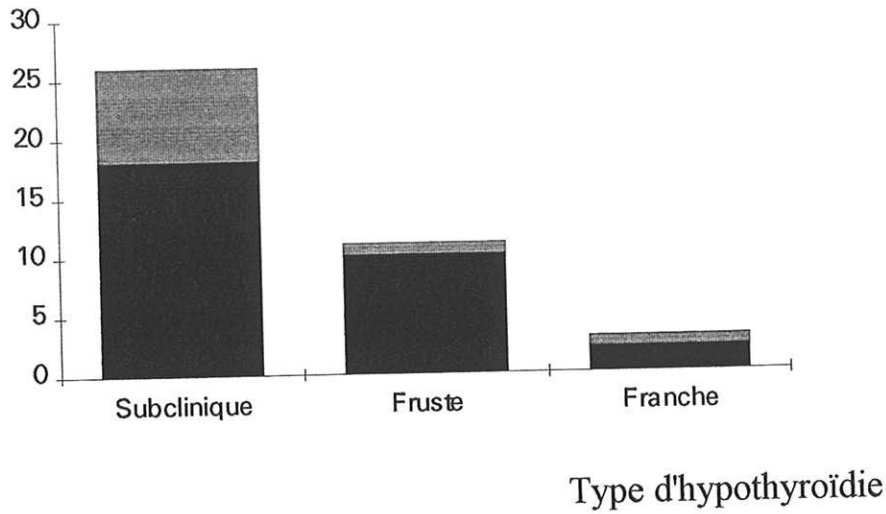


Type d'hypothyroïdie

■ Hypothyroïdie pour dose ≤ 35 grays

SCHEMA 11

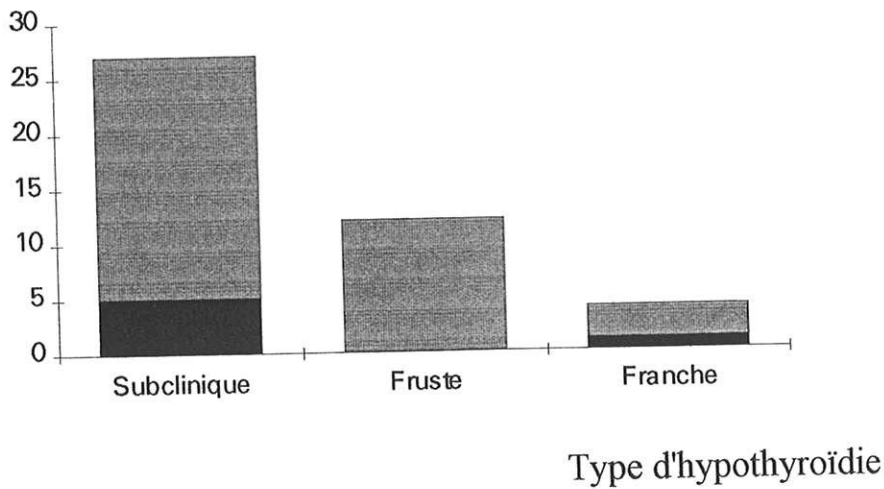
Nbre de Malades (42)



■ Hypothyroïdie pour dose de 35 à 40 grays

SCHEMA 12

Nbre de Malades (42)



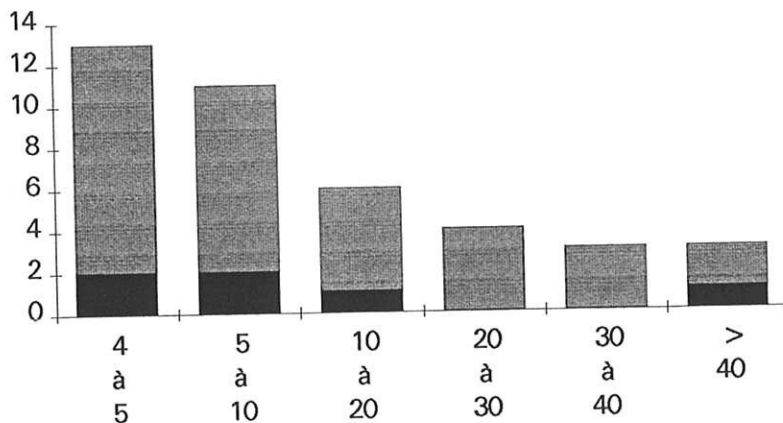
■ Hypothyroïdie pour dose > 40 grays

SCHEMA 13

2 - 2 - 5 - 3 - Valeur de la TSH

Si l'on regarde les différentes valeurs de la TSH pour chaque dose (Schémas 14, 15, 16), il est difficile d'en tirer des conclusions du fait du petit nombre de malades pour les doses extrêmes ; mais il n'apparaît pas de différence significative (pour deux malades sur les 42, la valeur de la TSH n'est pas précisée).

Nbre de Malades (42)

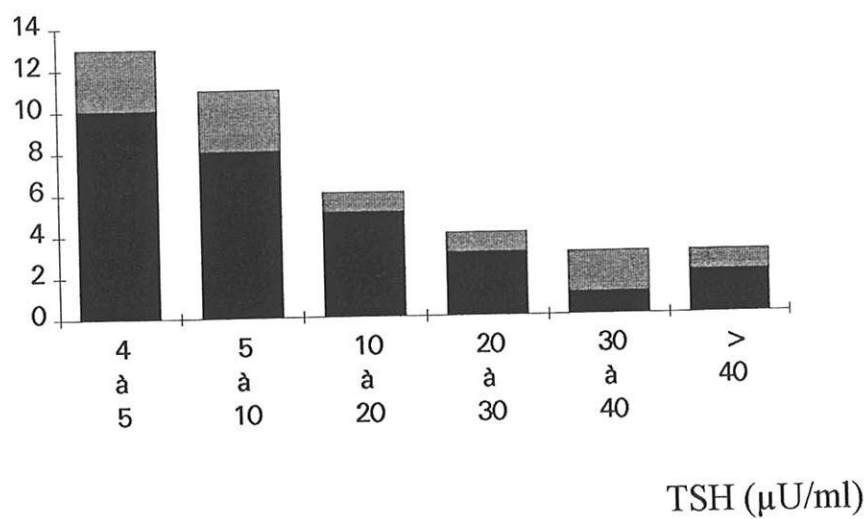


Valeur de TSH (µU/ml)

■ Nbre d'Hypothyroïdies pour dose ≤ 35 grays

SCHEMA 14

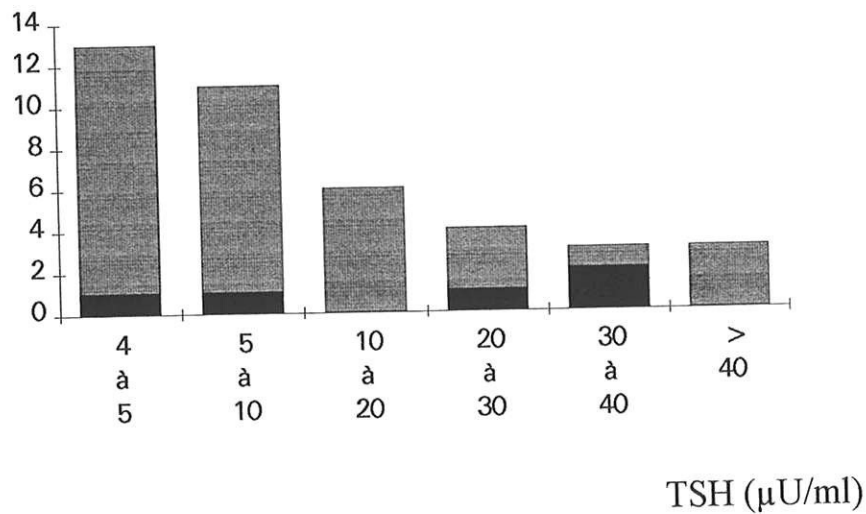
Nbre de Malades (42)



■ Nbre d'Hypothyroïdies pour dose de 35 à 40 grays

SCHEMA 15

Nbre de Malades (42)



■ Nbre d'Hypothyroïdies pour dose > 40 grays

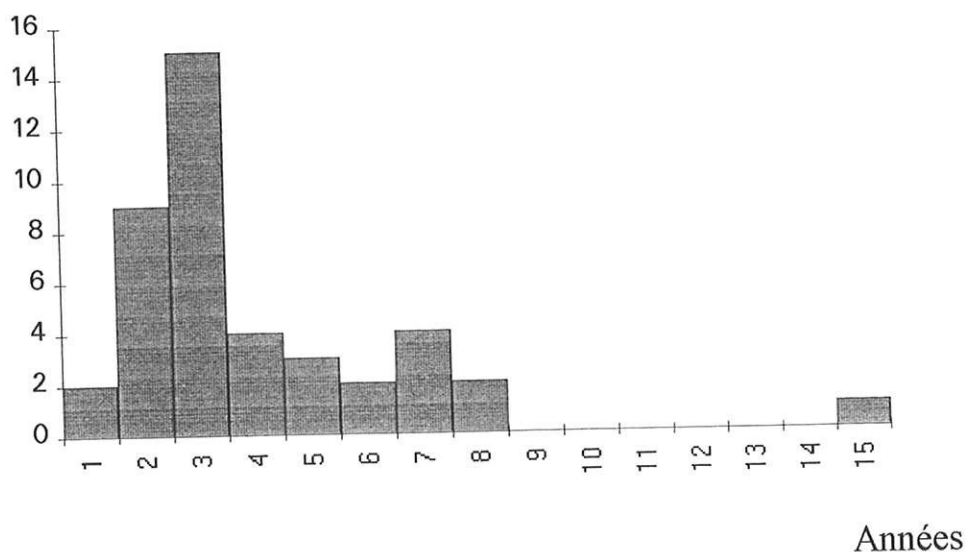
SCHEMA 16

Ainsi, il apparaît difficile de savoir si la dose d'irradiation influence ou non l'apparition d'une hypothyroïdie.

2 - 2 - 6 - DELAI D'APPARITION DE L'HYPOTHYROÏDIE

Si l'on regarde les délais d'apparition des hypothyroïdies, on retrouve un pic de fréquence entre 2 et 3 ans après le début du traitement de 36 % (Schéma 17) ; 26 malades ont déclaré une hypothyroïdie avant 3 ans, soit 62 %, 16 après 3 ans soit 38 % ; dans notre étude, l'hypothyroïdie se déclare donc plus souvent avant 3 ans, mais le recul moyen étant de 7,25 ans (suivi réel moyen de 6,7 ans), on ne peut affirmer que certains sujets ne vont pas développer d'hypothyroïdie à plus long terme et de manière massive, on ne peut donc pas conclure à une fréquence plus grande de l'hypothyroïdie avant 3 ans.

Nbre de Malades (42)

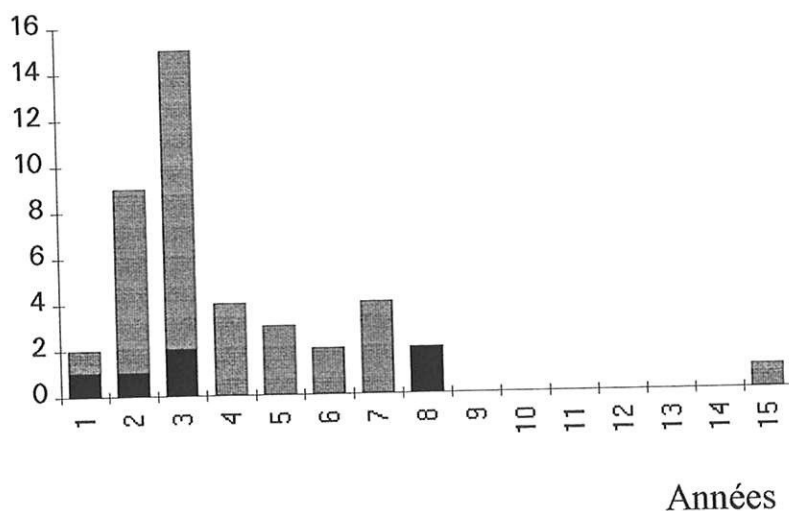


SCHEMA 17

2 - 2 - 6 - 1 - Influence de la Dose

On ne retrouve pas de corrélation entre la dose de radiothérapie et le délai d'apparition de l'hypothyroïdie (Schémas 18, 19, 20), mais il faut toujours tenir compte du faible nombre de malades ayant reçu une radiothérapie de moins de 35 grays ou de plus de 40 grays.

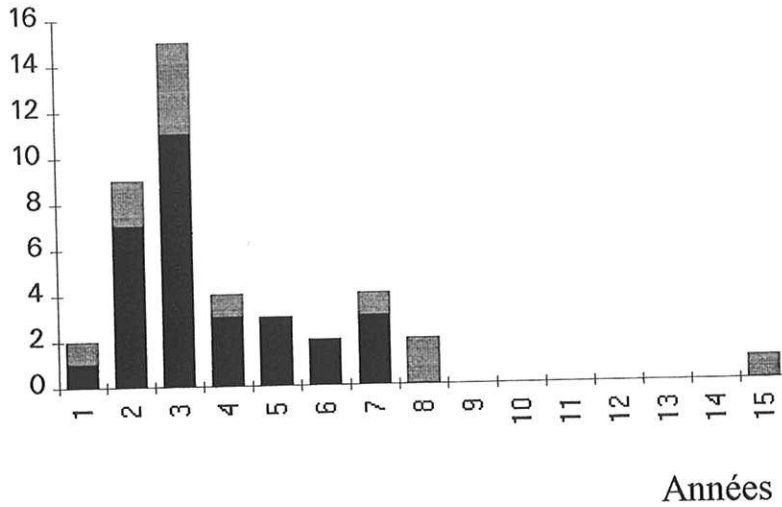
Nbre de Malades (42)



■ Nbre d'Hypothyroïdies pour dose \leq 35 grays

SCHEMA 18

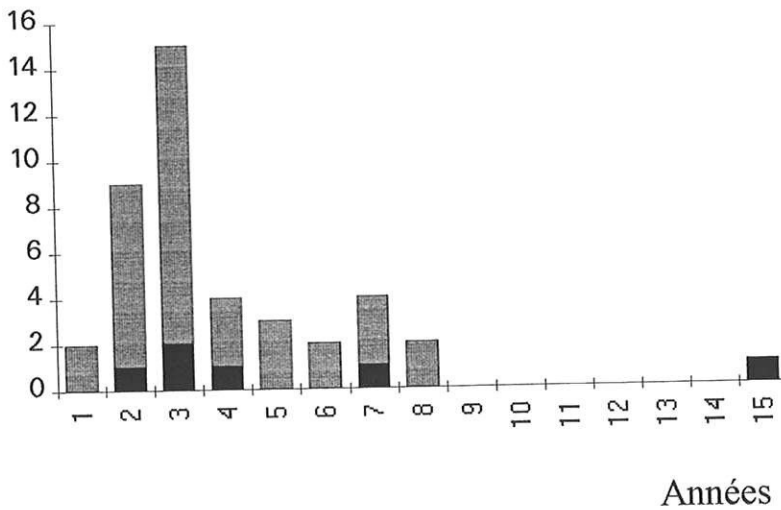
Nbre de Malades (42)



■ Nbre d'Hypothyroïdies pour dose entre 35 et 40 grays

SCHEMA 19

Nbre de Malades (42)

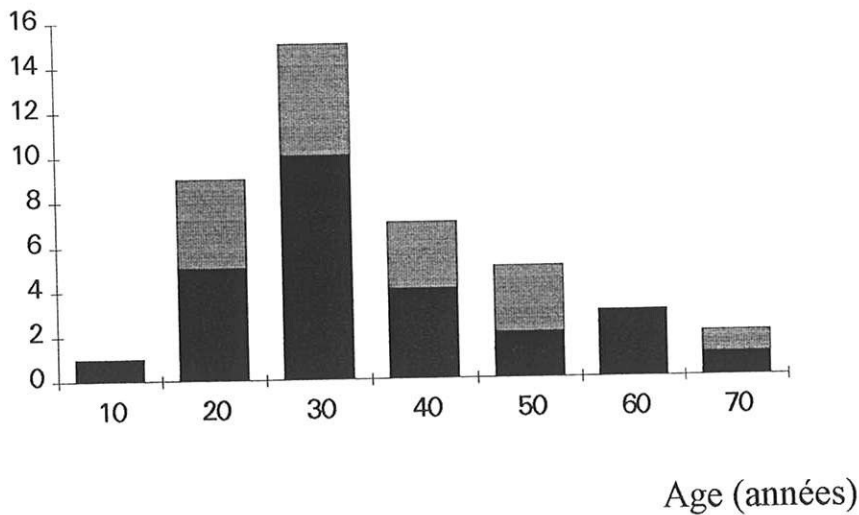


■ Nbre d'Hypothyroïdies pour dose > 40 grays

SCHEMA 20

Si l'on regarde la répartition des malades dans les tranches d'âge pour les hypothyroïdies déclarées avant 3 ans et après 3 ans (Schémas 22, 23), on constate qu'elle suit la répartition générale et qu'avant 3 ans, on retrouve un pic de fréquence pour les 20-30 ans et les 50-60 ans, qu'après 3 ans le pic se situe dans les 40-50 ans. Ceci correspond au pic de fréquence des hypothyroïdies par tranches d'âge pour chaque sexe. L'âge ne semble donc pas influencer le délai d'apparition de l'hypothyroïdie.

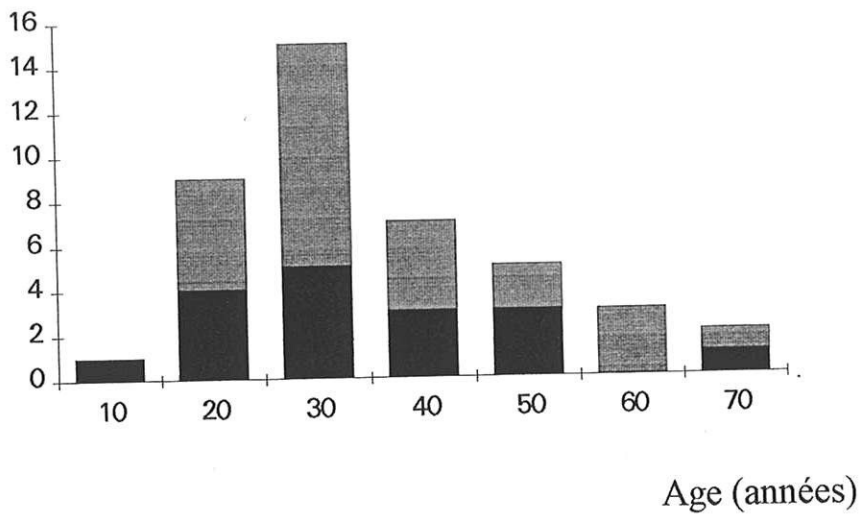
Nbre de Malades (42)



■ Nbre d'Hypothyroïdies survenues avant 3 ans

SCHEMA 22

Nbre de Malades (42)

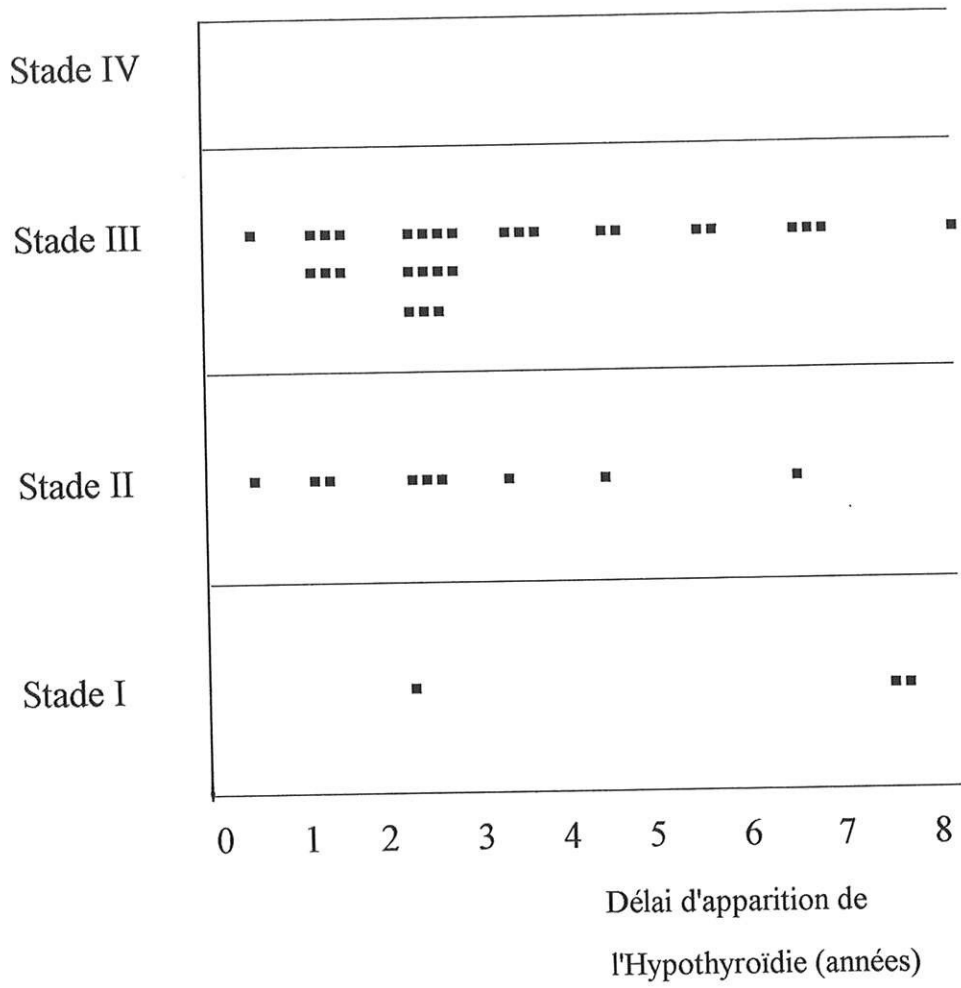


■ Nbre d'Hypothyroïdies survenues après 3 ans

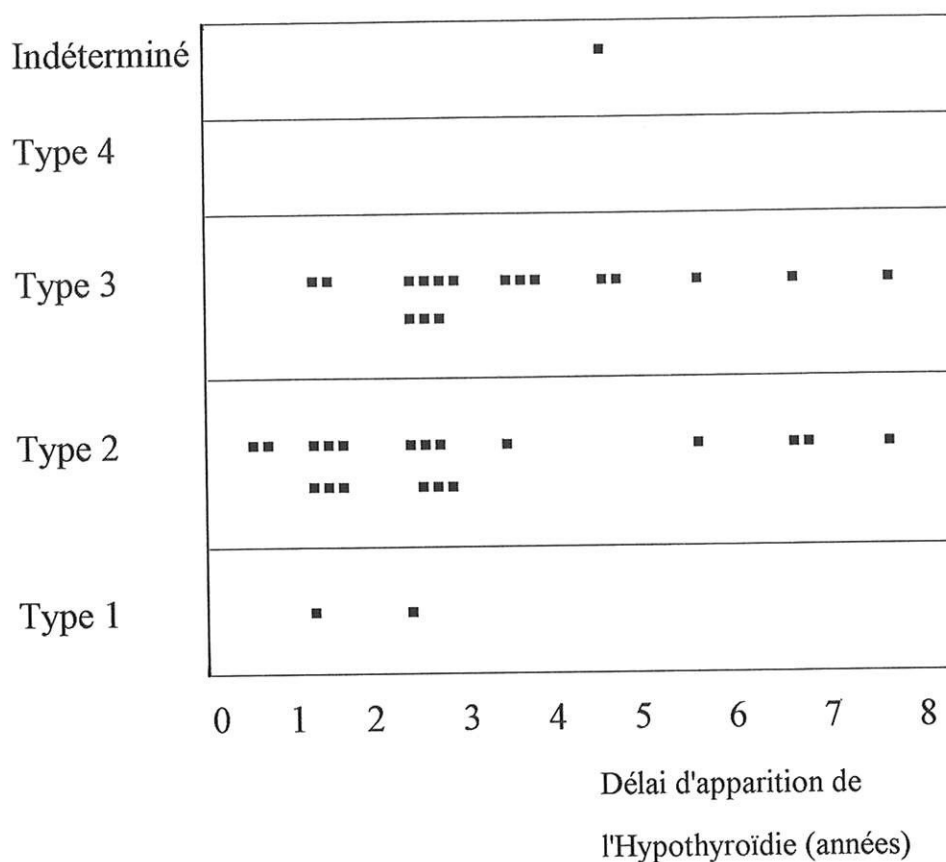
SCHEMA 23

2 - 2 - 6 - 3 - Influence du Stade et du Type de Hodgkin

Il n'apparaît pas de corrélation entre le stade et le délai d'apparition de l'hypothyroïdie (Stade III plus fréquent dans tous les cas), ni entre le type et le délai (Schémas 24, 25).



SCHEMA 24



SCHEMA 25

2 - 2 - 7 - LA CHIMIOOTHERAPIE

Les 120 ayant tous reçu une chimiothérapie, il est impossible d'analyser ce facteur d'influence éventuel.

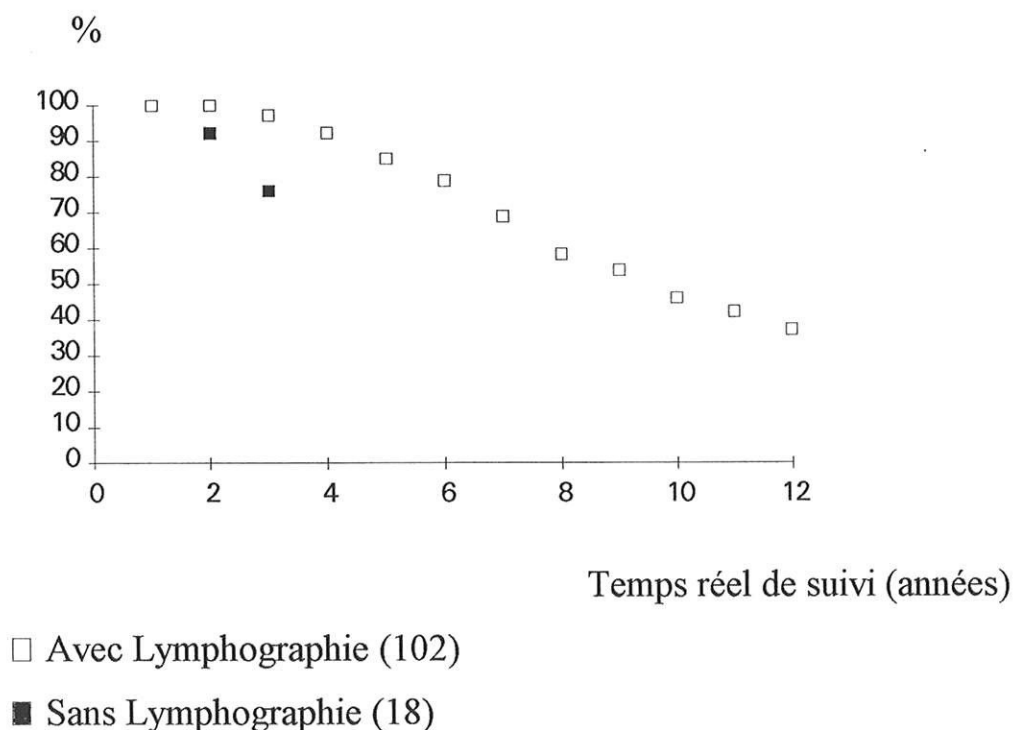
2 - 2 - 8 - LA LYMPHOGRAPHIE

2 - 2 - 8 - 1 - Courbes de Probabilité

Sur les 120 malades, 18 n'ont pas eu de lymphographie ; sur les 42 hypothyroïdiens, 5 n'ont pas eu de lymphographie ; ce qui

nous donne un taux légèrement supérieur dans le groupe avec lympho-graphie : 35 % contre 28 %.

Cependant, si l'on regarde la probabilité de ne pas développer d'hypothyroïdie dans chaque groupe (Schéma 26), on note curieusement qu'elle est plus faible dans le groupe de sujets n'ayant pas eu de lymphographie ; mais la population de ce groupe étant 6 fois moins importante que celle avec lymphographie, il apparaît difficile d'en tirer des conclusions.



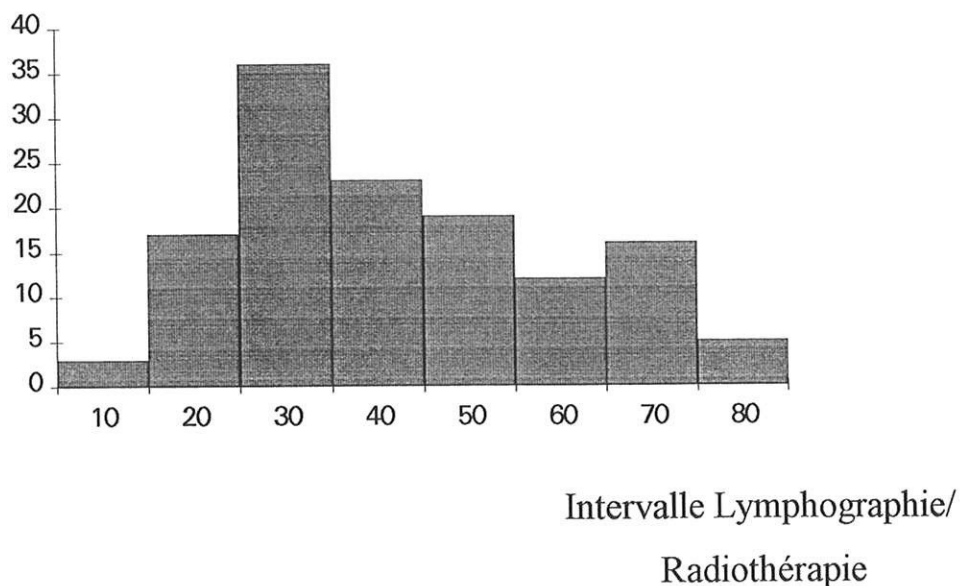
SCHEMA 26

2 - 2 - 8 - 2 - Intervalle Lymphographie/ Radiothérapie

L'intervalle le plus fréquent est de 5 mois (Schéma 27).

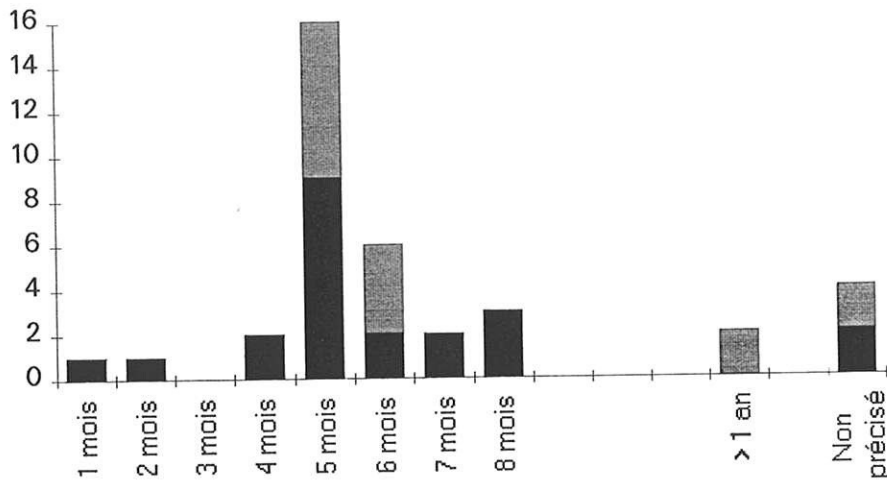
Il ne semble pas exister de corrélation entre l'intervalle lymphographie/radiothérapie et le délai d'apparition de l'hypothyroïdie (Schémas 28, 29) ; on peut souligner que les lymphographies réalisées avant 5 mois correspondent toutes à un délai d'apparition de moins de 3 ans, que celles réalisées à 1 an et plus correspondent à un délai d'apparition de plus de 3 ans, mais que celles réalisées à 7 et 8 mois correspondent à un délai de moins de 3 ans, alors que la majorité de celles réalisées à 6 mois correspondent à un délai de plus de 3 ans ; quant à celles réalisées à 5 mois, elles sont à peu près également réparties dans les deux groupes.

Nbre de Malades (37)



SCHEMA 27

Nbre de Malades (37)

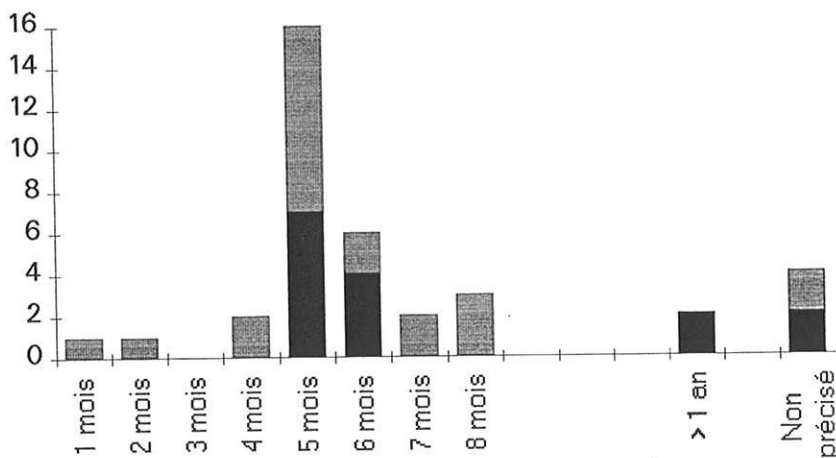


Intervalle Lymphographie/Radiothérapie

■ Hypothyroidismes survenues avant 3 ans

SCHEMA 28

Nbre de Malades (37)



Intervalle Lymphographie/Radiothérapie

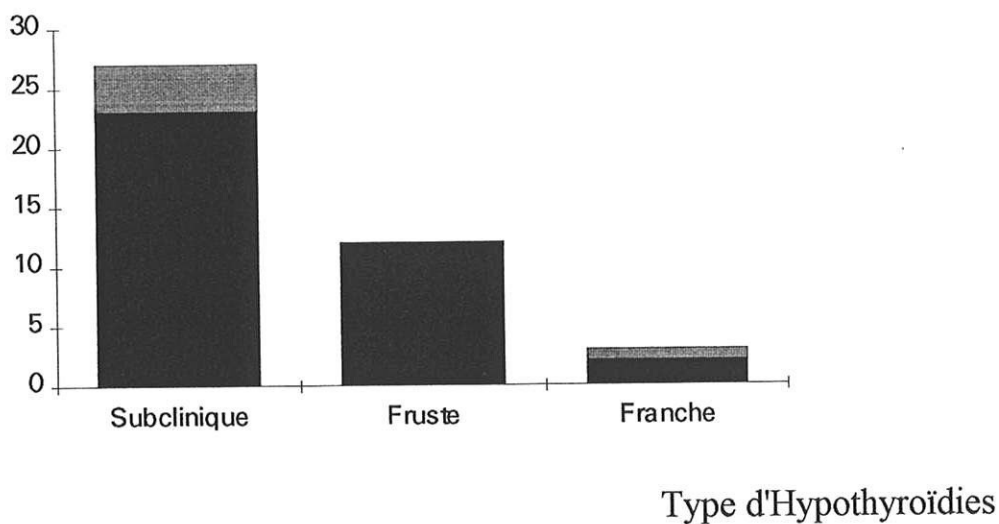
■ Hypothyroidismes survenues après 3 ans

SCHEMA 29

2 - 2 - 8 - 3 - Type d'Hypothyroïdie

Il est difficile de déterminer si la lymphographie agit sur le type d'hypothyroïdie et son intensité, étant donné le petit nombre d'hypothyroïdiens n'ayant pas eu de lymphographie (Schémas 30, 31).

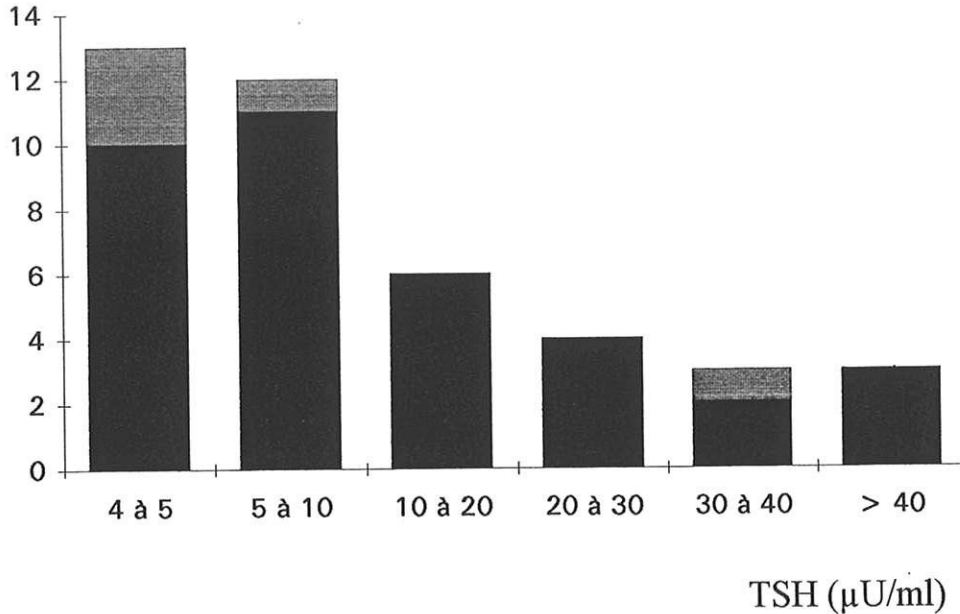
Nbre de Malades (42)



■ Nbre d'Hypothyroïdies chez les sujets ayant eu une lymphographie

SCHEMA 30

Nbre de Malades (42)



■ Nbre d'Hypothyroïdies chez les sujets ayant eu une Lymphographie

SCHEMA 31

2 - 2 - 9 - ROLE DES ANTECEDENTS

Sur les 120 malades, 7 ont des antécédents de problèmes thyroïdiens ; sur ces 7 malades, 5 ont fait une hypothyroïdie : soit 71 % des malades avec antécédents, contre 33 % d'hypothyroïdies chez nos malades sans antécédents. Il semble donc que ces patients soient plus susceptibles que les autres de développer une hypothyroïdie, mais on ne peut rien affirmer du fait de leur trop petit nombre.

On retrouve comme antécédents, deux thyroïdites avec une hypothyroïdie temporaire et substituée, un goitre euthyroïdien et un hyperthyroïdien traité par iode radioactif, un nodule froid ayant nécessité une lobectomie droite.

Ces 5 malades représentant 12 % de nos hypothyroïdies, il y a 4 femmes pour un homme : l'âge s'étend de 19 à 46 ans ; il y a 4 Stades III et 1 Stade II, 4 Types 2 et 1 Type 3 ; quatre ont reçu 40 grays de radiothérapie sus-diaphragmatique, un 22 grays ; tous ont eu une lymphographie ; pour les quatre femmes, l'hypothyroïdie est apparue avant 3 ans, après 3 ans, pour l'homme.

Nous avons donc à peu près les mêmes résultats que dans notre population générale (influence du sexe).

2 - 3 - EVOLUTION

Sur nos 42 hypothyroïdies, 25 ont reçu une substitution thyroïdienne (soit 60 %).

Sur ces 25 sujets traités, deux n'étaient pas encore stabilisés à la date de leurs dernières nouvelles, deux ont arrêté leur traitement substitutif et ont vu leur TSH s'élever à nouveau, un est décédé de l'évolution de sa maladie de Hodgkin. Les autres n'ont pas développé de nouveaux problèmes thyroïdiens.

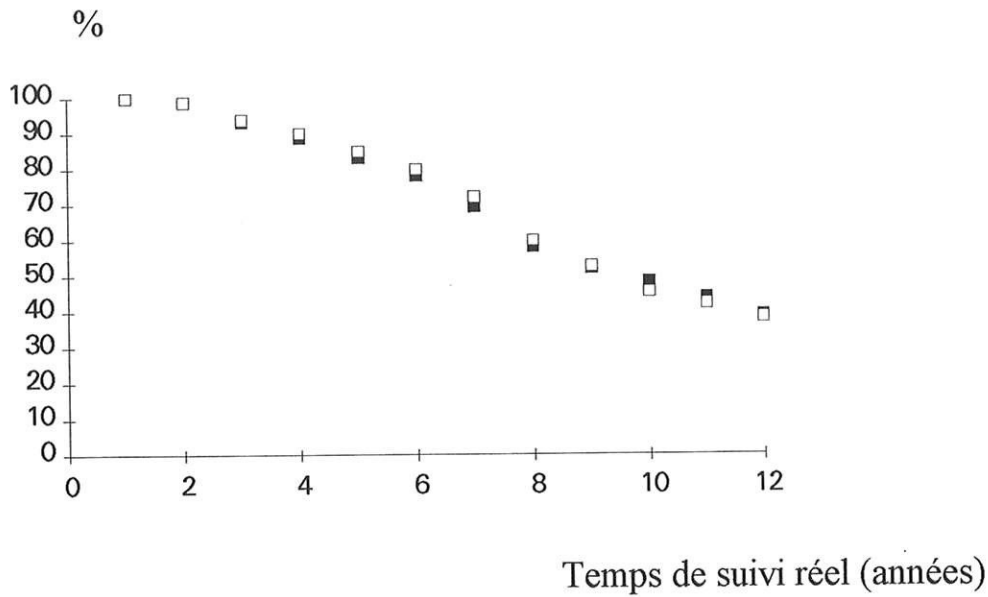
Sur les 17 sujets non traités (soit 40 %), toutes les hypothyroïdies retrouvées sont subcliniques ; quatre se sont aggravées

(soit 9,5 % des 42) avec apparition d'une hypothyroïdie franche qui va être substituée, les trois autres restant subcliniques ; cinq ont spontanément disparues (soit 12 % des 42) ; six sont restées stables (soit 14 % des 42) ; deux sont décédés (maladies intercurrentes).

2 - 4 - HYPOTHYROÏDIE SANS RADIOTHERAPIE SUS-DIAPHRAGMATIQUE

Nous n'avons qu'un cas d'hypothyroïdie sans radiothérapie sus-diaphragmatique, ce qui ne représente que 9 % des 11 malades dans ce cas ; il s'agit d'un homme de 34 ans, avec un Hodgkin de Stade III, Type 2 (les plus fréquemment retrouvés, chez les autres hypothyroïdiens) ; il a eu une lymphographie, de la chimiothérapie ; son hypothyroïdie est apparue moins de 3 ans après le début de son traitement (intervalle le plus fréquent chez les autres hypothyroïdiens), de type subclinique, avec une TSH à 5,2 μ U/ml et d'évolution stable ; il n'a pas d'antécédents thyroïdiens.

Si l'on compare la probabilité de développer une hypothyroïdie chez les 120 malades irradiés en sus-diaphragmatique et chez les 131 malades de notre étude (Schéma 32), on constate qu'il n'y a pas de différence ; mais le nombre de malades sans irradiation diaphragmatique est trop faible pour modifier la courbe des 131 et pour permettre de faire sa propre courbe ; il est donc peu aisé d'en tirer des conclusions.



- 131 Malades
- 120 Malades

SCHEMA 32

On peut également noter que, sur les 11 malades sans irradiation sus-diaphragmatique, un a des antécédents thyroïdiens et n'a pas déclaré d'hypothyroïdie.

2 - 5 - MALADES PERDUS DE VUE

Sur les 20 malades perdus de vue, deux ont développé une hypothyroïdie subclinique pendant le temps où ils ont été suivis.

Il s'agit d'un jeune homme de 17 ans et d'une jeune femme de 21 ans ; tous les deux ont eu une radiothérapie sus-diaphragmatique à la dose de 40 grays ; ils ont reçu une chimiothérapie de Type MOPP/ABVD ; ils ont eu une lymphographie 5 et 6 mois avant leur radiothérapie ; leur hypothyroïdie est apparue 5 ans 1/2 et 7 ans après le début de leur traitement ; ils ont tous les deux été mis sous traitement substitutif ; l'évolution de cette hypothyroïdie n'est pas connue, les malades ayant été perdus de vue.

3 - AUTRES MANIFESTATIONS THYROÏDIENNES

3 - 1 - HYPOTHYROÏDIE SUIVIE D'HYPER- THYROÏDIE

Sur les 131 malades de notre population générale, nous avons retrouvé une hypothyroïdie suivie d'une hyperthyroïdie, soit un taux de 0,76 %.

3 - 1 - 1 - DOSSIER N° 129 (03326)

Il s'agit d'une patiente née le 09/12/1956 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Bb, de Type 3, diagnostiqué en mai 1981 (biopsie : cervicale gauche).

Une lymphographie a été réalisée en mai 1981.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- De mai 1981 au 06/08/1981 : trois cures de chimiothérapie de Type MOPP ; arrêt du fait de leucopénie ,
- Du 09/12/1981 au 11/01/1982, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 36 grays en 17 séances et 34 jours.

En juin 1982, une splénectomie est effectuée.

En janvier 1982, la malade est en hypothyroïdie subclinique ; en octobre 1982, le taux de TSH est à 12 μ U/ml ; la malade est substituée en fin d'année avec 5 cg d'extrait thyroïdien.

En janvier 1988, le traitement est arrêté car apparaît une maladie de Basedow, avec un effondrement du taux de TSH, une élévation de la T 3 (triiodothyronine), des anticorps antirécepteurs TSH positif (184) ; en septembre 1989, la patiente présente de plus une ophtalmopathie ; en octobre 1989, la malade est mise sous Néomercazole[®], puis on y associe, à partir de novembre 1989 du Levothyrox[®].

En septembre 1992, la malade est toujours hyperthyroïdienne avec un taux de TSH à 0,04 μ U/ml et des anticorps antirécepteurs à la TSH à 171 μ U/ml (ce taux avait baissé à 90) ; en décembre 1993, ce taux est à 36.

3 - 1 - 2 - ANALYSE DE CE CAS

Il n'est pas possible de tirer des conclusions de ce cas unique. Il fait partie des 120 malades ayant subi une irradiation sus-diaphragmatique (taux de 0,83 %). Si on le compare aux 42 hypothyroïdies, on peut dire qu'il présente différents critères qui semblent

favoriser l'apparition d'une hypothyroïdie (dans notre étude) : le sexe féminin, l'âge (20-30 ans est la tranche d'âge la plus fréquemment retrouvée chez la femme) ; le délai d'apparition est de moins de 3 ans (ce qui est le plus fréquemment retrouvé, toujours chez la femme).

L'hyperthyroïdie apparaît 6 ans après l'hypothyroïdie, et après un peu plus de 5 ans de traitement par hormonothérapie thyroïdienne ; la malade n'a aucun antécédent thyroïdien connu.

3 - 2 - HYPERTHYROÏDIÉS

Nous avons trouvé deux cas d'hyperthyroïdie sur les 131 malades (2/120), soit un taux de 1,5 % (1,7 %).

3 - 2 - 1 - DOSSIER N° 65 (130159)

Il s'agit d'une patiente née le 20/02/1944 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Aa, de Type 2, diagnostiqué le 24/04/1991 (biopsie : cervicale gauche).

Une lymphographie a été réalisée en mai 1991.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 30/05/1991 au 19/09/1991 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 29/10/1991 au 29/11/1991, radiothérapie sus-diaphragmatique (mantelet sans médiastin), avec 40 grays en 20 séances et 31 jours.

En avril 1992 apparaît une élévation du taux de T4 à 39 µg/100 ml et une diminution du taux de TSH à 0,03 µU/ml ; ceci est transitoire et, en juillet 1992, tout est redevenu normal.

3 - 2 - 2 - DOSSIER N° 101 (130224)

Il s'agit d'une patiente née le 17/02/1966 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Bb, de Type 2, diagnostiqué en mars 1991 (biopsie : sus-claviculaire gauche).

Une lymphographie a été réalisée en avril 1991.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 11/04/1991 à septembre 1991 : six cures de chimiothérapie de Type ABVPP (adryamicine, bléomycine, velbé, eldisine, natulan),
- Du 30/10/1991 au 25/11/1991, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 30 grays en 17 séances et 27 jours ; surdosage de 35 grays en 20 séances et 31 jours au niveau des creux sus-claviculaires et du médiastin moyen et supérieur (jusqu'au 29/11/1991),
- Du 27/12/1991 au 27/01/1992, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 35 grays en 20 séances et 32 jours.

En mai 1992 apparaît une hyperthyroïdie avec asthénie, amaigrissement, palpitations, diminution du taux de TSH à 0,03 µU/ml et élévation du taux de T 4 à 39 µg/100 ml ; la patiente a alors une scintigraphie thyroïdienne qui est interprétable et une échographie qui montre un lobe thyroïdien droit augmenté de volume mais homogène et un lobe gauche de taille normale mais avec un petit nodule isoéchogène ; elle est alors mise sous propylthiouracile.

3 - 2 - 3 - COMPARAISON DES DEUX CAS

Ce sont deux patientes de sexe féminin, d'âge différent au début du traitement (25 et 47 ans), sans antécédents thyroïdiens ; le stade et le type sont les mêmes ; elles ont toutes les deux eu une lymphographie, de la chimiothérapie (mais protocole différent) ; l'une a reçu une radiothérapie sous-diaphragmatique et pas l'autre ; les doses au niveau du mantelet sont différentes (40 et 30 grays) ; les hyperthyroïdies sont apparues à 11 et 13 mois du début du traitement, et l'une a été transitoire.

C'est la patiente la plus jeune et qui a reçu la plus petite dose de radiation au niveau du mantelet qui a développé une hyperthyroïdie franche, nécessitant un traitement.

On ne peut rien conclure de cette analyse, le nombre de malades étant insuffisant.

3 - 3 - ANOMALIES THYROÏDIENNES PALPABLES

On retrouve trois anomalies thyroïdiennes palpables sur les 131 malades (1/120), soit un taux de 2,3 % (0,83 %).

3 - 3 - 1 - DOSSIER N° 8 (053021)

Il s'agit d'une patiente née le 22/10/1943 dans les Vosges, présentant un Hodgkin de Stade IV ovarien Bb, de Type 4, diagnostiqué le 26/02/1986 (biopsie : ovaire droit et ganglion iliaque externe droit).

Une lymphographie a été réalisée.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 13/03/1986 au 04/07/1986 : quatre cures de chimiothérapie de Type ABVD,
- Du 04/08/1986 au 09/09/1986, radiothérapie

sous-diaphragmatique avec 40 grays en 22 séances et 36 jours.

En octobre 1991, on découvre chez cette malade une hypothyroïdie avec kyste thyroïdien et elle est mise sous Levothyrox® 50 µg. Son état se stabilise.

3 - 3 - 2 - DOSSIER N° 48 (38030)

Il s'agit d'une patiente née le 10/03/1940 en Haute-Vienne, présentant un Hodgkin de Stade III Ab, de Type 3, diagnostiqué en août 1984 (biopsie : opacité médiastinale antérieure, par médiastinoscopie).

Une lymphographie a été réalisée en août 1984.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 10/09/1984 au 14/01/1985 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et d'ABVD,
- Du 11/02/1985 au 14/03/1985, radiothérapie sus-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 40 jours,
- Du 23/04/1985 au 24/05/1985, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 17 séances et 32 jours.

En octobre 1989 on découvre un nodule thyroïdien avec une hypothyroïdie (TSH à 150 μ U/ml) ; la patiente est substituée par du Lévothyrox[®]100, début 1990, et subit une thyroïdectomie totale en septembre 1990 (nodule froid).

Il faut noter en août 1994, l'apparition d'un cancer du sein.

3 - 3 - 3 - DOSSIER N° 102 (45080)

Il s'agit d'une patiente née le 05/08/1925 en Indre, présentant un Hodgkin de Stade II Ab, de Type 2, diagnostiqué en août 1985 (biopsie : creux inguinal gauche).

Une lymphographie a été réalisée en septembre 1985.

Le traitement s'est déroulé ainsi :

- Du 10/09/1985 au 17/01/1986 : deux cures de chimiothérapie de Type MOPP et deux d'ABVD,
- Du 01/04/1986 au 09/05/1986, radiothérapie sous-diaphragmatique avec 40 grays en 20 séances et 30 jours au niveau des ganglions inguinaux (appareil 10 MeV), 40 grays en 20 séances et 30 jours au niveau des chaînes iliaque externe droite, lomboaortique, et du hile splénique, 45 grays en 23 séances et 37 jours au niveau iliaque et rétrocrural gauche.

En octobre 1991 apparaît un goitre multihétéronodulaire toxique, avec une hyperthyroïdie (TSH à 0,05 μ U/ml et T 4 à 21 μ g/100 ml) ; la patiente subit alors une thyroïdectomie subtotale et est mise sous Levothyrox[®] 100. Il faut noter que cette malade était porteuse d'un goitre ancien euthyroïdien.

3 - 3 - 4 - COMPARAISON DES DOSSIERS

Il s'agit de trois femmes, de plus de 40 ans (43, 44, 60) au début du traitement, présentant des Hodgkin de stades et types

différents ; une sur trois possède des antécédents thyroïdiens ; une seule a reçu de la radiothérapie sus-diaphragmatique (celle qui a développé le nodule froid) ; les délais d'apparition de leurs pathologies thyroïdiennes sont de 5 ans pour deux d'entre elles, de 6 ans pour la troisième (celle au goitre).

Il semble difficile de tirer des conclusions de seulement trois cas ; on peut simplement remarquer que ces anomalies palpables de la thyroïde semblent survenir chez des malades plus âgées que pour les hypothyroïdies, et que le délai d'apparition paraît plus long.

4 - CANCERS SECONDAIRES

Nous avons remarqué chez nos 131 malades, 9 cancers secondaires (soit 6,9 %), apparus chez 3 femmes et 6 hommes :

- 3 leucémies aiguës (1 femme pour 2 hommes) 1 an, 7 ans, et 8 ans après le début du traitement, traitement différent pour les trois (mais tous ont eu une chimiothérapie) ; tous sont décédés de cette leucémie.
- 1 lymphome B de faible malignité, chez un homme, 5 ans après le début du traitement (chimiothérapie et radiothérapie sus-diaphragmatique).
- 2 cancers du poumon, chez deux hommes :
l'un 6 ans après le début de son traitement

(chimiothérapie et radiothérapie sus-diaphragmatique) ; l'autre 1 an après (chimiothérapie, radiothérapie sous-diaphragmatique, splénectomie), avec un cancer de la base de la langue à 7 ans et un cancer du poumon gauche à 8 ans (il s'agissait du poumon droit, la première fois) ; les deux sont décédés.

- 1 cancer du sein chez une femme, 10 ans après le début de son traitement (chimiothérapie et irradiation lymphoïde totale).
- 1 astrocytome du vermis Stade III chez une femme, 1 an 1/2 après le début de son traitement (chimiothérapie et irradiation lymphoïde totale) ; elle est décédée.
- 1 cancer du testicule chez un homme, 20 ans après le début de son traitement (chimiothérapie seule).

Aucun cancer thyroïdien n'a été retrouvé.

CHAPITRE IV :
DISCUSSION

1 - CRITIQUE ET COMPARAISON DE NOS RESULTATS AUX DONNEES DE LA LITTERATURE

1 - 1 - HYPOTHYROÏDIES

Les premiers cas d'hypothyroïdie après irradiation cervicale ont été décrits en 1961 par FELIX pour des cancers du larynx et en 1965 par MARKSON (40) qui a étudié 5 cas de cancers et lymphomes. Depuis, de nombreuses études ont été faites.

1 - 1 - 1 - LA FREQUENCE

Le taux d'hypothyroïdie, dans la littérature, varie de 20 à 91 % (11, 20, 21, 24, 33, 45, 46, 51, 54, 58, 60, 61) ; dans notre cas, elle est de 35 %. Il faut noter aussi que le plus souvent, il s'agit d'une hypothyroïdie subclinique (65 % de nos hypothyroïdies), comme chez la plupart des auteurs (Tableau 1):

Auteurs	Fréquence %	Nombre de patients	Nombre d'hypothyroïdies subcliniques	Intervalle après radiothérapie	Tests biologiques	Maladies
CONSTINE 1984 (11)	63	75/119	?	3 mois à 16 ans	T3 - T4 - TSH	Hodgkin (enfants)
FUKS 1976 (20)	64	150/235	69 % (103/150)	6 mois à 14 ans	T4 - TSH	Hodgkin
GLATSTEIN 1971 (21)	44	72/162	100%	1 à 5 ans	TSH	Hodgkin
HANCOCK 1991 (24)	30,5	512/1677	60% (304/512)	2 mois à 23 ans	T4 - TSH	Hodgkin
KIM 1980 (33)	33	23/70	56% (13/23)	4 mois à 12 ans	T3 - T4 - TSH	Lymphomes
NELSON 1978 (46)	20	10/50	10% (1/10)	2 à 16 ans	T3 - T4 - TSH	Hodgkin
PRAGER 1972 (51)	22	5/23	?	5 à 12 mois	T4	Hodgkin
SCHIMPF 1980 (54)	66	112/169	62% (69/112)	1 à 6 ans	T4 - TSH	Hodgkin
SHALET 1977 (58)	91	29/32	83% (24/29)	7 mois à 33 ans	T3 - T4 - TSH - TRH	Hodgkin (enfants)
SMITH 1981 (60)	69	44/64	91% (40/44)	?	T3 - T4 - TSH	Hodgkin
TAMURA 1981 (61)	50	37/74	84% (31/37)	jusqu'à 12 ans	T4 - TSH	Lymphomes

Tous nos malades n'ont pas eu de bilan thyroïdien avant le début de leur traitement (seulement 25 malades sur 131 ont eu un bilan thyroïdien avant traitement).

1 - 1 - 2 - L'AGE AU DEBUT DU TRAITEMENT

Nous avons retrouvé une influence de l'âge, avec un taux plus grand d'hypothyroïdie pour les malades âgés de moins de 20 ans : 59 % (64 % pour les 0-20 ans), contre 31 % chez les plus de 20 ans.

Deux auteurs retrouvent des résultats comparables :

- GLATSTEIN (21) retrouve un taux d'hypothyroïdie (diagnostiqué sur une élévation de la TSH) de 48 % chez les moins de 20 ans (29 malades sur 60), contre 33 % chez les plus de 20 ans (54/165).
- Pour HANCOCK (24), le taux d'hypothyroïdie augmente jusqu'à l'âge de 20 ans avec un pic entre 15 et 20 ans (39 %), puis décroît ensuite progressivement avec l'âge.

Mais pour d'autres auteurs, plus nombreux, l'âge ne joue aucun rôle (11, 46, 54, 60, 61).

Il faut noter que le risque semble être plus grand chez les enfants (59), et qu'il augmente avec l'âge (24) (plus ils sont âgés, plus

la dose de radiation délivrée est élevée et plus le risque de développer une hypothyroïdie est grand).

1 - 1 - 3 - LE SEXE

Nous avons également retrouvé une fréquence plus grande chez la femme avec 1,6 fois plus d'hypothyroïdie que chez l'homme (45 % d'hypothyroïdie chez la femme, contre 27 % chez l'homme), ce qui correspond aux résultats de HANCOCK (24), qui retrouve un risque 1,6 fois plus grand chez la femme que chez l'homme.

Pour d'autres auteurs (11, 21, 54, 60), le sexe ne joue aucun rôle.

De plus, dans notre étude, l'influence de l'âge ne serait pas la même dans les deux sexes, l'hypothyroïdie se développant chez des femmes ayant débuté leur traitement à un âge plus tardif que les hommes, ce qui ne semble pas avoir été décrit. En effet, entre 10 et 20 ans au début du traitement, les garçons développent plus d'hypothyroïdies que les filles, alors qu'entre 20 et 30 ans, ce sont les filles qui semblent les plus sensibles.

1 - 1 - 4 - STADE ET TYPE

Nous n'avons pas retrouvé de corrélation entre la survenue d'une hypothyroïdie et le stade et le type de la maladie de Hodgkin (bien que le Type 2 semble plus souvent concerné : 22 hypo-

thyroïdies sur 54 malades de ce type, soit un taux de 40 % , ce qui représente 52 % de nos hypothyroïdies), mais l'analyse ne peut être correcte du fait de la répartition très inégale des malades dans les différents stades et types.

SCHIMPF (54) ne retrouve pas d'influence du stade et du type sur la fréquence ou la sévérité de l'hypothyroïdie.

1 - 1 - 5 - LA DOSE

Nous n'avons pas pu conclure quant à l'influence de la dose sur l'apparition d'une hypothyroïdie, la grande majorité des malades ayant reçu des doses de 35 à 40 grays (71 %) ; il semble qu'elle n'agisse ni sur le type, ni sur l'intensité de l'hypothyroïdie.

Pour certains auteurs (11, 21, 24), la dose joue effectivement un rôle :

- CONSTINE (11) retrouve moins d'hypothyroïdie chez les enfants ayant reçu une dose inférieure à 26 grays (4/24 soit 17 %) que chez ceux ayant reçu une dose supérieure à 26 grays (74/95 soit 78 %).
- GLATSTEIN (21) ne retrouve pas d'hypothyroïdie chez ses malades non irradiés et chez ceux ayant reçu une dose de 15 grays par contre, il note que, chez les patients ayant reçu entre 40 et 45 grays, 77/174

(soit 44 %) de ceux irradiés au niveau du cou entier ont développé une hypothyroïdie contre 3/22 (soit 14 %) de ceux irradiés au niveau de l'hémi-cou.

- Pour HANCOCK (24), le risque d'hypothyroïdie est de 2 % chez les malades n'ayant pas reçu de radiothérapie, de 27 % chez les malades ayant reçu une dose entre 7,5 et 30 grays, de 44 % chez ceux ayant reçu des doses supérieures à 30 grays ; cependant, l'influence de la dose n'est pas évidente chez les adultes, étant donné qu'ils ont pour la plupart, reçu une dose de 44 grays ; par contre, il existe un effet-dose chez les enfants, effet-dose analysable, une grande gamme de doses ayant été utilisées chez eux.

1 - 1 - 6 - DELAI D'APPARITION

Le délai d'apparition le plus fréquent de l'hypothyroïdie, dans notre étude, est de moins de 3 ans par rapport au début du traitement (62 % contre 38 % après 3 ans), avec un recul moyen de 7,25 années (suivi réel de 6,7 années).

Cela semble être le cas pour certains auteurs (21, 24, 33, 51).

Pour d'autres (45, 46, 54, 61), le pic de fréquence de l'hypothyroïdie se situe après 3 ans : pour TAMURA (61), plus le délai est long entre la radiothérapie et le dosage de la TSH, plus il est fréquent que cette TSH soit élevée, avec un pic entre 6 et 12 ans.

PEERBOOM (47 b) a dosé la TSH chez 81 patients traités 10 à 18 ans auparavant et a retrouvé 58 % d'anomalies (dont 6 sujets traités avant son étude) ; mais il n'a pas été retrouvé de relation entre la durée du suivi et l'incidence de l'élévation de la TSH, ce qui suggère que le maximum d'anomalies thyroïdiennes étaient apparues avant 10 ans après l'irradiation ; cependant, le petit nombre de patients par année de suivi ne permet pas d'exclure la possibilité d'une augmentation avec le temps.

1 - 1 - 7 - LA CHIMIOThERAPIE

Tous nos malades sauf un ayant reçu de la chimiothérapie, l'influence spécifique de celle-ci n'a pu être analysée.

Pour HANCOCK (24), la chimiothérapie augmenterait le risque d'hypothyroïdie : il retrouve un plus grand risque d'hypothyroïdie quand il existe une association chimiothérapie/radiothérapie que quand il n'y a que de la radiothérapie (49 % contre 40 % à 20 ans) ; il retrouve également un plus grand risque quand la chimiothérapie a lieu avant la radiothérapie que si elle a lieu après, pour une rechute (53 % contre 43 % à 20 ans).

Pour d'autres (11, 46, 60), elle n'aurait pas d'influence sur son apparition.

Pour TAMURA (61), la chimiothérapie favoriserait le développement de nodules thyroïdiens, mais diminuerait le risque d'hypothyroïdie.

1 - 1 - 8 - LA LYMPHOGRAPHIE

Nous avons curieusement retrouvé que les patients n'ayant pas eu de lymphographie avait une probabilité plus faible de ne pas développer d'hypothyroïdie que ceux en ayant eu une, mais les malades dans ce cas étant peu nombreux, ce résultat ne peut être pris en compte ; de plus, l'intervalle entre la lymphographie et la radiothérapie ne semble pas intervenir dans la genèse de l'hypothyroïdie.

Pour certains auteurs (11, 46, 61), la lymphographie ne joue aucun rôle ; pour d'autres (1, 21), elle favoriserait l'apparition de l'hypothyroïdie, permettrait d'expliquer pourquoi les malades hodgkiniens ayant subi une irradiation cervicale sont plus susceptibles que ceux irradiés pour des cancers (et donc à des doses plus importantes) de développer une hypothyroïdie (20), influencerait les formes subcliniques et non les formes franches (58).

Enfin, pour SMITH (60), la lymphographie rendrait la thyroïde vulnérable de manière transitoire et la sévérité de la dysfonction serait inversement proportionnelle à l'intervalle de temps entre lymphographie et radiothérapie.

1 - 1 - 9 - LES ANTECEDENTS

Nous avons retrouvé un taux plus grand d'hypothyroïdies chez les malades qui présentaient des antécédents thyroïdiens (71 % contre 33 %), mais ils ne représentent que 12 % de nos hypothyroïdies. Pour deux auteurs (1, 57), la chirurgie cervicale et une thyroïdectomie partielle antérieures aux traitements du Hodgkin favoriserait la survenue d'une hypothyroïdie.

1 - 2 - HYPOTHYROÏDIE SUIVIE D'HYPERTHYROÏDIE

Nous avons retrouvé un cas de ce type, soit 0,83 % de notre population. Cela a déjà été rapporté par plusieurs auteurs (8, 12, 27) ; plusieurs mécanismes ont été envisagés, notamment immunologiques ; il y aurait des fluctuations de la fonction thyroïdienne car la radiothérapie induirait la libération d'antigènes thyroïdiens, ce qui provoquerait la fabrication d'anticorps inhibant ou stimulant les récepteurs thyroïdiens à la TSH (8) ; l'existence, avant la radiothérapie, d'une maladie thyroïdienne autoimmune silencieuse (12), serait le facteur favorisant ce tableau clinique très particulier, qui est également décrit en dehors d'une irradiation cervicale ou d'une maladie de Hodgkin (27).

1 - 3 - HYPERTHYROÏDIÉS

Nous avons retrouvé deux cas d'hyperthyroïdie, soit 1,7 % de notre population. Certains auteurs ont déjà signalé cette complication (24, 45, 48), cependant, moins fréquente que l'hypothyroïdie ; pour MORTIMER (45), le taux est de 7 % (contre 30 % d'hypothyroïdies) ; HANCOCK (24) retrouve 1,9 % d'hyperthyroïdies dont 33 % de ces hyperthyroïdies chez des patients qui étaient substitués pour une hypothyroïdie ; il ne retrouve aucun facteur d'influence (sexe, âge, dose, chimiothérapie).

1 - 4 - ANOMALIES THYROÏDIENNES PALPABLES BENIGNES

Parmi nos malades ayant reçu une irradiation sus-diaphragmatique, nous n'avons retrouvé que trois sujets porteurs d'anomalies thyroïdiennes palpables, soit 2,3 % et ce 5 à 6 ans après le début de leur traitement, ce qui semble assez faible si l'on se réfère à certains auteurs (7, 43, 55) (Tableau 2), mais semblable à deux autres (24, 61).

AUTEURS	FREQUENCE %	INTERVALLE APRES RADIOTHERAPIE	MALADIES
BLOCK 1969 (7)	30 % (13/42)	3 à 30 ans	Maladies Bénignes de l'Enfance
HANCOCK 1991 (24)	2,5 % (42/1677)	1,5 à 25 ans	Hodkgin
MAXON 1980 (43)	1,2 % (15/126)	?	Maladies de l'enfance
SCHNEIDER 1978 (55)	32,6 % (713/2189)	10 à 25 ans	Maladies de l'enfance
TAMURA 1981 (61)	9,5 % (7/74)	1 à 6 ans	Lymphomes

TABLEAU 2

BLOCK (7) conseille de pratiquer une thyroïdectomie totale chez les sujets porteurs de nodules et aux antécédents d'irradiation cervicale, étant donné qu'ils peuvent fréquemment être associés à des cancers occultes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1 - 5 - CANCERS SECONDAIRES

1 - 5 - 1 CANCERS THYROÏDIENS

Nous n'avons pas décelé de cancers thyroïdiens mais le suivi des malades n'est, pour cela, pas assez long ; en effet, les cancers thyroïdiens semblent survenir plus de 10 ans après l'irradiation et le risque persiste même au-delà de 50 ans (3, 7, 19, 23, 24, 37) ; de plus, se sont souvent des cancers de petite taille (pas toujours retrouvés cliniquement ; intérêt +++ de la scintigraphie), bilobaires, avec des nodules bénins associés (7, 19, 52, 56,) ; dans le suivi de nos hypothyroïdiens, il n'a pas été réalisé de scintigraphie.

1 - 5 - 2 - AUTRES CANCERS

Nous avons retrouvé 9 cancers secondaires, soit 6,9 % de notre population (HENRY-AMAR (26) décrit 10 % de décès par cancers secondaires pour un suivi moyen de 7,3 ans) ; sur ces 9 cancers, 4 sont des leucémies ou lymphomes non hodgkinien, survenus avant 10 ans, 5 sont des tumeurs solides, survenus de 1 à 20 ans après le traitement du Hodgkin.

Ces complications sont maintenant bien connues (2, 9, 15, 25, 26, 64) et deviennent un souci permanent lors de la discussion du traitement initial.

2 - MECANISMES RESPONSABLES DE L'APPARITION DES HYPOTHYROÏDIES

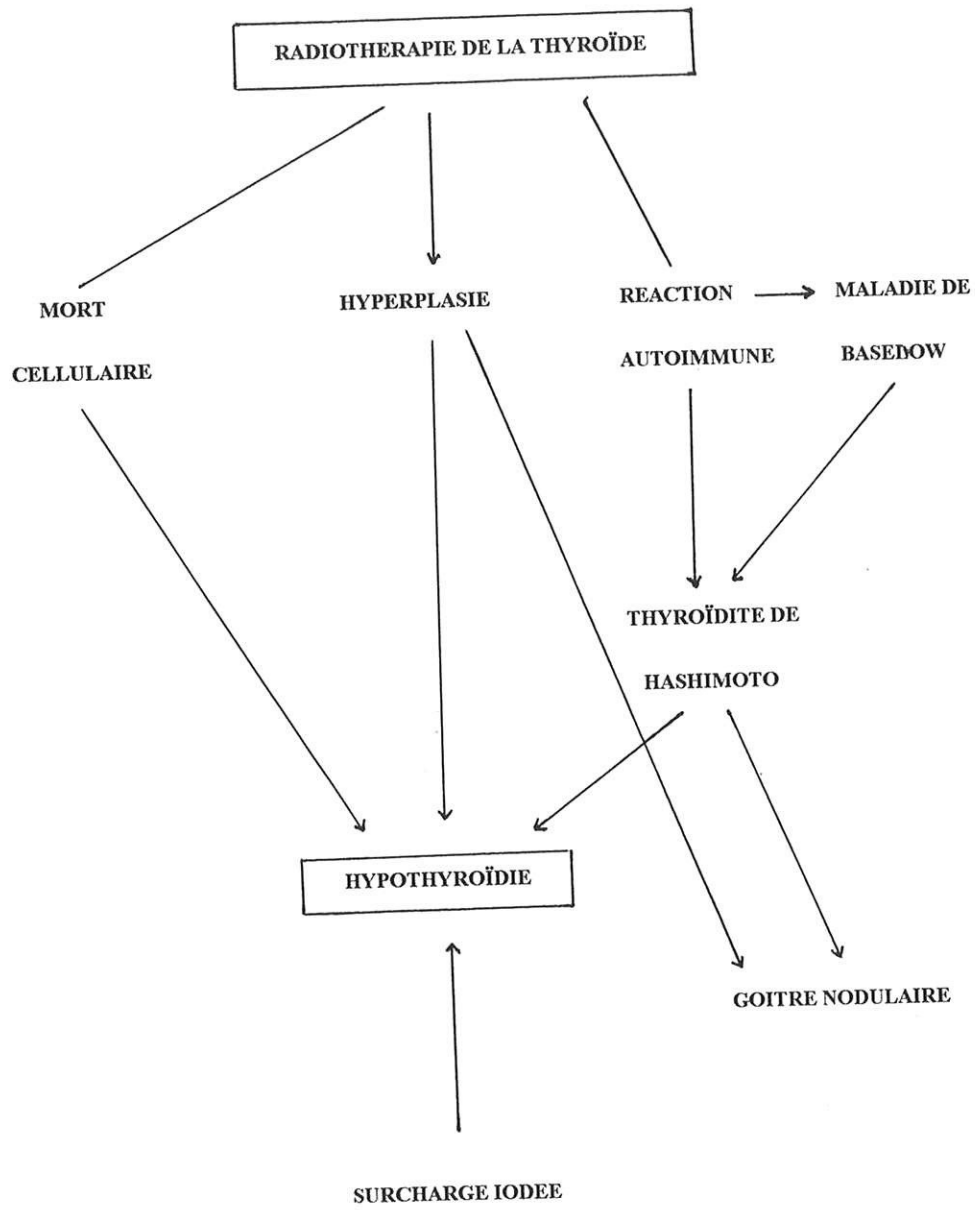
Plusieurs mécanismes ont été proposés (11, 21, 40, 49, 60, 61) dans la génèse des hypothyroïdies :

- Pour CONSTINE (11), il pourrait y avoir un effet direct des radiations au niveau des cellules folliculaires, de la vascularisation thyroïdienne, une réaction autoimmune, un effet de l'iode contenu dans le produit utilisé pour la lymphographie.
- Pour GLATSTEIN (21), l'iode contenu dans le lipiodol utilisé pour la lymphographie entraînerait des altérations des cellules et rendrait la thyroïde plus vulnérable.
- Pour SMITH (60), l'iode du lipiodol entraînerait une baisse des taux de T₃ et T₄, et une augmentation de la TSH, ce qui serait responsable d'une hyperplasie temporaire de la thyroïde qui la rendrait plus sensible aux radiations.
- Pour PORTER (49), les lésions cellulaires provoquées par la radiothérapie libérerait des composants cellulaires qui agiraient comme des stimuli antigéniques, d'où l'induction d'autoanticorps contre les

cellules thyroïdiennes ; mais une susceptibilité génétique devrait être présente.

- Pour MARKSON (40), il y aurait un effet indirect, car il a retrouvé des anticorps antithyroïde chez tous ses malades ; il émet l'hypothèse que la thyroïde serait rendue plus fragile par les maladies nécessitant une radiothérapie (cancers et lymphomes).

- Pour TAMURA (61), il y aurait à la fois des lésions directes et une réaction autoimmune (anticorps antithyroïde retrouvés chez certains de ses malades), réaction en partie inhibée par la chimiothérapie puisqu'il y a moins d'hypothyroïdies quand la chimiothérapie est associée à la radiothérapie, dans son expérience ; il propose un schéma pour expliquer l'apparition des diverses anomalies thyroïdiennes (Schéma 1).



SCHEMA 1

3 - EVOLUTION ET TRAITEMENT DES HYPOTHYROIDIES

3 - 1 - EVOLUTION

Chez nos malades, 12 % des hypothyroïdies ont spontanément disparues, 60 % ont été substituées, 9,5 % se sont aggravées ; pour MORTIMER (45), l'hypothyroïdie serait irréversible ; pour SHAFER (57), elle peut être transitoire (8/61 malades, soit 13 % ; cela représente 40 % de ses hypothyroïdies) ; pour HANCOCK (24), elle peut être transitoire (5 % de ses hypothyroïdies), elle peut également évoluer d'une forme subclinique à une forme franche.

3 - 2 - TRAITEMENT SUBSTITUTIF

Faut-il traiter, devant une TSH élevée isolée ? : Oui pour la plupart des auteurs (3, 7, 11, 20, 21, 24, 54, 59, 60), afin de prévenir l'apparition d'une hypothyroïdie franche, de prévenir l'apparition de nodules bénins ou malins. Pour SHAFER (57), cette substitution ne serait pas nécessaire en cas d'élévation isolée de la TSH, du fait de la possibilité de réversibilité de cette anomalie.

Il est vrai, cependant, que le traitement substitutif n'a pas fait ses preuves dans la prévention des cancers thyroïdiens (19, 45).

3 - 3 - TRAITEMENT PREVENTIF ET SURVEILLANCE

Plusieurs méthodes ont été proposées : administrer de la thyroxine pendant la radiothérapie (4) ou même à partir de la lymphographie jusqu'à la fin de la radiothérapie (60) ; diminuer la dose de radiation reçue par la thyroïde en utilisant un cache placé à l'avant sur la thyroïde (38) ; mais aucun de ces procédés n'a pour l'instant été retenu.

La surveillance, permettant le dépistage des formes subcliniques, semble actuellement le seul moyen efficace de ne pas voir apparaître d'hypothyroïdie franche ; il semble conseillé d'effectuer une surveillance clinique et biologique régulière, en mesurant le taux de TSH (et celui de T₄ si la TSH est élevée) et ce, même à très long terme ; le rythme varie selon les auteurs :

- SCHIMPF (54) propose de doser la TSH tous les 6 mois les 5 premières années,
- NELSON (46) conseille de doser la TSH une fois par an, de pratiquer une scintigraphie au technétium avant la lymphographie et le traitement, 2 ans après, puis tous les 5 ans, mais également à la découverte de la moindre anomalie, les nodules bénins et malins n'étant pas toujours symptomatiques, ni décelables à la palpation.

3 - 4 - PROPOSITION D'UN PROTOCOLE DE SURVEILLANCE

Au vu de nos résultats et en s'aidant des diverses données de la littérature, on peut donc proposer le protocole suivant :

- Bilan thyroïdien clinique et dosage de la TSH, de T 4, avant tout traitement,
- Surveillance clinique et dosage de la TSH deux fois par an, les trois premières années suivant le début du traitement,
- Surveillance clinique et biologique (dosage de la TSH), une fois par an, pendant toute la vie.

CONCLUSION

L'étude de ces 131 patients atteints de maladie de Hodgkin et suivis dans le Service de Radiothérapie du C.H.R.U. de Limoges permet d'évaluer la fréquence des hypothyroïdies secondaires à un traitement par irradiation sus-diaphragmatique, hypothyroïdies le plus souvent subcliniques, et de remarquer d'autres manifestations thyroïdiennes moins fréquemment décrites.

Nous avons retrouvé une influence de l'âge et du sexe sur l'apparition de ces hypothyroïdies, mais n'avons pas pu conclure quant à l'influence de la dose de radiation, de la chimiothérapie et de la lymphographie, car presque tous les malades correspondaient aux mêmes critères.

Même si l'hypothyroïdie régresse parfois spontanément, il apparaît nécessaire de substituer ces malades pour éviter l'apparition d'une hypothyroïdie franche et de nodules bénins ou malins.

Il n'existe actuellement aucune prévention efficace et le dépistage repose sur une surveillance régulière et définitive, le risque de développement d'anomalies thyroïdiennes s'étalant jusqu'à 50 ans après la fin du traitement.

ANNEXE

ANNEXE

N° DOSSIER	N° REEL DU MALADE (DDM)
1	133891
2	037994
3	088907
4	057044
5	026375
6	088121
7	138200
8	053021
9	059490
10	155863
11	097472
12	8278
13	97003
14	23663
15	100848
16	59780
17	4039
18	72721
19	131103
20	33627
21	15322
22	12327
23	33154

24	134544
25	41606
26	8141
27	93430
28	146522
29	16017
30	15779
31	085577
32	12672
33	48599
34	37816
35	157900
36	06004
37	67438
38	59900
39	68748
40	93145
41	04729
42	133381
43	51628
44	100996
45	41197
46	154970
47	132147
48	38030
49	108364
50	62588
51	116674

52	37679
53	12231
54	80113
55	117521
56	96004
57	48208
58	69503
59	73048
60	134689
61	21117
62	127049
63	57951
64	05754
65	130159
66	34156
67	17436
68	81648
69	06574
70	03490
71	38493
72	06666
73	111955
74	17905
75	41311
76	29089
77	105917
78	03812
79	67883

80	41230
81	142710
82	58628
83	55836
84	53830
85	14326
86	134088
87	15926
88	138182
89	104669
90	133024
91	151266
92	50563
93	73719
94	42522
95	112585
96	140413
97	40512
98	35972
99	110646
100	41467
101	130224
102	45080
103	118947
104	49437
105	124627
106	112733
107	7791

108	09516
109	77759
110	23370
111	83671
112	44532
113	30074
114	40488
115	126790
116	110420
117	117515
118	72763
119	50940
120	80379
121	105093
122	152485
123	47554
124	097418
125	77359
126	47774
127	100592
128	143264
129	03326
130	68151
131	44143
132	90381
133	54229
134	9228
135	21745

136	80381
137	27783
138	90901
139	101180
140	07173
141	73890
142	36495
143	164624
144	101938
145	125340
146	26381
147	26503
148	94618
149	102629
150	24908
151	12990
152	95370

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1- ADLER R.A., CORRIGAN D.F., WARTOFSKY L.

Hypothyroidism after X irradiation to the neck : three case reports and a brief review of the litterature.

The John Hopkins Medical Journal 138 : 180-184, 1976.

2 - ANDRIEU J.M., COLONNA P.

Traitement actuel de la maladie de Hodgkin.

Entretiens de Bichat, Thérapeutique (54), Septembre 1990.

3 - BAKRI K., SHIMAOKA K., RAO U., TSUKADA Y.

Adenosquamous carcinoma of the thyroid after radiotherapy for Hodgkin's disease : A case report and review.

Cancer 52 : 465-470, 1983.

4 - BANTLE J.P., LEE C.K.K., LEVITT S.H.

Thyroxin administration during radiation therapy to the neck does not prevent subsequent thyroid dysfunction.

Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys. 11 : 1999-2002, 1985.

5 - BERTIN M.

Les conséquences de l'accident de Tchernobyl.

Conc. Méd. 114 : 3621, 1992.

**6 - BLITZER J.B., PAULOZZI F.P., GOTTLIER A.J.,
ZAMKOFF K.W., CHUNG C.T.**

Thyrotoxic thyroiditis after radiotherapy for Hodgkin's disease.

Arch. Intern. Med. 145 : 1734-1735, 1985.

7 - BLOCK M.A., MILLER M.J., HORN R.C.

Carcinoma of the thyroid after external radiation to the neck adults.

The American Journal of Surgery 118 : 764-769, 1969.

**8 - BOISSONNAS A., VELEA V., LE DINH T., BASIN C.
BERTAGNA X. DREYFUS F., VARET B.,
CHRISTOFOROV B.**

Hypothyroïdie puis hyperthyroïdie après irradiation sus-diaphragmatique pour maladie de Hodgkin.

Revue de Médecine Interne 15 (Suppl. 1) : 72 S, 1994.

9 - CARDE P.

Hodgkin's lymphoma : treatment and delayed morbidity.

Brit. Med. J. 305 : 173-176, 1992.

10 - CARMEL R.J., KAPLAN H.S.

Mantle irradiation in Hodgkin's disease : An analysis of technic, tumor eradication, and complications.

Cancer 37 : 2813-2825, 1976.

**11 - CONSTINE L.S., DONALDSON S.S., Mc DOUGALL I.R.,
COX R.S., LINK M.P., KAPLAN H.S.**

Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with
Hodgkin's disease.

Cancer 53 : 878-883, 1984.

12 - CONSTINE L.S., Mc DOUGALL I.R.

Radiation therapy for Hodgkin's disease followed by
hypothyroidism and then Graves' hyperthyroidism.

Clin. Nucl. Med. 7 : 69-70, 1982.

13 - COSSET J.M.

Maladie de Hodgkin : Vers une descente théra-
peutique ?

La Revue du Praticien, Médecine Générale 231 : 25-30,
1993.

**14 - COSSET J.M., HENRY-AMAR M., GIRINSKI T.,
MALAISE E., DUPOUY N., DUTREIX J.**

Late toxicity of radiotherapy in Hodgkin's disease :

The role of fraction size.

Acta Oncologica 27 (Fasc. 2) : 123-129, 1988.

15 - COSSET J.M., HENRY-AMAR M., NEERWALDT J.H.

Long-term toxicity of early stages of Hodgkin's disease
therapy : The EORTC experience.

Annals of Oncology 2 (Suppl. 2) : 77-82, 1991.

16 - DORFMAN S., YOUNG R.L., CARRETTA R.F.

Transient hypothyroidism.

Arch. Intern. Med. 137 : 256-257, 1977.

**17 - EVERED D.C., ORMSTON B.J., SMITH P.A., HALL R.,
BIRD T.**

Grades of hypothyroidism.

Brit. Med. J. 1 : 657-662, 1973.

18 - FABIANI J.N., CARPENTIER A.

La méthode actuarielle pour l'analyse statistique des
résultats cliniques et expérimentaux.

La Nouvelle Presse Médicale 6 : 357-361, 1977.

**19 - FAVUS M.J., SCHNEIDER A.B., STACHURA M.E.,
ARNOLD J.E., RYO U.Y., PINSKY S.M., COLMAN M.,
ARNOLD M.J., FROHMAN L.A.**

Thyroid cancer occurring as a late consequence of head-
and-neck irradiation : Evaluation of 1056 patients.

New Engl. J. Med 294 : 1019-1025, 1976.

**20 - FUKS Z., GLATSTEIN E., MARSA G.W.,
BAGSHAW M.A., KAPLAN H.S.**

Long term effects of external radiation on the pituitary
and thyroid glands.

Cancer 37 : 1152-1161, 1976.

**21 - GLATSTEIN E., Mc HARDY-YOUNG S., BRAST N.,
ELTRINGHAM J.R., KRISS J.P.**

Alterations in serum thyrotropin and thyroid function
following radiotherapy in patients with malignant
lymphoma.

J. Clin. Endocr. 32 : 833-841, 1971.

22 - GLICKSMAN A.S., NICKSON J.J.

Acute and late reactions to irradiation in the treatment of
Hodgkin's disease.

Arch. Intern. Med. 131 : 369-373, 1973.

23 - GREENSPAN F.S.

Radiation exposure and thyroid cancer.

JAMA, 237: 2089-2091, 1977.

24 - HANCOCK S.L., COX R.S., Mc DOUGALL I.R.

Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease.

New Engl. J. Med. 325 : 599-605, 1991.

25 - HENRY-AMAR M.

Second cancer after the treatment for Hodgkin's disease :
A report from the International Database on Hodgkin's
disease.

Annals of Oncology 3 (Suppl. 4) : 5117-5128, 1992.

26 - HENRY-AMAR M., SOMERS R.

Survival outcome after Hodgkin's disease : A report from the International Database on Hodgkin's disease.
Seminars in Oncology 17 (Suppl. 6) : pp. 758-768, 1990.

27 - HOCHSTEIN M.A., NAIR V., NEVINS M.

Hypothyroidism followed by hyperthyroidism : occurrence in a patient with elevated antithyroid antibody titer.
JAMA 237 : 2222, 1977.

28 - HOERNI B.

Surveillance des malades cancéreux, Chapitre 9, Vol.
Flammarion, Editions Paris, 1986.

29 - HOPPE R.T.

Radiation therapy in the treatment of Hodgkin's disease.
Seminars of Oncology 7 : 144-154, 1980.

30 - HOPPE R.T.

Radiation therapy in the treatment of Hodgkin's disease.
Seminars of Oncology 17 : 704-715, 1990.

31 - JOHNSON R.E., RUHL U., JOHNSON N.K., GLOVER M.

Split-course radiotherapy of Hodgkin's disease : Local tumour control and normal tissue reactions.
Cancer 37 : 1713-1717, 1976.

- 32 - KERBER A.R., TILL J.E., SIMON S.L., LYON J.L.,
THOMAS D.C., PRESTON-MARTIN S., RALLISON M.L.,
LLOYD R.D., STEVENS W.**

A cohort study of thyroid disease in relation to fall out
from nuclear weapons testing.

JAMA 270 : 2076-2082, 1993.

- 33 - KIM Y.H., FAYOS J.V., SISSON J.C.**

Thyroid function following neck irradiation for malignant
lymphoma.

Radiology 134 : 205-208, 1980.

- 34 - KINSELLA T.J., FRAASS B.A., GLATSTEIN E.**

Late effects of radiation therapy in the treatment of
Hodgkin's disease.

Cancer Treat. Rep. 66 : 991-1001, 1982.

- 35 - LAITEM I.**

Hypothyroïdie après radiothérapie cervicale pour maladie
de Hodgkin.

Thèse de Méd., Dijon 80, 1991.

- 36 - LEE C.K.K., AEPPLI D.M., BLOOMFIELD C.D.,
LEVITT S.H.**

Hodgkin's disease : A reassessment of prognostics factors
following modification of radiotherapy.

Int. J. Radiot. Oncol. Biol. Phys. 13 : 983-991, 1987.

**37 - Mc DOUGALL I.R., COLEMAN C.N., BURKE J.S.,
SAUNDERS W., KAPLAN H.S.**

Thyroid carcinoma after high-dose external radiotherapy
for Hodgkin's disease : Report of three cases.

Cancer 45 : 2056-2060, 1980.

**38 - MARCIAL-VEGA V.A., ORDER S.E., LASTNER G.,
COLE P.D., LAFRANCE N., O'NEILL M.**

Prevention of hypothyroidism related to mantle
irradiation for Hodgkin's disease : Preparative phantom
study.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 18 : 613-618, 1990.

**39 - MARKS G.E., MORANE M., GRIEM M.L.,
ULTMANN J.E.**

Extended mantle radiotherapy in Hodgkin's disease and
malignant lymphoma.

Am. J. Roentgenol. 121 : 772-788, 1974.

40 - MARKSON J.L., FLATMAN G.E.

Myxoedema after deep X-ray therapy to the neck.

BMJ 1 : 1228-1230, 1965.

41 - MAUCH P.

Reduction of treatment for early stage Hodgkin's disease.

Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 22 : 1159-1160, 1992.

**42 - MAUCH P.M., CANELLOS G.P., ROSENTHAL D.S.,
HELLMAN S.**

Reduction of fatal complications from combined
modality therapy in Hodgkin's disease.

J. Clin. Oncol. 3 : 501-505, 1985.

**43 - MAXON H.R., SANGER E.L., THOMAS S.R.,
BUNCHE C.R., KEREIAKES J.G., SCHAFER N.L.,
Mc LAUGHIN C.A.**

Clinically important radiation-associated thyroid disease.

JAMA 244 : 1802-1805, 1980.

**44 - MAXON H.R., THOMAS S.R., SAENGER E.L.,
BUNCHE C.R., KEREIAKES J.G.**

Ionizing irradiation and the induction of clinically
significant disease in the human thyroid gland.

The Amer. J. Med. 63 : 967-978, 1977.

**45 - MORTIMER R.H., HILL G.E., GALLIGAN J.P.,
BRANDSEN A.I., TYACK S.A., ROESER H.P.**

Hypothyroidism and Graves' disease after mantle
irradiation : A follow-up study.

Aust. N.Z.J. Med. 16 : 347-351, 1986.

46 - NELSON D.F., REDDY K.V., O'MARA R.E., RUBIN P.

Thyroid abnormalities following neck irradiation for
Hodgkin's disease.

Cancer 42 : 2553-2562, 1978.

**47 - PARKER L.N., BELSKY J.L., YAMAMOTO T.,
KAWAMOTO S., KEEHN R.J.**

Thyroid carcinoma after exposure to atomic radiation :
A continuing survey of a fixed population, Hiroshima
and Nagasaki 1958- 1971.

Annals Intern. Med. 80 : 600-604, 1974.

**47 b - PEERBOOM P.F., HASSINK E.A.M., MELKERT R.,
DE WIT L., NOOIJEN W.J., BRUNING P.F.**

Thyroid function 10-18 years after mantle field
irradiation for Hodgkin's disease.

Eur. J. Cancer Vol. 28 A, 10 : 1716-1718, 1992.

**48 - PILEPICH M.V., JACKSON I., MUNZENRIDER J.E.,
BROWN R.S.**

Graves' diseases following irradiation for Hodgkin's
disease.

JAMA 240 : 1381-1382, 1978.

49 - PORTER A.T., OSTROWSKI M.J.

Fluctuating thyroid dysfunction following irradiation of
the neck for the treatment of Hodgkin's disease.

Journal of The Royal Society of Medicine 81, 45-46,
1988.

50 - POUSSIN-ROSILLO H., NISCE L.Z., LEE B.J.

Complications of total nodal irradiation of Hodgkin's disease stages III and IV.

Cancer 42 : 437-441, 1978.

51 - PRAGER D., SEMBROT J.T., SOUTHARD M.

Cobalt-60 therapy of Hodgkin's disease and the subsequent development of hypothyroidism.

Cancer 29 : 458-460, 1972.

**52 - REFETOFF S., HARRISON J., KARANFILSKY B.T.,
KAPLAN E.L., DE GROOT L.J., BEKERMAN C.**

Continuing occurrence of thyroid carcinoma after irradiation to the neck in infancy and childhood.

New Engl. J. Med. 292 : 171-175, 1975.

**53 - SAFA A.M., SCHUMACHER O.P., RODRIGUEZ-
ANTUNEZ A.**

Long-term follow-up results in children and adolescent treated with radioactive iodine (I 131) for hyperthyroidism.

New Engl. J. Med. 292 : 167-171, 1975.

**54 - SCHIMPF S.C., DIGGS C.H., WISWELL J.G.,
SALVATORE P.C., WIERNICK P.H.**

Radiation-related thyroid dysfunction : Implications for the treatment of Hodgkin's disease.

Annals Intern. Med. 92 : 91-98, 1980.

**55 - SCHNEIDER A.B., FAVUS M.J., STACHURA M.E.,
ARNOLD J., ARNOLD M.J., FROHMAN L.A.**

Incidence, prevalence and characteristics of radiation-induced thyroid tumors.

The Amer. J. Med. 64 : 243-252, 1978.

56 - SCHNEIDER A.B., PINSKY S., BEKERMAN C., RYO U.Y.

Characteristics of 108 thyroid cancers detected by screening in a population with a history of head and neck cancer.

Cancer 46 : 1218-1227, 1980.

57 - SHAFER R.D., NUTTALL F.Q., POLLAK K., KUISK H.

Thyroid function after radiation and surgery for head and neck cancer.

Arch. Inter. Med. 135 : 843-846, 1975.

**58 - SHALET S.N., ROSENSTOCK J.D., BEARDWELL C.J.,
PEARSON D., MORRISJONES P.H.**

Thyroid dysfunction following external irradiation to the neck for Hodgkin's disease in childhood.

Clin. Radiol. 28: 511-515, 1977.

59 - SKLAR C.

Endocrin sequelae of cancer therapy.

Educational Book ASCO : 110-114, 1994.

**60 - SMITH R.E., ADLER R.A., CLARK P., BRINCK-
JOHNSEN T., TULLOH M.E., COLTON T.**

Thyroid function after mantle irradiation of Hodgkin's
disease.

JAMA 245 : 46-49, 1981.

61 - TAMURA K., SHIMAOKA K., FRIEDMAN M.

Thyroid abnormalities associated with treatment of
malignant lymphoma.

Cancer 47 : 2704-2711, 1981.

62 - THOMSEN M., BERTAGNA X.

Le point rapide aujourd'hui sur les explorations fon-
ctionnelles thyroïdiennes.

La Presse Médicale 14 : 73-74, 1985.

63 - TUBIANA M., DUTREIX J., WAMBERSIE A.

Radiobiologie, Edition Hermann : 143-162, 253-270,
1986.

**64 - TUCKER M.A., COLMAN C.N., COX R.S.,
VARGHESE A., ROSENBERG S.A.**

Risk of second cancers after treatment for Hodgkin's
disease.

New Engl. J. Med. 318 : 76-81, 1988.

65 - TURPIN G.

Thyroïde et rayonnements ionisants (Lettre au lecteur).

Conc. Med. 115 : 2093-2094, 1993.

TABLE DES MATIERES

	Pages
PLAN	11
INTRODUCTION	18
<u>CHAPITRE 1 : GENERALITES</u>	20
<u>1 - LA MALADIE DE HODGKIN</u>	20
1 - 1 - CLINIQUE	20
1 - 2 - DIAGNOSTIC POSITIF	20
1 - 3 - EXTENSION	21
1 - 4 - EVOLUTIVITE	22
1 - 5 - PRONOSTIC ET TRAITEMENT	22
<u>2 - LA RADIOTHERAPIE</u>	23
2 - 1 - PRINCIPES GENERAUX DE LA RADIOTHERAPIE	23

2 - 1 - 1 - LES LESIONS ELEMENTAIRES	23
2 - 1 - 2 - ACTION SUR LES TISSUS ET LES TUMEURS	24
2 - 1 - 2 - 1 - Relation Dose-Effet	24
2 - 1 - 2 - 2 - Cinétique Tumorale	24
2 - 1 - 2 - 3 - Radiosensibilité Tumorale	26
2 - 1 - 2 - 4 - Evolution Tumorale	28
2 - 1 - 2 - 5 - Action Thérapeutique	28
2 - 2 - METHODES D'IRRADIATION UTILISEES DANS LA MALADIE DE HODGKIN	28
2 - 2 - 1 - LES APPAREILS UTILISES	28
2 - 2 - 2 - LES VOLUMES IRRADIES	29
2 - 2 - 2 - 1 - Irradiation sus- Diaphragmatique	29
2 - 2 - 2 - 2 - Irradiation sous- Diaphragmatique	31
2 - 2 - 3 - DOSE, ETALEMENT, FRACTIONNEMENT	32
2 - 2 - 4 - DOSIMETRIE, CHOIX DU PLAN DE TRAITEMENT	34
2 - 2 - 5 - RESULTATS ET SEQUELLES	37

<u>3 - L'HYPOTHYROÏDIE PERIPHERIQUE</u>	
<u>SANS GOITRE</u>	39
3 - 1 - SIGNES CLINIQUES	39
3 - 2 - SIGNES BIOLOGIQUES	40
3 - 3 - EVOLUTION ET TRAITEMENT	40
<u>CHAPITRE 2 : MATERIEL ET METHODES</u>	42
<u>1 - METHODES</u>	42
1 - 1 - RECUEIL DES DONNEES	
EVOLUTIVES	42
1 - 2 - APPRECIATION DE L'ACTIVITE	
THYROÏDIENNE	42
1 - 2 - 1 - LES DOSAGES HORMONAUX	42
1 - 2 - 2 - LES DIFFERENTS TYPES	
D'HYPOTHYROÏDIE	43
1 - 3 - RADIOTHERAPIE	44
1 - 4 - CHIMIOOTHERAPIE	46
<u>2 - PRESENTATION DES MALADES</u>	46

2 - 1 - L'AGE, LE SEXE, LE LIEU DE NAISSANCE, LA LYMPHOGRAPHIE	47
2 - 2 - STADE ET TYPE	49
2 - 3 - TRAITEMENT	53
2 - 3 - 1 - RADIOTHERAPIE SUS- DIAPHRAGMATIQUE ET DOSE DELIVREE	53
2 - 3 - 2 - GROUPES DE TRAITEMENT	55
2 - 4 - REcul ET SUIVI REEL	55
2 - 5 - COURBES DE PROBABILITE	59
 <u>CHAPITRE 3 : RESULTATS</u>	60
 <u>1 - RESULTATS GLOBAUX</u>	60
 <u>2 - LES HYPOTHYROÏDIES</u>	62
2 - 1 - LES MALADES	62
2 - 1 - 1 - LES DIFFERENTS TYPES D'HYPOTHYROÏDIES	62
2 - 1 - 2 - DETAIL DES MALADES	64
2 - 1 - 3 - TABLEAUX RECAPITULATIFS	96

3 - 2 - 1 - DOSSIER N° 65	132
3 - 2 - 2 - DOSSIER N° 101	133
3 - 2 - 3 - COMPARAISON DES DEUX CAS	134
3 - 3 - ANOMALIES THYROÏDIENNES PALPABLES	134
3 - 3 - 1 - DOSSIER N° 8	134
3 - 3 - 2 - DOSSIER N° 48	135
3 - 3 - 3 - DOSSIER N° 102	136
3 - 3 - 4 - COMPARAISON DES DOSSIERS	136
<u>4 - CANCERS SECONDAIRES</u>	137
<u>CHAPITRE 4 : DISCUSSION</u>	139
<u>1 - CRITIQUE ET COMPARAISON DE NOS RESULTATS AUX DONNEES DE LA LITTERATURE</u>	139
1 - 1 - HYPOTHYROÏDIES	139
1 - 1 - 1 - LA FREQUENCE	139

1 - 1 - 2 - L'AGE AU DEBUT DU TRAITEMENT	141
1 - 1 - 3 - LE SEXE	142
1 - 1 - 4 - STADE ET TYPE	142
1 - 1 - 5 - LA DOSE	143
1 - 1 - 6 - DELAI D'APPARITION	144
1 - 1 - 7 - LA CHIMIOETHERAPIE	145
1 - 1 - 8 - LA LYMPHOGRAPHIE	146
1 - 1 - 9 - LES ANTECEDENTS	147
1 - 2 - HYPOTHYROÏDIE SUIVIE D'HYPERTHYROÏDIE	147
1 - 3 - HYPERTHYROÏDIES	148
1 - 4 - ANOMALIES THYROÏDIENNES PALPABLES BENIGNES	148
1 - 5 - CANCERS SECONDAIRES	150
1 - 5 - 1 - CANCERS THYROÏDIENS	150
1 - 5 - 2 - AUTRES CANCERS	150
<u>2 - MECANISMES RESPONSABLES DE L'APPARITION DES HYPOTHYROÏDIES</u>	151
<u>3 - EVOLUTION ET TRAITEMENT DES HYPOTHYROÏDIES</u>	154
3 - 1 - EVOLUTION	154
3 - 2 - TRAITEMENT SUBSTITUTIF	154

3 - 3 - TRAITEMENT PREVENTIF ET SURVEILLANCE	155
3 - 4 - PROPOSITION D'UN PROTOCOLE DE SURVEILLANCE	156
CONCLUSION	157
ANNEXE	158
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	164



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Reconnaissant envers mes maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères et s'ils devaient entreprendre la médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné à jamais de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole, et que je me parjure, puissè-je avoir un sort contraire.

EN A IMPRIMER N° 8

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER
LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME

Dans une étude rétrospective de 152 cas de maladie de Hodgkin, vus pour la première fois dans le Service de Radiothérapie et Cancérologie du C.H.R.U. de Limoges entre 1975 et 1993, nous avons retenu 131 dossiers analysables, avec un recul moyen de 7,25 années.

Nous avons retrouvé 43 Hypothyroïdies (33 pour cent), 1 Hypothyroïdie suivie d'une Hyperthyroïdie (0,76 pour cent), 2 Hyperthyroïdies (1,5 pour cent) et 3 anomalies thyroïdiennes palpables (2,3 pour cent), mais aucun cancer thyroïdien.

62 pour cent des hypothyroïdies sont survenues avant trois ans (par rapport au début du traitement).

Les facteurs semblant influencer la survenue de l'hypothyroïdie sont : l'âge au début du traitement (entre 10 et 20 ans), le sexe féminin ; nous n'avons pas pu conclure pour la dose de radiations délivrée, la lymphographie et la chimiothérapie.

Ces résultats ont été comparés aux données de la littérature et nous ont amené à proposer un protocole de dépistage, en l'absence de traitement préventif réel.

MOTS-CLES : Hodgkin (Maladie de)
Radiothérapie
Hypothyroïdie

