

ROYAUME DU MAROC

UNIVERSITE SIDIMOHAMMED BEN ABDELLAH



FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE FES

Lymphomes Non Hodgkiniens

Expérience du service de médecine interne

- A propos de 322 cas-

Dr. Amal BOUKHRISSA

Née le : 27/06/1981 à meknes

Option ; Medecine Interne

Sous la direction du professeur wafae Pbono

Session juin 2013

DEDICACES

Je dédie ce modeste travail :

♥ A ma famille : Boukhrissa et Elmarni pour laquelle aucune dédicace n'exprimera la profondeur de mon amour et de ma reconnaissance.

♥ A tous mes amis (es) en témoignage de l'amitié que nous partageons.

♥ A toute l'équipe de service de médecine interne de Fès qui m'a beaucoup soutenue.

♥ A Mes encadrants pédagogiques et professionnels.

♥ A toutes les personnes qui ont participé à ce que ce rapport puisse voir le jour.

REMERCIEMENTS

Au terme de ces cinq années d'études effectué au sein de ce prestigieux service, après le remerciement de Dieu, j'adresse mes plus sincères remerciements Au chef de service Mme le Professeur BONO de m'avoir accueillie dans son service, de m'avoir encadrée, de m'avoir aidée à établir mes différents travaux et surtout d'être indulgente et compréhensible. Je vous remercie pour tout ce que vous avez fait pour moi.

Enfin, je vous remercie de m'avoir encadrée dans l'élaboration de ce travail.

Mes remerciements s'adressent particulièrement à :

- * Mr le Professeur Colonel Rouimi Abdelhadi Chef de service de neurologie HMMI de Meknès.
- * Mr le Professeur Colonel Mahmmoudi Chef de service de Réanimation H MMI de Meknès.
- * Mr le professeur AKOUDAD Chef de service de cardiologie CHU Hassan II Fès.
- * Mr le Professeur Colonel Mikdame Mohammed Chef de service d'Hématologie clinique de l'HMMI de Rabat et Mrs le Professeur Colonel Doghmi Kamal.

Leurs précieux conseils et encadrements au cours de mes stages ont été une source d'enrichissement importante, mon passage dans ces services était un honneur pour moi.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	6
I-GENERALITES.....	9
1-Définition	
2- Epidémiologie	
3-Anatomopathologie	
4- Etude clinique	
5- Les examens paracliniques	
6- Evolution et pronostic	
7- Principe thérapeutique	
II-METHODOLOGIE.....	21
III-RESULTATS.....	23
IV-COMMENTAIRES ET DISCUSSION.....	45
RECOMMANDATIONS.....	67
CONCLUSION.....	70
RESUME.....	73
ANNEXES.....	77
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	85

LISTE DES ABREVIATIONS

LMNH : lymphome malin non hodgkinien

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

O.R.L : Oto-Rhino-Laryngologie

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

SIDA: syndrome d'immunodéficience acquise

CD: cluster of differentiation

Ig : immunoglobuline

LCR : liquide céphalo-rachidien

LDH : lactate déshydrogénases

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

HP : helicobacter pylori

EBV : Epstein Barr Virus

RC : rémission complète

RCHOP :Rituximab, cyclophosphamide, adriamicine, oncovin,

Prednisone

CHOEP : cyclophosphamide, adriamicine, oncovin,etoposide

Prednisone

PAF : ponction à l'aiguille fine

TDM : tomodesitométrie

ATCD : antécédents

AEG : altération de l'état général

IV : intraveineuse

IT : intrathécale



INTRODUCTION

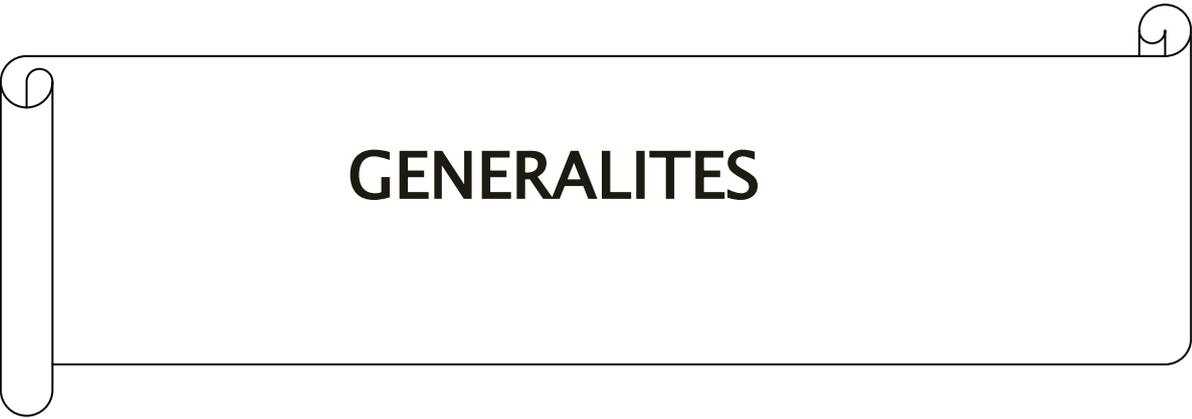
Les Lymphomes Non Hodgkiniens (LNH) sont des hémopathies malignes, développées à partir des cellules lymphocytaires B ou T rarement NK, entraînant une hypertrophie des organes lymphoïdes, notamment les ganglions mais aussi les organes non lymphoïdes. Ils se traduisent par une diversité clinique morphologique et biologique reflétant la complexité des classifications histopathologiques modernes.

L'évolutivité clinique est variable, parfois modérée (lymphomes indolents), dans d'autres cas sévère (lymphomes agressifs)

L'intérêt particulier porté aux LNH est dû à l'augmentation de leur incidence, à une meilleure connaissance de leur développement et aux progrès thérapeutiques permettant une guérison dans un certain nombre de cas.

On assiste ces dernières années à une augmentation constante des LNH, La fréquence relative est, selon les registres de cancer mis en place dans les pays développés, de 12 à 15 cas pour 100.000 habitants avec une augmentation de 5 à 10 %/ an. Le lymphome est le 5ème cancer par ordre de fréquence chez les hommes aux Etats-Unis et Le 7ème en France (1). L'incidence de chaque type de lymphome peut varier mais de façon minime d'un pays à l'autre.

Le but de notre travail était d'étudier les caractéristiques épidémiologiques, anatomopathologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives au sein du service de médecine interne du CHU Hassan II de Fès.



GENERALITES

1 – Définition:

Les lymphomes non Hodgkiniens représentent un groupe hétérogène d'hémopathies caractérisées par une prolifération monoclonale maligne du système lymphoïde (les cellules B ou T) qui tendent à envahir tout l'organisme. Cette hétérogénéité se traduit par des présentations cliniques, anatomopathologiques, immunologiques et cytogénétiques variées et de ce fait, par un pronostic très différent d'une forme à l'autre (2).

2 – Epidémiologie (1,2, 3,15)

□ Incidence

Les lymphomes malins non Hodgkiniens s'observent à tout âge et leur taux augmente de façon régulière avec l'âge.

Les LNH sont plus fréquents chez l'homme que la femme avec un rapport homme/femme compris entre 1,3 et 2.

L'incidence annuelle moyenne estimée se situe en France entre 8 et 12/100000 habitants.

□ Facteurs de risque associés

✓ Facteurs infectieux :

- L'incidence des LNH est augmentée chez les sujets VIH positif, le déficit de l'immunité à médiation cellulaire réduit les capacités d'immunosurveillance des cellules infectées par l'EBV (virus d'EpsteinBarr) ce qui favorise l'apparition de

lymphoproliférations. L'EBV est retrouvé dans 95% des lymphomes de Burkitt endémique africains et dans 15% des formes non endémiques ; il est présent dans 50 à 70% des lymphomes après transplantation d'organe ou au cours du SIDA.

- Le HTLV-1 (Human T lymphoma/leukemia virus) est associé à la leucémie/lymphome de l'adulte à cellules T survenant avec prédilection dans le sud-ouest du Japon, aux Caraïbes, en Afrique noire et en Amérique centrale. Un à 5% des sujets séropositifs pour le HTLV-1 développent une leucémie/lymphome de l'adulte à cellules T.
- Les hépatites chroniques à virus C peuvent se compliquer de cryoglobulinémie et de lymphomes B de faible malignité. Une association avec des lymphomes primitifs du foie a également été suggérée.
- Le HHV-6 (Human Herpes Virus 6) est un virus lymphotrope. Il a été isolé chez des patients porteurs de lymphoproliférations variées mais la relation de cause à effet reste incertaine.
- Certains lymphomes de présentation clinique très particulière (atteinte séreuse) ont été associés au HHV-8 (Human Herpes Virus 8), le plus souvent au cours du SIDA. Il s'agit probablement d'une co-infection avec l'EBV et le mécanisme reste inconnu.

- Le lien entre *Helicobacter pylori* (HP) et lymphome gastrique de MALT (mucosa-associated lymphoid tissue) est maintenant établi au même titre qu'avec la maladie ulcéreuse. La bactérie est détectée dans 90% des cas de lymphome gastrique du MALT sur coupes tissulaires. En absence d'envahissement ganglionnaire, l'antibiothérapie associée à un inhibiteur de pompe à protons peut faire régresser le lymphome.

✓ Facteurs immunologiques :

Les déficits immunitaires congénitaux ou acquis s'accompagnent d'une incidence accrue de lymphomes :

-Déficits congénitaux : Ataxie-télangiectasie, syndrome de Wiskott-Aldrich

-Déficits acquis

- SIDA : incidence des lymphomes estimée à 5 à 10% des cas de SIDA.

- Transplantation d'organe

- Maladies dysimmunitaires : syndrome de Gougerot-

Sjogren, thyroïdite de Hashimoto, polyarthrite rhumatoïde,

lupus érythémateux disséminé, sclérodermie, sarcoïdose

et maladie cœliaque.

✓ **Toxiques de l'environnement:**

Ils ont été incriminés de favoriser le développement de LNH: benzène, solvants organiques, dioxine, herbicides contenant des acides phénoxyacétiques.

✓ **Régimes alimentaires:**

Il a été montré que la modification de la composition en protéines et en acide gras du régime alimentaire pouvait, chez l'animal, agir sur les fonctions immunitaires mais aussi modifier le développement et l'évolution des lymphomes. Ces facteurs nutritionnels pourraient expliquer les différences géographiques, cependant improbables qu'ils soient suffisants pour expliquer l'augmentation du taux d'incidence.

3- Anatomie pathologie (4, 5)

□ **Histologie et immunophénotypage**

Les ganglions lymphatiques sont étudiés par aspiration ou biopsie. Les biopsies chirurgicales ganglionnaires doivent enlever le ganglion dans son intégralité. L'étude cytologique est pratiquée après coloration par la méthode de May Grunwald Giemsa.

L'immunophénotypage est un examen essentiel pour le diagnostic précis de la lymphoprolifération. Les leucocytes portent des antigènes de membrane différents selon leur lignée d'origine et leur degré de maturation.

La reconnaissance de ces antigènes par utilisation d'anticorps monoclonaux permet une identification précise des cellules impliquées.

L'étude des LNH B se fait grâce aux antigènes de différenciation Pan B (CD19, CD20, CD22) et aux immunoglobulines de surface ou cytoplasmiques. La restriction des chaînes légères, également dénommée « monotypie », est considérée comme un marqueur immunologique de clonalité dans les cellules B.

Les LNH T sont identifiés par des antigènes de différenciation Pan T (CD2, CD3, CD7), par des antigènes restreints à certains stades de maturation (CD1) ou de différenciation fonctionnelle (CD4, CD8). Souvent, les cellules T néoplasiques n'expriment pas un ou plusieurs d'anticorps monoclonaux permet une identification précise des cellules impliquées. Cette absence sélective d'expression (trou phénotypique) est corrélée à la présence d'un réarrangement clonal du récepteur des cellules T et donc peut servir indirectement, mais de manière fiable de marqueur de clonalité.

La surexpression des onco–protéines (exemple : bcl–2 dans les lymphomes folliculaires, cycline D1 dans les lymphomes du manteau) peut être mise en évidence en biologie moléculaire ou sur coupes par des anticorps et apporte une aide précieuse au diagnostic.

□ Cytogénétique et biologie moléculaire

Des anomalies cytogénétiques sont retrouvées dans plus de 90% des LNH. Elles impliquent presque toujours un gène des immunoglobulines dans les lymphomes B ou un gène des récepteurs des cellules T dans les lymphomes T. Deux d'entre elles méritent, de par leur fréquence particulière, d'être développées ici :

–Translocation réciproque t (8 ; 14) ou plus rarement t(8, 22) ou t(8 ; 2) dans les lymphomes de Burkitt. Ces translocations font voisiner l'oncogène c–myc situé sur le bras long du chromosome 8 et soit le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines (chromosome 14) soit le gène des chaînes légères lambda (chromosome 22) ou kappa(chromosome 2).

–Translocation t(14 ; 18) dans plus de 80% des lymphomes à petites cellules non clivées mais aussi dans certains cas de lymphomes folliculaires mixtes ou à grandes cellules. Cette

translocation juxtapose l'oncogène bcl-2 provenant du chromosome 18 et le gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines.

L'étude du réarrangement des gènes d'immunoglobulines dans les lymphomes B et des gènes récepteurs T dans les lymphomes T, technique réservée à des laboratoires spécialisés, peut permettre de confirmer le caractère clonal d'une prolifération.

La biologie moléculaire peut également détecter les anomalies chromosomiques lorsque les séquences nucléotidiques réarrangées sont bien caractérisées sur le plan moléculaire translocation t (2 ; 5) des lymphomes anaplasiques, translocation t (11 ;14) des lymphomes du manteau, translocation t(14 ;18) des lymphomes folliculaires.

4- Etude clinique (5,6,7,8,9)

4-1- Les circonstances du diagnostic

Le mode de révélation des LNH est ganglionnaire dans 2/3 des cas et extra-ganglionnaire dans 1/3 des cas.

- ✓ **Les localisations de la sphère oto-rhino-laryngologie** consistent en un lymphome de l'amygdale, volumineux, parfois ulcéré, indolore ou atteinte du cavum avec otalgie, obstruction nasale, voir paralysie d'un nerf oculomoteur et

adénopathie sous mastoïdiennes. Il s'agit généralement de lymphome à grandes cellules.

✓ **Les localisations digestives**, avec par ordre de fréquence décroissante :

-La localisation gastrique. Le diagnostic est en général histologique postopératoire ou le plus souvent endoscopique. Elle est volontiers localisée. Il existe des formes à petites cellules associées volontiers à *Helicobacter pylori* et pouvant régresser sous antibiotiques (lymphome dit MALT) et des formes à grandes cellules.

- L'atteinte du grêle, le plus souvent iléale, assez localisée : elles peuvent entraîner des complications mécaniques (invagination, volvulus) ou se perforer

- L'atteinte colique ou rectale.

Les atteintes digestives peuvent être diffuses avec atteinte hépatique et splénique associée, très évolutives.

✓ **Les localisations osseuses**, habituellement révélées par des douleurs osseuses et parfois associées à une atteinte ganglionnaire, quelquefois isolées et le diagnostic précis peut être difficile notamment au niveau du rachis.

✓ **Les localisations cutanées** sont beaucoup plus fréquentes que dans la maladie de Hodgkin : nodulaires souvent tardives elles ont parfois un aspect caractéristique de papules infiltrantes multiples, rouges violacées. Il existe des

formes cutanées primitives. Les lymphomes cutanées épidermotropes sont généralement de type T. Les autres sont plus souvent de type B.

- ✓ Il existe des localisations primitives et isolées de la thyroïde, du cerveau, de la glande (testicule, ovaire), de l'oeil...
- ✓ Les atteintes médullaires sont particulièrement fréquentes, dès le diagnostic initial, dans les lymphomes B de faible malignité (lymphome à petits lymphocytes, lymphomes folliculaires, lymphome lymphoplasmocytoïde) et dans les lymphomes de haute malignité (lymphome lymphoblastique ou lymphome de Burkitt).
- ✓ Les atteintes du système nerveux central se rencontrent plus volontiers dans les lymphomes de haute malignité (lymphome lymphoblastique, lymphome de Burkitt).
- ✓ Les localisations abdominales sont essentiellement associées à des lymphomes B.

4-2-Les manifestations cliniques (2)

- Signes généraux : anémie, fièvre inexplicée, sueurs nocturnes, asthénie, perte progressive de poids.
- Adénopathies superficielles (2/3 des cas) : fermes, indolores, adhérent aux tissus, souvent cervicales et unilatérales, polyadénopathies.

- Adénopathies médiastinales (20% des cas).on peut observer un syndrome de veine cave supérieur (distension veineuse du cou et des membres supérieurs, accompagnée d'un oedème en pélerine).
- Adénopathies rétro-péritonéales, mésentériques, pelviennes (compression possible des uretères). Autres localisations : hépatosplénomégalie, lésions osseuses, lésions cutanées, tumeur de l'amygdale, lésions gastro-intestinales multiples.

4-3- Argument diagnostic (11)

Le diagnostic repose sur l'examen histologique.

- *La ponction avec étude cytologique* oriente le diagnostic en montrant des cellules plus ou moins facilement identifiées comme tumorale.
- *La biopsie* est indispensable au diagnostic. Elle montre la destruction de la structure histologique normale remplacée par les cellules lymphomateuses. Elle permet de préciser si le lymphome a une structure diffuse ou nodulaire, ainsi que la taille des cellules qui infiltrent le ganglion, éléments capitaux de pronostic. L'importance pronostique croissante des études immunohistologiques, cytogénétiques, moléculaires justifie la réalisation du prélèvement chirurgical en milieu spécialisé.

5- Bilan d'extension

L'extension du lymphome est loco-régionale, par voie lymphatique et hématogène. Ainsi, lorsqu'un diagnostic de lymphome non Hodgkinien a été porté, un bilan d'extension est indispensable pour :

- Apprécier des localisations de la maladie en fonction de laquelle se décide en partie le traitement.
- Rechercher des localisations qui ont une importance pronostique comme la moelle osseuse, ou demandant des traitements particuliers comme le système nerveux central.
- Estimer la masse tumorale qui dépend de l'extension de la maladie et de la taille des atteintes ganglionnaires ou extra-ganglionnaires les plus manifestes.
- Documenter la réponse thérapeutique.

L'examen clinique recherche les signes généraux, les atteintes ganglionnaires superficielles dans les aires majeures et accessoires (épithrochléenne).

La tomodensitométrie ou l'imagerie par résonance magnétique est indispensable à la recherche des atteintes médiastinopulmonaires par sensibilité supérieure à la radiographie. La tomodensitométrie et la lymphographie, sont également indispensables pour rechercher les atteintes ganglionnaires ou tissulaires intraabdominales.

L'examen de l'anneau de Waldeyer doit être complété par une radiographie ou une tomodensitométrie du cavum.

Au moins une biopsie ostéo-médullaire est indispensable, quel que soit le type histologique du lymphome. Si une première biopsie est négative, une biopsie controlatérale augmente de 5 à 20% la fréquence de positivité.

Une ponction lombaire : l'étude cytologique du LCR est essentielle.

Un bilan biologique incluant une numération formule sanguine, Le dosage des LDH, un bilan ionique et une uricémie, permettra de diagnostiquer et de suivre l'évolution du *syndrome de lyse tumorale*.

Les autres examens (ponction-biopsie hépatique, explorations endoscopiques du tube digestif, scintigraphie osseuse,...) ne sont pratiqués que s'il existe un point d'appel et si les résultats de l'examen modifient l'extension de la maladie.

La fibroscopie gastrique est cependant systématique en cas d'atteinte ORL.

Selon les résultats des examens réalisés, une classification d'Ann Arbor des LNH sera effectuée (voir annexe).

Ils comprendront en plus du bilan d'extension, d'autres examens selon le contexte :

-**bilan hépatique et rénal**

-dosage de la **calcémie** : pouvant être augmentée en particulier lorsqu'il existe une atteinte osseuse.

-dosage de la **phosphorémie**

-le taux sérique de **LDH** (lactate déshydrogénases) et **bêta-2**

microglobuline qui sont le reflet de la prolifération de la masse tumorale et qui ont une valeur pronostique indépendante des autres facteurs.

- recherche d'une séropositivité pour **le VIH, l'hépatite C** (et le **HTLV-1** dans les LNH T).

- évaluation de la **fonction cardiaque** si le traitement prévu inclut une anthracycline.

-la **tomodensitométrie d'émission de positrons (PET)** semble être un examen de grande valeur, en particulier pour le suivi de masses résiduelles après traitement.

Il existe trois grandes étapes dans l'évaluation initiale d'un lymphome non Hodgkinien :

1) La détermination de la forme du lymphome qui nécessite la biopsie d'un ganglion ou, beaucoup plus rarement, d'un organe ou d'une partie d'un organe extra-ganglionnaire (rate, foie, moelle osseuse, poumon, etc.).

2) Le bilan d'extension qui vise à rechercher toutes les localisations de la maladie.

3) Le bilan général du patient afin d'évaluer les autres pathologies éventuellement présentes, en particulier cardiaques, et de déterminer les traitements possibles

6- Evolution et pronostic

En absence de traitement, la tendance évolutive spontanée est très variable selon les types histologiques.

Les lymphomes à petites cellules, folliculaires ou diffus, évoluent généralement lentement. Habituellement la réponse au traitement est bonne mais incomplète, avec une forte probabilité de rechute et une faible probabilité de guérison définitive même si le pronostic global permet d'espérer une survie de 10 ans et plus.

Les lymphomes à grandes cellules à l'inverse sont d'évolution spontanée rapide entraînant la mort en quelques mois en l'absence de traitement.

Avec les thérapeutiques modernes, leur guérison est d'une fréquence élevée (90%) dans les formes localisées, d'une fréquence croissante dans les formes étendues.

Certains lymphomes récemment identifiés ont des particularités pronostiques notables.

Les lymphomes « du manteau », bien que constitués de petites cellules, s'avèrent d'emblée ou rapidement résistants au traitement avec une mortalité à 5 ans particulièrement élevée.

Les facteurs les plus généralement reconnus comme de mauvais pronostics sont l'âge élevé avec une limite se situant entre 65 et 70 ans, l'altération de l'état général, taux des LDH, le volume des masses tumorales (diamètre >7 ou 10cm) et certaines localisations extra ganglionnaires ont une valeur pronostique

péjorative : localisations au système nerveux central, ostéo-médullaires, testiculaires, etc.

Le lymphome de Burkitt a depuis été décrit sous forme

« sporadique » dans tous les pays ; il s'agit généralement d'un lymphome étendu, très rapidement évolutif, avec un tropisme méningé marqué, plus fréquent chez l'enfant que l'adulte. Son pronostic a été très amélioré par les traitements modernes utilisant des polychimiothérapies lourdes.

Dans tous les cas, le pronostic est directement lié au grade histologique et à l'extension lymphomateuse : 80 à 90% de survie à 5 ans en cas d'atteinte d'un seul territoire ganglionnaire (stade I) ou de plusieurs territoires ganglionnaires du même côté du diaphragme (stade II), 50% en cas d'extension ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme (stade III), ou atteinte d'organes extra-ganglionnaires (stade IV).

A partir de ces différents pronostics, un certain nombre d'index ont été proposés ; un effort de consensus a abouti à l'index international des lymphomes agressifs qui repose sur 5 facteurs : âge, le stade du lymphome, l'indice d'activité selon l'échelle de l'OMS, le taux sérique LDH, le nombre de localisations extra-ganglionnaires (voir annexe).

7-Principes thérapeutiques (2,7,10,11)

Actuellement, le principal critère de choix d'un traitement chez un malade atteint d'un LNH est le type histologique. Il est alors habituel de distinguer les lymphomes dit «indolents» qui recouvrent la catégorie de faible malignité et les lymphomes dits «agressifs » qui recouvrent schématiquement les lymphomes de malignités histologiques intermédiaire et élevée. Cependant, de plus en plus, les lymphomes de Burkitt et les lymphomes lymphoblastiques sont traités, chez l'adulte et plus encore chez l'enfant, selon des modalités particulières.

La prescription d'une chimiothérapie intensive représente l'essentiel du traitement de ces lymphomes alors que la place de la chirurgie et l'irradiation a été progressivement réduite au profit de l'efficacité croissante de la chimiothérapie.

- **La chirurgie**

Elle n'a plus d'indication dans le traitement des lymphomes. Sa place est limitée à :

- la biopsie d'exérèse d'une tumeur très localisée qui bénéficiera ultérieurement d'un traitement plus intensif.

- l'exérèse éventuelle d'une masse lors d'un bilan de rémission, pour faire la part entre une tumeur nécrosée et un résidu tumoral viable.

- au traitement d'une complication chirurgicale.

- **La radiothérapie**

Elle reste encore utile dans certains cas, tels que :

- la décompression rapide des voies aériennes médiastinales ou de la moelle épinière,
- irradiation panméningée lors d'une cytologie positive du LCR, d'une évolution leucémique ou une infiltration basicrânienne ; lors d'une consolidation chimiothérapeutique sous forme d'irradiation corporelle totale suivie d'une greffe de moelle .

- **La chimiothérapie**

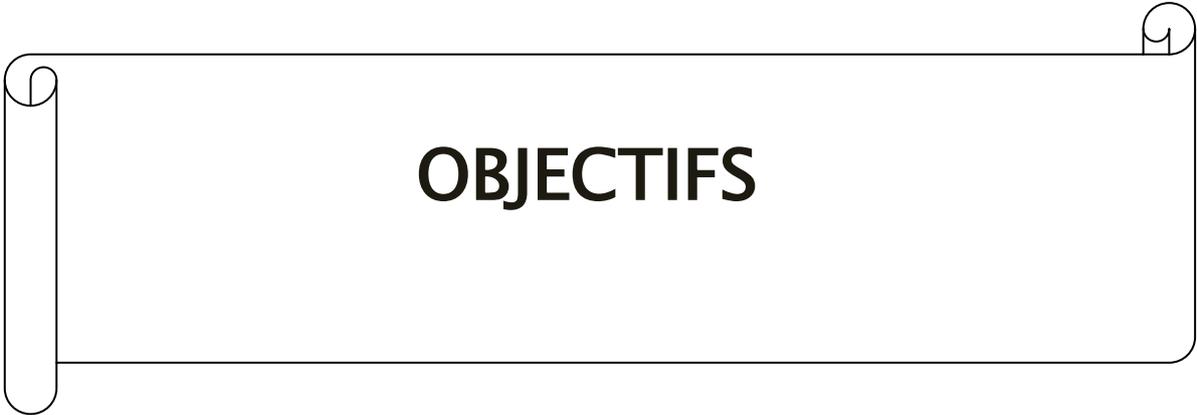
C'est la base du traitement des lymphomes non hodgkiniens même quand la présentation clinique apparaît comme localisée du fait du très haut risque de maladie microscopique diffuse. C'est une tumeur chimio-sensible et chimiocurable. Les stratégies thérapeutiques sont différentes selon la classification cellulaire du LNH (voir annexe).

De nombreux médicaments sont utilisés, le plus souvent en association.

- **L'immunothérapie** spécifique à base d'anticorps monoclonaux.
- **La greffe de moelle** est surtout utilisée lors des rechutes et rémissions partielles dans les lymphomes agressifs. Sa place est indéterminée dans les lymphomes de faible agressivité histologique et en première rémission complète.

- L'allogreffe est réservée pour les formes de très mauvais pronostic du sujet jeune : lymphome lymphoblastique avec localisations médullaires ou neurologiques. Elle est alors réalisée en consolidation après obtention d'une rémission complète ou après rattrapage lors des rechutes.

- L'intensification suivie de sauvetage par autogreffe de cellules souches médullaires ou sanguines est utilisée soit en consolidation dans les formes de mauvais pronostic, soit lors des rechutes après obtention d'une deuxième réponse.



OBJECTIFS

Les objectifs de notre étude sont:

✓ **Objectif général :**

Décrire les lymphomes non Hodgkiniens au sein du service de médecine interne du CHU HASSAN II de FES.

✓ **Objectifs spécifiques:**

- Evaluer la prévalence des lymphomes malins non Hodgkiniens.
- Dégager les aspects épidémiologiques, cliniques, paracliniques des patients suivis pour un lymphome non Hodgkinien ainsi l'aspect anatomopathologique.
- Décrire l'attitude thérapeutique des malades du LNH du CHU HASSAN II de Fès.
- Déterminer les résultats de la prise en charge et le suivi des malades du lymphome non Hodgkinien



MATERIEL ET METHODES

1- CADRE D'ETUDE

Le recrutement a été effectué dans le service de médecine interne du CHU HASSAN II de FES

2- TYPE ET DUREE D'ETUDE

Il s'agissait d'une étude rétrospective descriptive sur une période de 4 ans, allant de janvier 2009 à décembre 2012.

3- PATIENTS

La collecte des données s'est faite sur dossier médical. La population étudiée est représentée par les malades atteints de LNH ganglionnaires ou extra-ganglionnaires, âgés de 16 ans et plus.

3-1- Critères d'inclusion

Ont été inclus dans notre étude, tous les patients d'âge supérieur ou égal à 16 ans, sans distinction de sexe, chez qui le diagnostic de lymphome non Hodgkinien a été histologiquement confirmé.

3-3- Critères d'appréciation de l'extension

L'appréciation du stade d'extension clinique a été faite à l'aide d'un examen clinique et un bilan paraclinique d'extension.

3-4- Critères d'évolutivité clinique

Ces critères ont été appréciés sur l'absence ou la présence des signes généraux soit un amaigrissement >10% du poids initial, une fièvre et de sueurs nocturnes profuses.

Le stade A correspondait à l'absence d'amaigrissement, de fièvre et de sueurs nocturnes profuses.

Le stade B correspondait à la présence d'au moins un de ces trois signes.

4- METHODES

Tous les patients de notre étude ont été colligés en fonction des données socio-démographiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutives. Ces données étaient portées dans des dossiers que nous avons recueilli sur un support de données (fiche d'enquête : voir annexe).

4-1- L'interrogatoire : permet de

- ✓ déterminer le statut sociodémographique (nom, prénoms, âge, sexe, profession, résidence)
- ✓ se renseigner sur le motif de consultation, le début de la maladie, les premiers symptômes, les signes associés

4-2- L'examen physique :précise

- ✓ la taille, le poids, la température
- ✓ la trophicité (normale, maigre, cachectique)
- ✓ la localisation initiale de la tumeur
- ✓ les signes ORL
- ✓ les problèmes digestifs
- ✓ l'existence des foyers pulmonaires
- ✓ les signes infectieux et/ou hémorragiques
- ✓ les caractéristiques des adénopathies et des masses.

4-3- Les examens complémentaires

Ils avaient une visée diagnostique et qui permettaient de préciser l'extension clinique et le stade évolutif du lymphome : sérologie VIH, hémogramme, vitesse de sédimentation et les examens de la biochimie du sang ; BOM.

Les radiographies du thorax de face, cavum de profil, les échographies abdominales et TDM cérébrales, thoraco-abdominale ont constitué l'essentiel du bilan d'imagerie médicale

4-4- Traitement anticancéreux et évaluation de la toxicité

5- **ANALYSE STATISTIQUE**

Dans un premier temps, une analyse descriptive des caractéristiques épidémiologiques ; cliniques ; biologiques ; anatomopathologiques ; thérapeutiques et évolutives des patients a été effectuée.

Lors de la comparaison de groupes, nous avons utilisé les tests paramétriques classiques (Test de Khi², test de Student) en utilisant le logiciel Epi-info (version 3.3.2).



RESULTATS

Notre étude concerne 322 cas colligés au service de médecine interne CHU Fès sur une période de 4 ans, allant de janvier 2009 au décembre 2012.

I- Caractéristiques socio-démographiques

1-Fréquence :

Par rapport aux autres hémopathies prises en charge au service de médecine interne ; le LNH constitue l'hémopathie la plus recrutée au service de médecine interne. Elle constitue presque la moitié (44%) de l'ensemble des hémopathies. (Figure1)

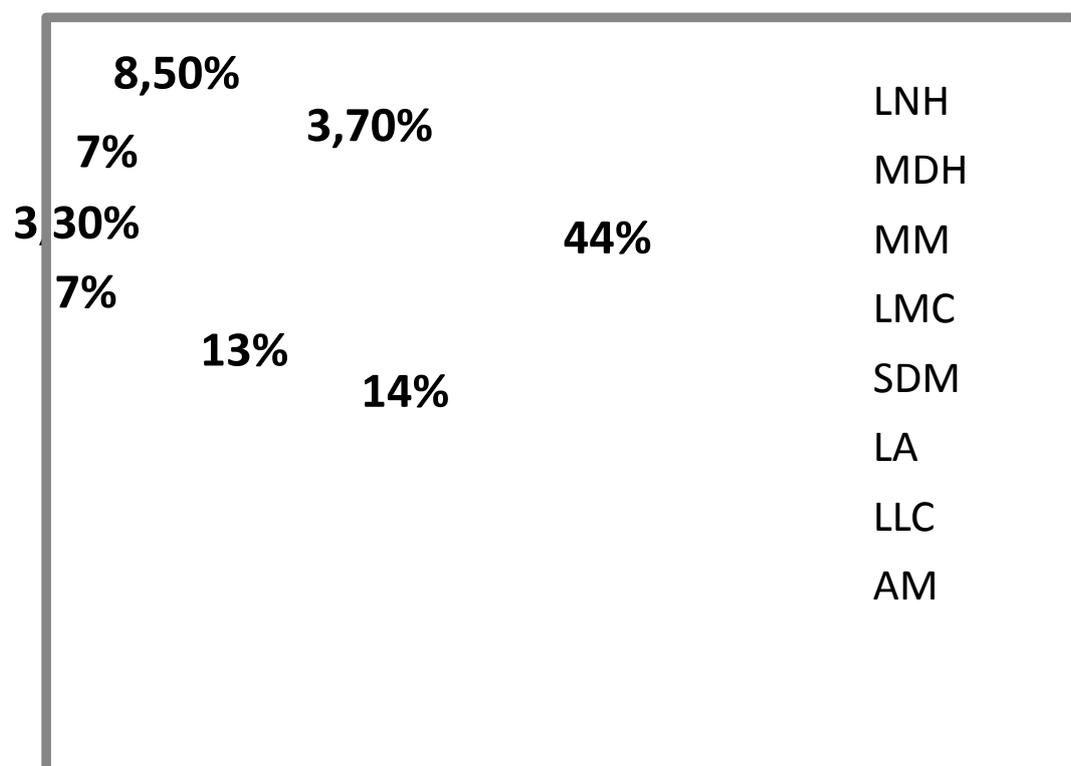


Figure 1 : fréquence des hémopathies au sein du service de médecine interne

2- Sexe :

Notre série comprend 130 femmes (40.3%) et 192 hommes (59.6 %) avec un sexe ratio Homme/Femme de 1.47 avec une légère prédominance masculine. **(Figure 2)**

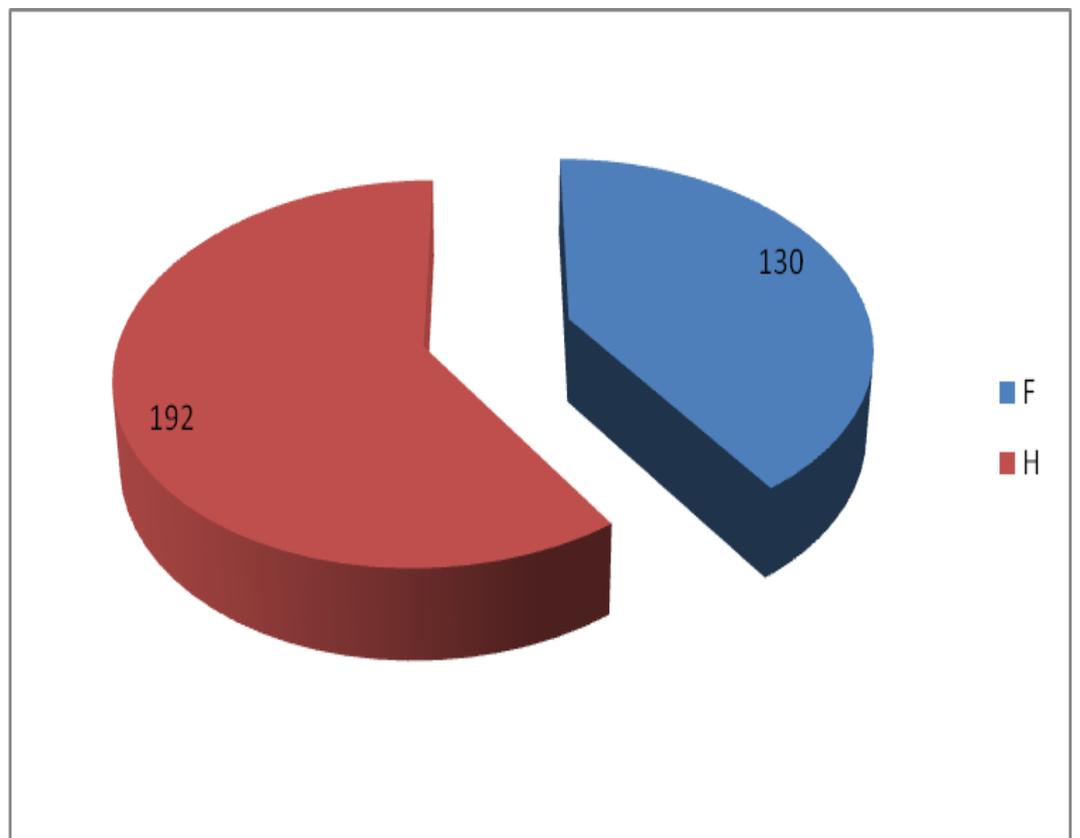


Figure 2 : La répartition des cas selon le sexe.

3- Age :

L'âge moyen de nos patients lors de leur inclusion dans notre étude est de 51,5 ans avec des extrêmes allant de 15 ans et de 93 ans.

Environ un tiers des patients soit 33.8% étaient âgés plus de 60 ans (**tableau I**)

Tranche d'âge (en année)	Fréquence	Pourcentage %
16-20	15	4
20-40	80	24.8
40-60	118	36.6
60-93	109	33.8
Total	322	100

Tableau I : Répartition des patients selon l'âge

4- Origine géographique :

Nos malades provenaient des différentes régions du Maroc. Les deux tiers des cas de LNH colligés provenaient de la région de Fès- Meknès- Taounate. Ces résultats nous inciteront à mener une autre étude à la recherche des facteurs de risque des LNH dans ces régions. **(Tableau III)**

Région provenance	Fréquence	Pourcentage
Fès	80	24.8%
Meknès	57	17.7%
Taounate	61	18.9%
Taza	9	2%
Oujda	20	6%
Elhouceima- Nador	16	4%
Errachidia	8	2%
Tanger	4	1%
Midelt-Khenifra-Azrou	7	2%
Boulmane	10	3%
Non précisé	50	15.5%
Total	322	100

Tableau III : Répartition des patients selon leur lieu de résidence

II- Antécédents :

La majorité de nos patients (soit 84.7%) n'avaient pas d'ATCD particuliers et seulement 15% des patients présentaient un ATCD.

Nous avons 14 patients avec une sérologie virale positive dont 9 patients avaient une hépatite virale B et C active ayant nécessités un traitement antivirale avant de démarrer la chimiothérapie

On note 5 cas porteurs d'une infection rétrovirale sous traitement antirétrovirale.

Par ailleurs, 3 de nos patients avaient un ATCD de tuberculose pour lequel ils ont reçu un traitement anti bacillaire et déclaré guéris.

Nous avons 16 patients suivis une cardiopathie avec un âge moyen de 60 ans.

On note également que 4 de nos patients avaient une insuffisance rénale d'étiologie non étiquetée ; non au stade d'hémodialyse.

(Tableau IV).

ATCD	Fréquence	Pourcentage
Cardiopathie	8	2.4%
HTA	8	2.4%
BPCO	2	1.2%
Asthme	1	
Tuberculose	3	1.2%
Atteinte rénale	4	1.2%
Diabète	9	2%
HIV	5	1.5%
HVC	3	2%
HVB	6	1%
RAS	273	84.4%
TOTAL	322	100%

Tableau IV : Répartition des patients selon les ATCD

III- Clinique :

Les circonstances de découverte étaient diverses dominées par les signes généraux, un syndrome anémique et des poly adénopathies (**Tableau V**).

Pratiquement tous nos patients (soit 91%) présentaient des signes généraux faits de fièvre, sueurs nocturnes et amaigrissement. Alors que la moitié des cas soit 54% se présentaient des polyadénopathies.

CDD	Fréquence	Pourcentage
Sx généraux	295	91.6
Sd anémique	250	77
Sd infectieux	77	23.9
Sx digestifs	23	7
PolyADP	176	54.6
Sx ORL	9	2.7
Sx respiratoires	8	2.4
Douleurs osseuses	6	1.8
Sx neurologiques	7	2.1
TVP	2	
Insuffi cardiaque	1	
Tumeur oculaire	4	1.2
Tumeur cutanée	3	
Total	322	100%

Tableau V : Répartition des patients selon les circonstances de découverte

IV- Paraclinique :

1- Stadification

Selon la classification d'Ann Arbor et grâce aux bilans d'extension radiologique, scannographique et endoscopique réalisés ; on a pu stadifié 319 patients dont 291 patients étaient stades III et IV (soit 90.3%) et seulement 28 patients (soit 8%) étaient stade I et II (Figure 3).

Presque la majorité des patients présentaient des signes cliniques d'évolutivité au moment du diagnostic, à savoir : un amaigrissement plus de 10% du poids sur 6 mois ; une fièvre plus de 38.5° et des sueurs nocturnes.

Nous avons répertorié 10 cas de lymphome primitif dont 6 cas étaient d'une localisation extra nodale : cérébrale, cardiaque, splénique et palpébral.

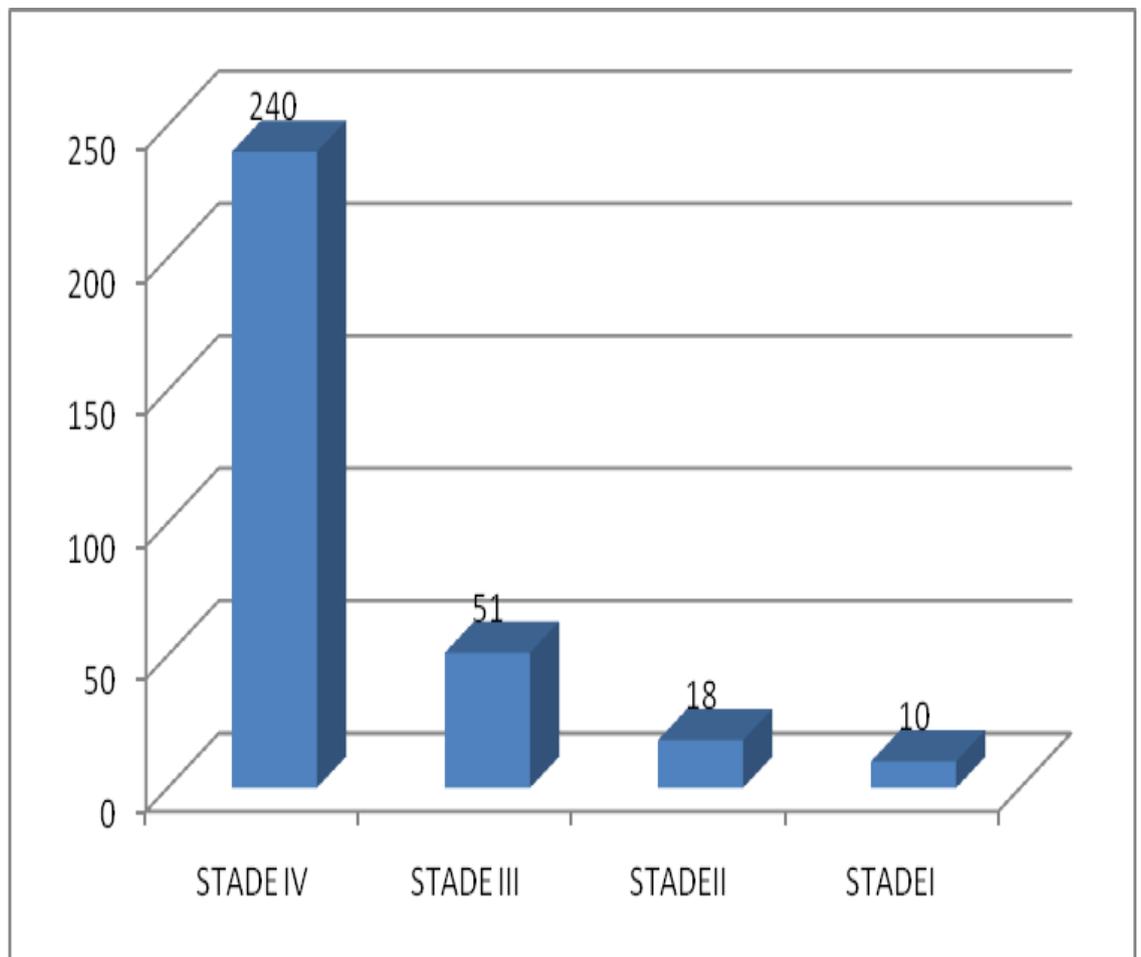


FIGURE 3: REPARTITION DES PATIENTS EN FONCTION DE LA CLASSIFICATION D'ANN ARBOR

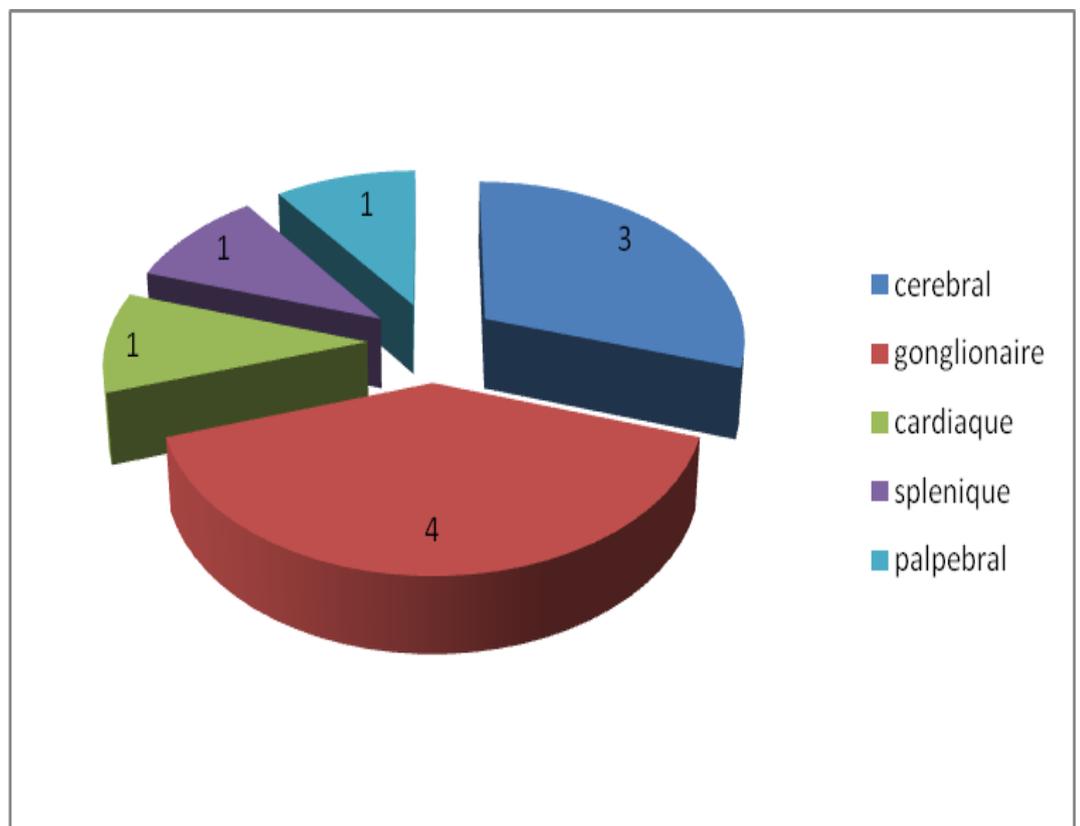


Figure 4 : La localisation des lymphomes primitifs

2-Facteurs pronostic :

Les facteurs pronostic étudiés dans notre série sont en fonction du type histologique retrouvé sur la biopsie.

C'est ainsi, parmi les 172 cas de LNH diffus à grandes cellules B, l'IPI était de pronostic intermédiaire chez 56.6% des cas, de bon pronostic chez 24.5% des cas et de mauvais pronostic chez 18.8% des cas.

Concernant les sujets âgés, l'IPIaa était péjoratif chez 81% des cas.

Parmi les 11 cas de LNH folliculaires, le FLIPI était de mauvais pronostic chez plus de la moitié des patients (soit 54% des cas) ; alors que le groupe de bon pronostic était de 27.2% et le groupe de pronostic intermédiaire présentait 18% des cas.

Parmi les 24 cas de LNH du manteau, le MIPI était de mauvais pronostic dans plus de la moitié des cas (soit 54% des cas) ; de bon pronostic dans 25% des cas et de pronostic intermédiaire dans 20.8% des cas.

3-Site de la biopsie

Dans tous les cas de notre série, le diagnostic a été porté histologiquement par une biopsie d'organe, représentée essentiellement par une biopsie ganglionnaire dans 69.8% des cas (**Tableau VII**)

Site de la biopsie	Fréquence	Pourcentage
Ganglionnaire	225	69.8%
Gastrique	63	19.5%
Colique	2	
Osseuse	4	
Médullaire	2	
Cavum	4	
Amygdale	2	
Bronchique	1	
Pleurale	5	
Cutanée	2	
Cérébrale	3	
Cardiaque	1	
Rénale	1	
Splénectomie	1	
Mammaire	1	
Parties molles	1	
Total	322	100%

Tableau VII : Répartition des patients selon le site biopsié

V- Profil anatomopathologique :

A l'aide d'un panel d'anticorps incluant CD3, CD10, CD5, CD8, CD20, CD79, CD30, CD56, Ki-67 et selon la classification de l'OMS, on a reparti nos patients selon le type histologique en LNH agressifs et LNH indolents.

Le LNH agressif était majoritairement dominant soit 73.2% des cas de LNH ; Le type histologique le plus fréquemment retrouvé était le LNH diffus à grande cellule phénotype B de l'ordre de 53%.

(Figure 5)

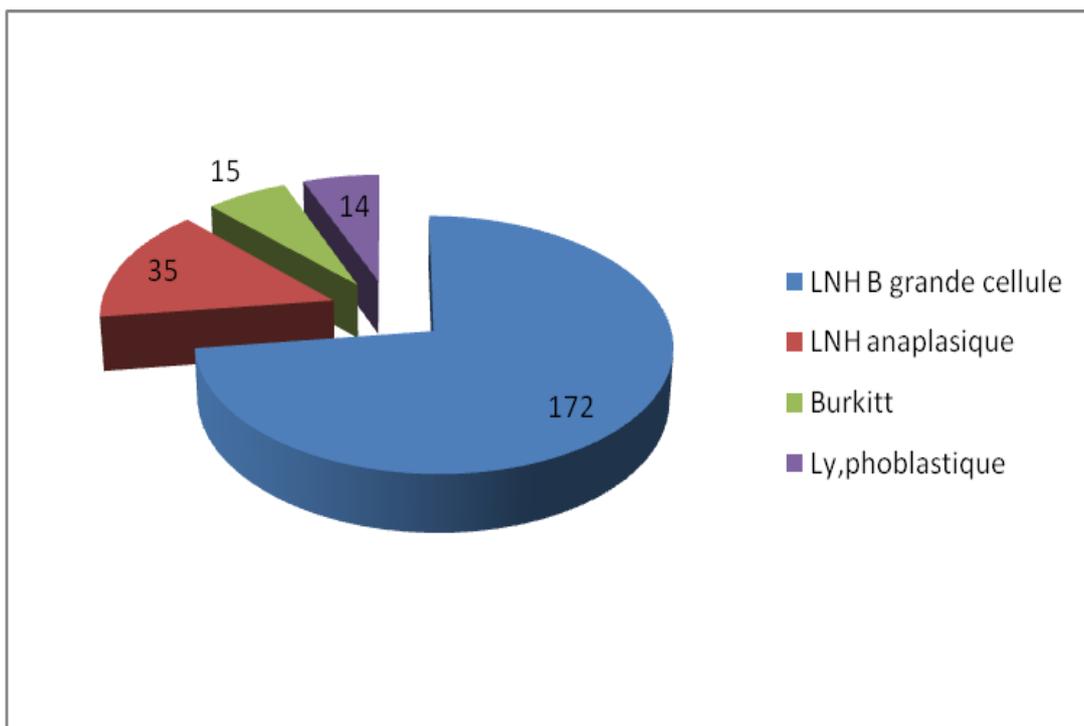


Figure 5 : REPARTITION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES LNH
AGRESSIF

Par ailleurs, le LNH indolents présentait 26.8% des cas des LNH de la série; un tiers des patients avait un lymphome MALT et un tiers avaient un LNH de manteau. (**Figure 6**)

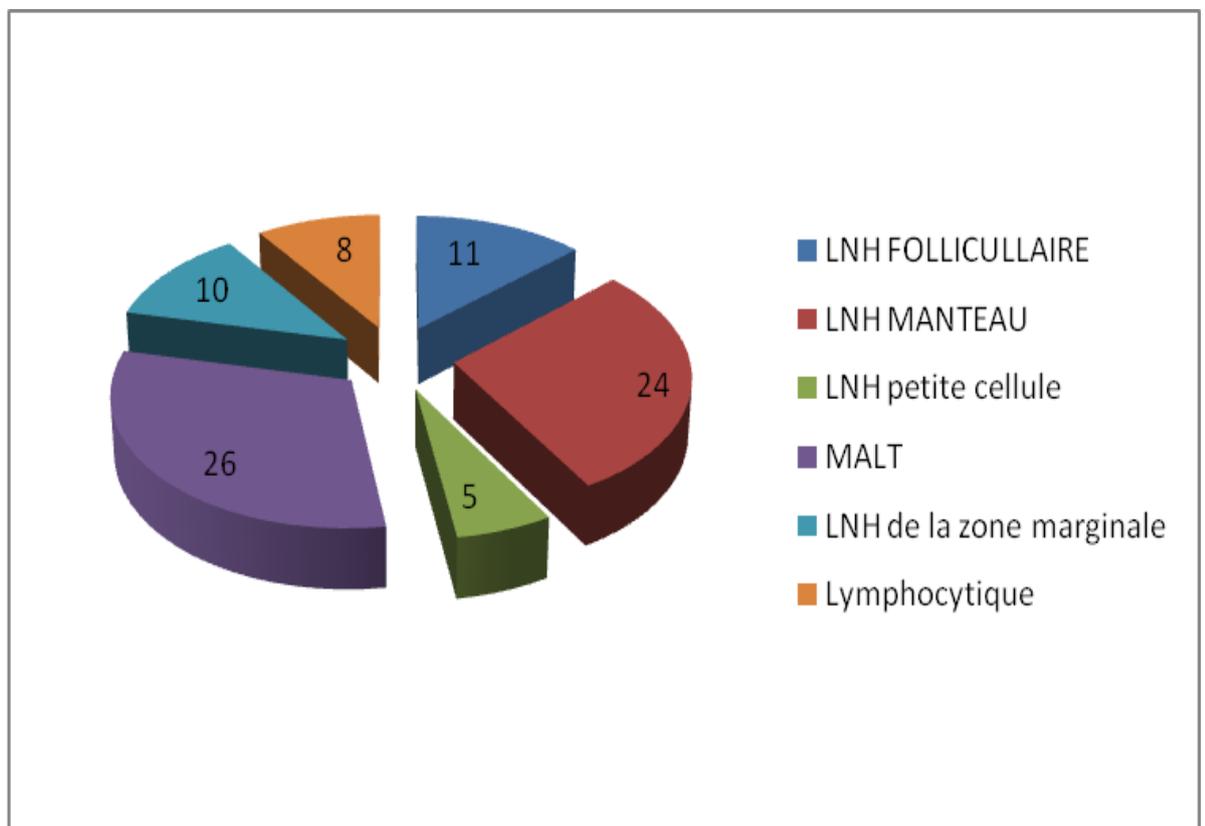


Figure 6 : REPARTITION ANATOMOPATHOLOGIQUE DES LNH
INDOLENTS

VI- Traitement :

Sur 322 patients, seul 44 patients n'ont pas été traité par une chimiothérapie soit parce qu'ils ont été perdus de vue soit décédés avant tout traitement.

Parmi les 172 patients ayant un LNH B à grande cellule (soit 53.4% des LNH) : 18 patients (soit 10,4%) étaient non traités; 101 patients (soit 58,7%) ont reçu un protocole RCHOP ; 45 patients (soit 26,1%) ont reçu un protocole CHOP et seulement 4 patients ont reçu un COP du fait de leur âge et les morbidités cardiaques associées.

Parmi les 35 LNH T (soit 10.8% des LNH): 24 patients ont reçu un protocole CHOP (soit 68.5% des cas) ; 4 patients ont reçu un CHOEP ; 3 patients ont reçu un protocole COP vu l'atteinte cardiaque et 4 patients n'ont pas été traités.

Parmi les 26 cas du lymphome type MALT (soit 8% des LNH) : 12 patients ont reçu un protocole RCHOP ; 3 patients ont reçu le protocole CHOP ; 2 patient ont reçu mini COP vu leur âge et 9 patients n'ont rien reçu.

Pour le LNH de la zone marginale, les 10 cas (soit 3%) ont reçu un protocole RCHOP.

Parmi les 11 cas de LNH folliculaires (soit 3.4%) : 7 patients ont reçu le protocole RCHOP ; 1 patient a reçu le protocole CHOP et 3 patients ont reçu le Rituximab seule.

Parmi les 14 cas de lymphome lymphoblastique: 12 patients ont reçu leur protocole GRALL et 2 patients n'ont pas été traités.

Parmi les 15 cas de lymphome de Burkitt : 14 patients ont reçu un protocole de Burkitt et un seul patient décédé avant tout traitement.

Parmi les 24 cas de LNH du manteau (soit 7%) : 19 patients ont reçu un protocole RCHOP ; 2 patients étaient non traités ; 2 patients ont reçu un protocole COP et un patient a reçu un protocole CHOP.

Les 5 cas de LNH à petite cellule ont reçu un protocole CHOP.

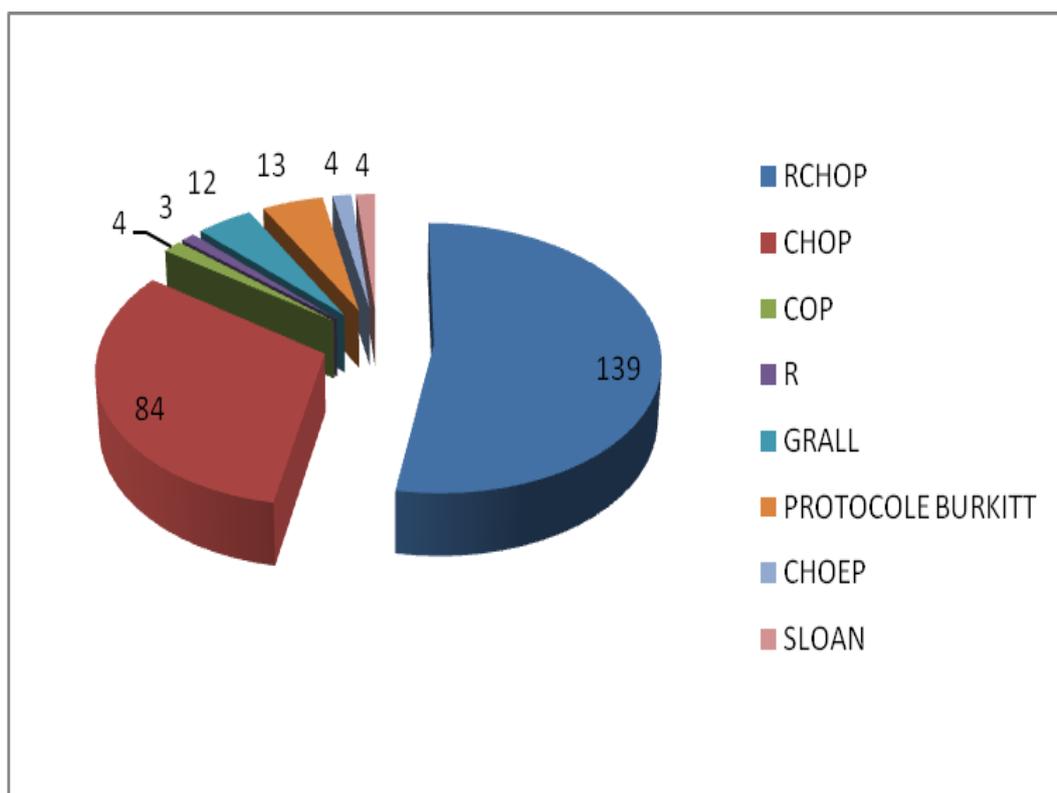


Figure 7 : REPARTITION DES LNH SELON LES PROTOCOLES DE CHIMIOTHERAPIE ADMINISTREES EN 1ERE LIGNEE

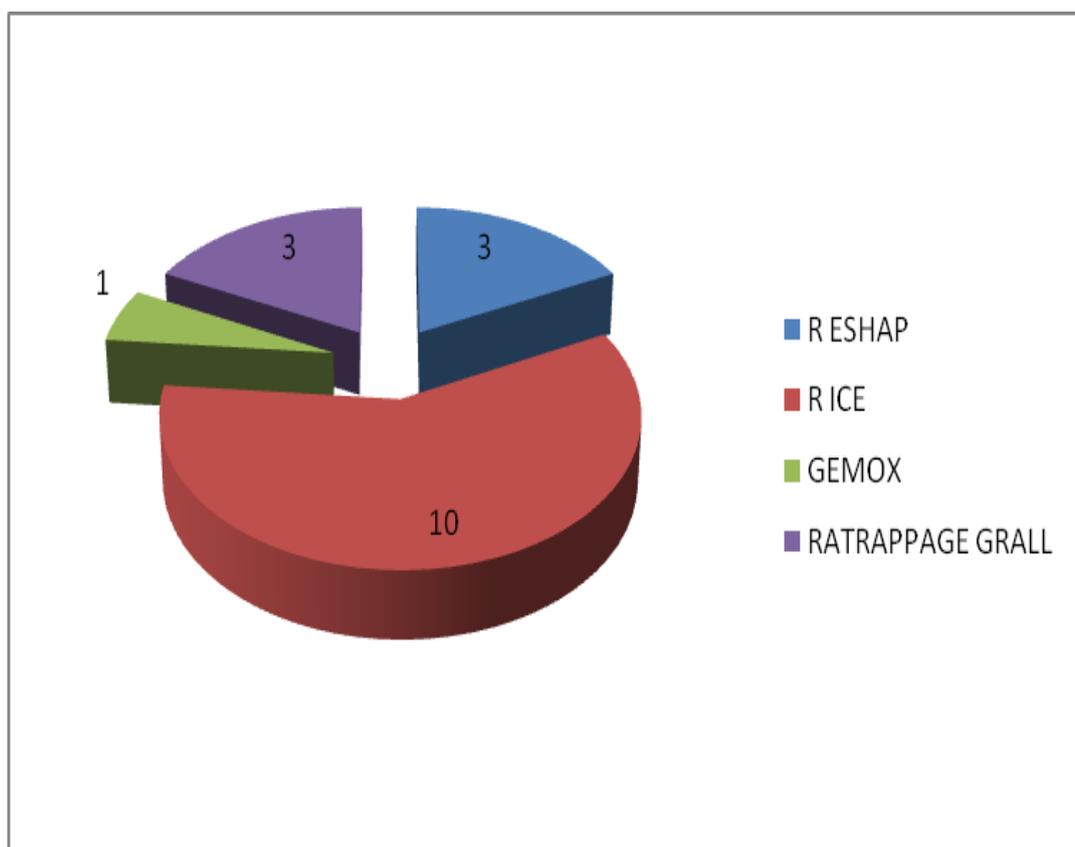


Figure 8 : REPARTITION DES LNH SELON LE PROTOCOLE DE CHIMIOTHERAPIE 2EME LIGNEE

VII- Profil évolutif :

L'évolution dans notre série a été marquée par un taux de décès à 23.9% des cas. Le décès était secondaire à une transformation en leucémie aigue chez 5 patients, secondaire à une septicémie chez 8 patients et 3 cas d'embolie pulmonaire. Par ailleurs ; 25 dossiers étaient en cours d'évaluation au moment d'exploitation des dossiers.

La rémission complète était objectivée chez 53.7% des patients ; une rémission partielle observée chez 5% des cas, alors que 6.8% des patients ont progressés ou étaient réfractaires au traitement d'où le passage à d'autres lignées thérapeutiques.

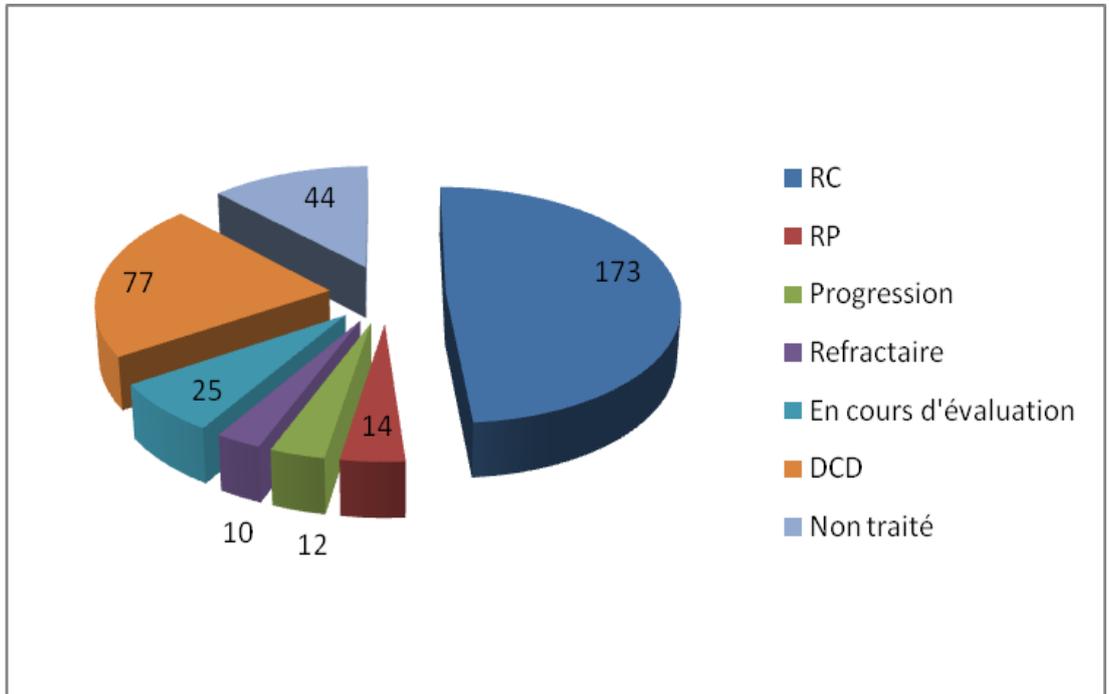


Figure 9 : REPARTITION DES LNH SELON LA REPONSE AU TRAITEMENT

Plusieurs complications ont émaillées le traitement, elles étaient d'ordre infectieuse dans 9 cas : tuberculose, aspergillose, septicémie, infection pulmonaire, méningite.

La complication thromboembolique a été retrouvée chez 10 cas avec 3 cas d'embolie pulmonaire.

On a répertorié un cas d'hépatite médicamenteuse et 7 cas ont évolué vers la leucémisation. (Figure10)

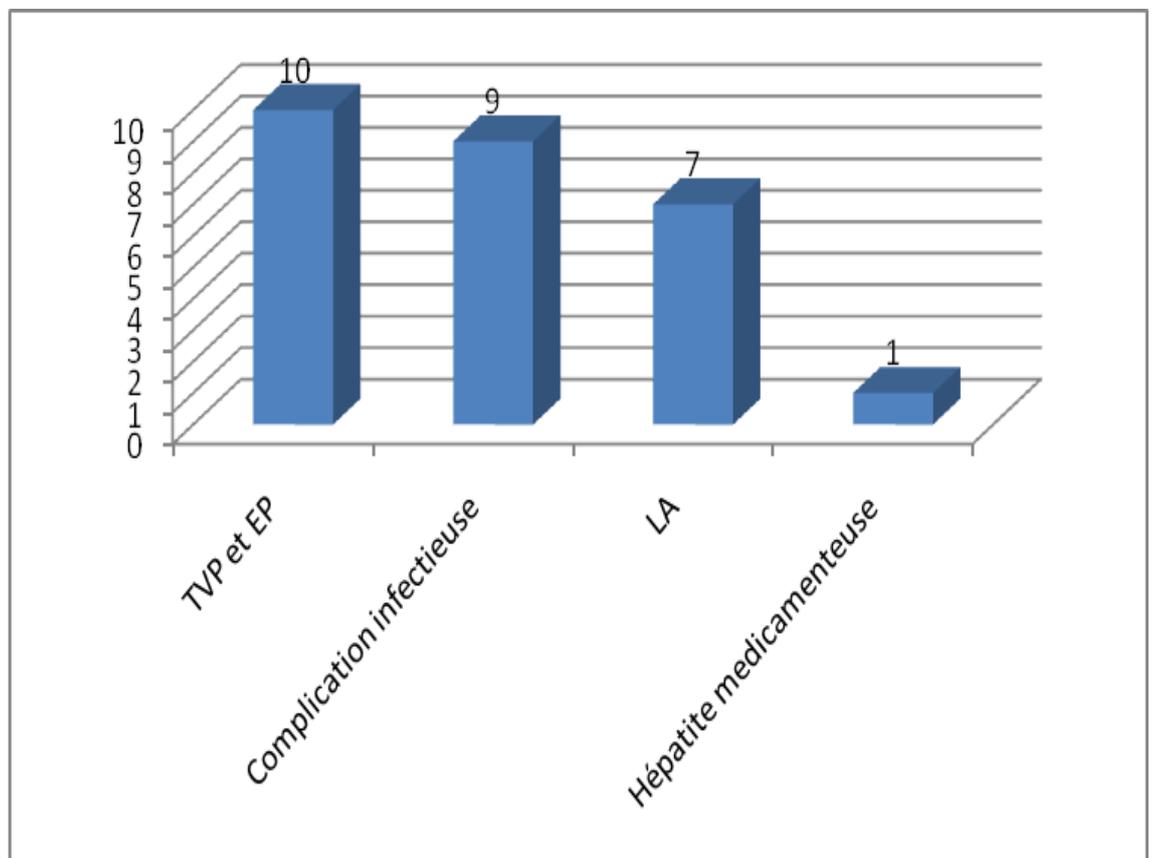


Figure 10 : REPARTITION DES LNH SELON LES COMPLICATIONS

AU COURS DU TRAITEMENT



1- Méthodologie

Nous avons mené une étude rétrospective descriptive sur 4ans allant de janvier 2009 à décembre 2012, au service de médecine interne du CHU HASSAN II de FES.

Durant cette période, des données anamnestiques, cliniques et paracliniques ont été recueillies et elles nous ont permis de recruter 322 patients sur la base du dossier médical, à des stades différents de leur pathologie.

Le recrutement portait essentiellement sur les patients chez qui le diagnostic de lymphome non hodgkinien était porté.

Le caractère rétrospectif de notre étude n'a pas permis d'optimiser le recueil des facteurs de risque des lymphomes non hodgkiniens.

2- Aspect socio épidémiologique

2-1- Fréquence

Le LNH est l'hémopathie la plus représentée au sein de l'activité oncohématologie du service de médecine interne du CHU Hassan II de Fès, en effet, nos données rejoignent celles retrouvées à l'échelle nationale.

<u>TAOUSSE</u>	<u>REGISTRE</u>	<u>INO</u>	<u>REGISTRE</u>	<u>SERVICE MI</u>
<u>IBN ROCHD</u>	<u>HEMOPATHIES</u>	<u>RABAT</u>	<u>HEMOPATHIES</u>	<u>FES</u>
<u>CASABLANCA</u>	<u>CASABLANCA</u>	<u>1985-2002</u>	<u>MARRAKECH</u>	<u>2009-2012</u>
<u>1995-2001 (1)</u>	<u>2005-2007 (2)</u>	<u>(3)</u>	<u>2007 (4)</u>	
1811*-226/an	600-200/an	3985**- 221/an	70/an	322-80/an

* : myélome inclus **: MDH incluse.

1:Taousse faculté de médecine Casablanca.

2: ministère de la santé.

3-4:association Lalla Salma de lutte contre le cancer

2-2- L'âge

Nous avons constaté que la moyenne d'âge dans notre série est de 51 ans.

La tranche d'âge la plus vulnérable est celle comprise entre 40-93 ans avec un taux de 66%. Les âges extrêmes étaient de 15 à 93 ans. Ce constat a été retrouvé dans d'autres séries chinoises (16,17).

2-2- Le sexe

Nous rapportons dans notre série une légère prédominance masculine (59,6%) soit un sex-ratio H/F=1,47. Nos résultats sont proches des constats faits dans la littérature où le rapport homme/femme est 1,7 dans l'étude de JIAN SUN et All (16) et de 2.3 pour *Ya-Li Ren et All (17)*.

2-3- La résidence

Les patients de notre étude résidaient dans différentes régions du royaume sans pouvoir préciser leur provenance : milieu rural ou urbain du fait du caractère rétrospectif de l'étude.

Nous avons constaté que la quasi-totalité des cas colligés sont de bas niveau socio-économique. Cependant, les facteurs de risques n'ont pu être explorés dans cette étude à cause de son caractère rétrospectif.

3- Les aspects cliniques

Les symptomatologies pour lesquelles les patients ont consulté, étaient assez diversifiées et variées avec une prédominance des signes généraux et des polyadénopathies. Ceci rejoint les données de la littérature

4- Les aspects paracliniques

➤ Ponction à l'aiguille fine ou biopsie :

Le diagnostic de lymphome dans notre série reposait essentiellement sur l'examen histologique après une biopsie de la masse tumorale ou d'un ganglion.

Dans notre série, le ganglion constituait le site le plus biopsié dans 54% des cas alors que dans d'autre série, le diagnostic était porté par une biopsie ganglionnaire dans 36,6 %des cas (16).

➤ Types histologiques :

Les résultats histologiques montrent une prédominance des lymphomes B à grande cellule dans 53,4% des cas , ce qui dépasse les données de la littérature ; en effet ; dans la série chinoise le LNHB DGC était retrouvé dans 34% (17).

➤ Stade d'Ann Arbor :

Dans notre série ; on a répertorié 291 patients stade III et IV d'Ann Arbor soit 90,3%. Ce constat dépasse considérablement le pourcentage retrouvé dans d'autres séries qui est 60% (16,17), ceci est du probablement au retard de consultation des patients.

➤ Causes du décès :

L'évolution dans notre série a été marquée par un taux de décès à 23.9% des cas. Le décès était à une transformation en leucémie aigue; une complication infectieuse et thromboembolique.

Le décès était lié significativement à l'âge avancé (p : 0,007) et non lié au stade (p : 0,37), ni à l'IPI défavorable (p : 0,13), ni aux tares associées (p : 0,72)

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip on top, both with rounded ends and small circular details at the corners.

Recommandations

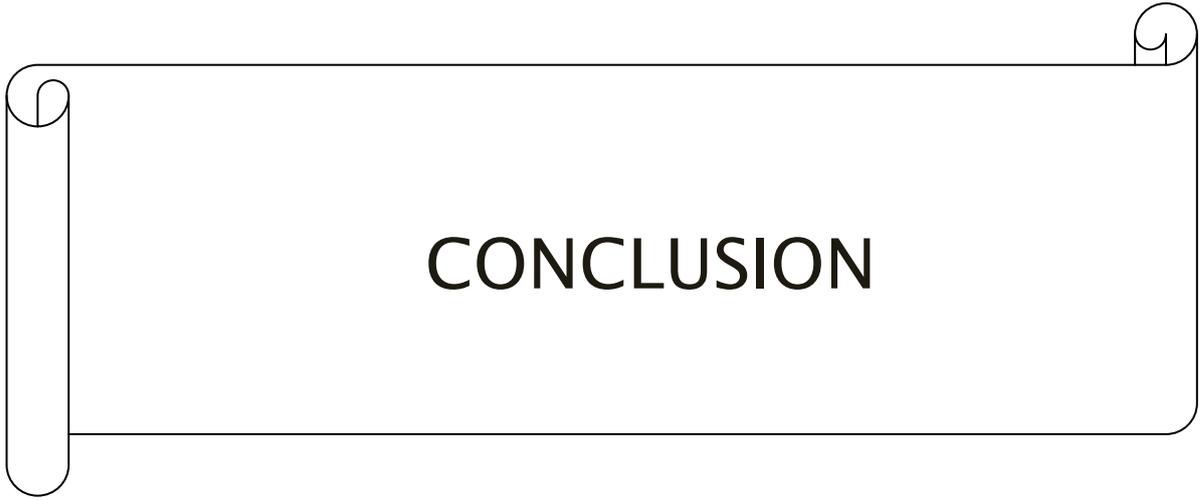
Au vu des données de notre travail et de ses limites, nous suggérons l'acquisition de nouvelles attitudes dans la prise en charge globale du lymphome non Hodgkinien :

- ✓ œuvrer pour la meilleure disponibilité des produits sanguins et dérivés ;
- ✓ l'encouragement de la recherche sur les facteurs de risque des cancers hématologiques ;
- ✓ la création d'associations pour la sensibilisation, l'éducation, l'information et le soutien aux patients atteints de lymphome.
- ✓ la standardisation et l'informatisation (déjà instaurée au CHU) des dossiers afin de permettre un recueil rapide du maximum d'informations;
- ✓ la recherche systématique d'adénopathies et d'hypertrophie d'organe lors de tout examen clinique, suivi d'une demande de numération formule sanguine chez tout patient présentant des masses ou des signes suspects de lymphome;-
- ✓ rendre plus rapide la prise en charge spécialisée en raccourcissant les délais pour effectuer un bilan d'extension ou une relecture anatomo-pathologique pour confirmation

- ✓ Généraliser le panel immunohistochimique à l'instar de ce qui se passe au CHU afin de rendre le diagnostic fiable d'emblée
- ✓ la participation active à la prévention des lymphomes non Hodgkiniens par la sensibilisation du malade et de son entourage ;

Aux populations

- ✓ le recours précoce à un médecin devant tout signe de maladie.
- ✓ L'observance et l'adhésion aux traitements



A la lumière de ce travail rétrospectif sur 4 ans ayant concerné, 322 dossiers de patients, recrutés dans le service de Médecine Interne du CHU Hassan II de Fès, il apparaît :

- ✓ Sur le plan socio épidémiologique, l'âge moyen est de 59.6 ans. Le sexe masculin était prédominant avec un sex-ratio H/F de 1,47. Nous constatons que la plupart des patients étaient de bas niveau socio économique, qui sont des facteurs défavorables à la précocité de la prise en charge.
- ✓ Une diversité des localisations des LNH avec une recrudescence des localisations ganglionnaires.
- ✓ Le type histologique le plus fréquent était le lymphome B grandes cellules dans 53,4% de cas.
- ✓ Le bilan d'extension réalisé sur la base d'examens cliniques et paracliniques a permis de classer les patients selon le stade d'évolution de leur lymphome, ainsi le stade IV avait une forte représentativité soit 74,5% des cas.
- ✓ La chimiothérapie a permis d'améliorer la santé de plusieurs patients soit 53,7% de cas de rémission complète.
- ✓ Cependant nous constatons une mortalité de presque un tiers soit 23,9% de nos patients.
- ✓ Le protocole de traitement est la chimiothérapie et c'est en fonction du type histologique et le stade de la maladie avec un taux d'effets secondaires élevés avec une prédominance de la toxicité hématologique et infectieuse.

- ✓ Les facteurs favorisant la survenue des lymphomes non Hodgkiniens n'ont pas été explorés de façon systématique et exhaustive par notre étude. Des études prospectives prenant en compte les facteurs favorisant la survenue LNH au CHU de Fès pourraient aider à l'élaboration de stratégies de traitement et de prévention.



INTRODUCTION

Les lymphomes non Hodgkinien (LNH) sont les hémopathies malignes les plus fréquentes dans le monde. Ils sont inscrits parmi les enjeux majeurs de santé publique au Maroc faisant l'objet de rémission fréquente depuis l'avènement des thérapies ciblées. Notre objectif est de mettre en évidence les caractéristiques épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et évolutives du LNH au CHU Hassan II de Fès.

MATERIELS ET METHODES

Nous avons mené une étude rétrospective des cas de lymphomes diagnostiqués dans le Service de Médecine Interne entre 2009 et 2012. Les comptes rendus anatomopathologiques de 322 cas ont été étudiés, ainsi que le mode de survenue, la description clinique, radiologique, le mode diagnostique, le type de traitement de ces tumeurs et leur évolution.

RESULTATS

L'âge moyen des patients est de 51 ans (15 à 93 ans) avec une prédominance masculine 192 hommes versus 130 femmes. La population âgée plus de 60 ans représentait 39,1% des cas.

Pour les 322 cas colligés au service ; 236 patients présentant un LMNH agressifs (soit 73,2% des LMNH) ; l'étude anatomopathologique faite selon la nouvelle classification OMS 2008 avec une immunohistochimie pour tous les patients : 172

cas de LMNH B grande cellules (soit 53,4%) ; 15 cas de Burkitt (soit 4,6%), 14 cas de lymphome lymphoblastique (soit 4,3%), 35 cas de lymphome anaplasique (soit 10,8%).

Seulement 86 Patients (soit 26,7%) présentent un LMNH indolents : 6 cas LMNH à petite cellules, 11 cas lymphomes folliculaires, 24 cas lymphomes du manteau, 8 cas de lymphome lymphocytaire et 11 cas lymphome de la zone marginale.

291 des patients (soit 90,3%) sont des stades étendus (III : 15,8%; IV:74,5%) et seulement 25 des patients (soit 8,6%) sont des stades localisés (I et II), 10 cas sont les LMNH primitifs dont 6 sont à localisation extra nodale.

Presque tous les patients sont classés B. Selon l'index pronostic international (IPI. FLIPI. MIPI) : 7 patients (soit 3%) sont à faible risque ; 31 patients (soit 20%) sont de risque faible intermédiaire ; 53 patients (soit 35%) sont de risque intermédiaires et 57 patients (soit 38%) sont à risque élevé. L'IPI ajusté à l'âge (IPIaa) est péjoratif chez 81% des patients âgés de plus de 60 ans.

Sur le plan thérapeutique : parmi les 322 cas : 44 patients n'ont pas reçu de chimiothérapie, perdus de vue avant de démarrer la chimiothérapie soit par décès, soit par refus du traitement.

Parmi les 278 patients traités : ceux ayant un LNH B diffus à grande cellule ont reçu le protocole CHOP dans 49 cas et depuis l'introduction du Rituximab au CHU, 100 patients ont reçu du

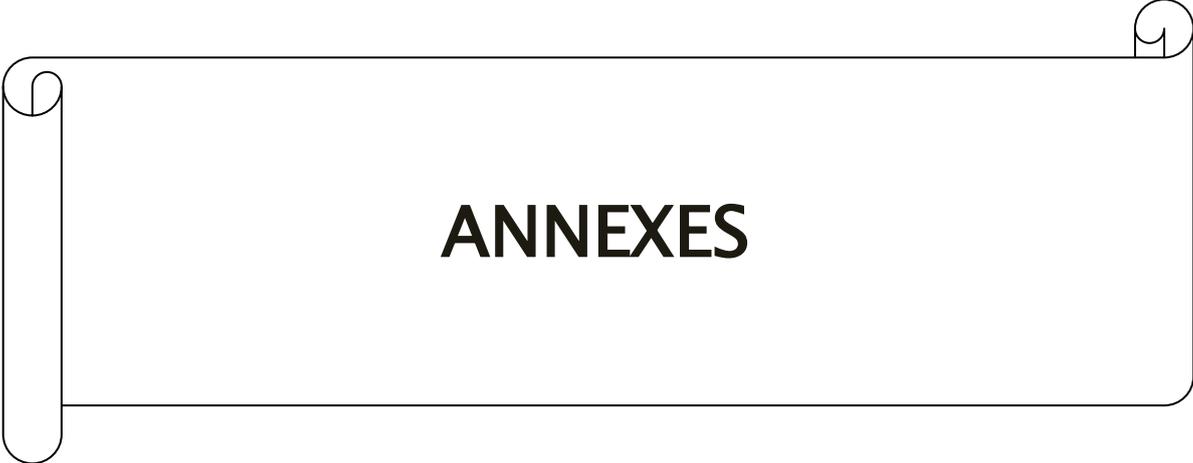
RCHOP ; 35 patients ayant un lymphome T anaplasique ont reçu le protocole CHOP et 4 patients ont reçu le protocole CHOEP.

Des protocoles particuliers ont été appliqués : 8 patients ont reçu du Rituximab seule, 13 patients ont reçu protocole Burkitt (COP ; COPADEM), 12 patients ont reçu le protocole GRALL et 4 patients ont reçu le protocole SLOAN. Une 2eme lignée (R-ICE, R-ESHAP, GEMOX) a été utilisée pour les rechutes et les progressions dans 34 des cas (soit 14,9%).

25 patients sont en cours du traitement, 195 patients présentent une bonne réponse dont 183 des patients (soit 56,8%) sont en RC ; 14 patients (soit 6%) sont en RP ; 10 patients sont réfractaires ; 77 des patients (soit 23,9%) sont décédés. Le décès était relié significativement à l'âge avancé ($p : 0,007$) et non lié au stade ($p : 0,37$), ni à l'IPI défavorable ($p : 0,13$), ni aux tares associés ($p : 0,72$)

CONCLUSION

Les nouveaux moyens diagnostiques tels que l'immunohistochimie permettent de dépister de plus en plus de LMNH, même si leur histoire n'orientant pas vers le diagnostic. De plus, des thérapeutiques de plus en plus ciblées sur le type immunohistochimique du LMNH semblent donner des résultats très prometteurs.



ANNEXES

Classification Ann Arbor

Stade I : envahissement d'une région ganglionnaire (I) ou d'un seul organe ou site extra-ganglionnaire (IE)

Stade II : envahissement de deux régions ganglionnaires ou plus du même côté du diaphragme, seules (II) ou avec envahissement limité en contiguïté d'un tissu ou d'un organe extra-ganglionnaire (IIE)

Stade III : envahissement de régions ganglionnaires des deux côtés du diaphragme (III), qui peut comprendre la rate (IIIS), un organe extra-ganglionnaire contigu (IIIE) ou les deux (IIIES)

Stade IV : envahissement diffus ou focalement disséminé d'un ou plusieurs organes ou tissus extra-ganglionnaires, avec ou sans envahissement ganglionnaire associé.

Tous les stades sont subdivisés pour indiquer l'absence (A, ex : stade IA) ou la présence (B, ex : stade IIB) de symptômes B.

LES INDEX PRONOSTIQUES

Ce sont des combinaisons de facteurs pronostiques qui permettent d'établir un score dont le but est de prévoir l'évolution du lymphome et donc de déterminer le meilleur traitement à entreprendre.

L'index pronostique international des lymphomes à grandes cellules : IPI

Il a été établi à partir d'une étude internationale menée par les plus grands groupes d'étude sur les lymphomes à partir des données de plus de 4000 malades. Il est très largement utilisé.

Les éléments retenus comme étant les plus importants sont :

- L'âge (moins de 60 ans / plus de 60 ans)
- Le taux de LDH (normal / élevé)
- L'état général (ECOG 0-1 / 2-4)
- Le stade (I-II / III-IV)
- Le nombre d'atteinte des organes (0 ou 1 / plus de 1)

Pour calculer l'IPI on additionne le nombre de facteurs défavorables, il varie donc de 0 à 5.

L'index pronostique international des lymphomes folliculaires :

FLIPI

Les éléments retenus comme étant les plus importants sont :

- L'âge (moins de 60 ans / plus de 60 ans)
- Le taux de LDH (normal / élevé)
- Le taux d'hémoglobine (> 12 / <12)
- Le stade (I-II / III-IV)
- Le nombre de ganglions atteints (4 ou moins / plus de 4)

Fiche d'exploitation :

N° d'ordre :

LNH

Identité :

Nom :

Prénom :

Sexe : homme femme

Age :

Profession :

Mutualiste :

oui

non

Antécédents :

HTA Diabète obésité manifestation CV

tabagisme chronique

Manifestation clinique :

▪ signes généraux : non oui

▪ PS 0 1 2 3 4

▪ examen des aires ganglionnaires:

▪ examen abdominal :

▪ examen pleuropulmonaire:

▪ examen cardiovasculaire :

▪ examen neurologique :

▪ examen ORL :

Para-clinique :

1) Syndrome inflammatoire :

O NFS : Hb PLQ GB PNN Lymphocytes

o VS : α normale α augmentée

o CRP : α normale α augmentée

o EPP : α normale α sd inflammatoire

o LDH : α normal α augmenté

o B2 microglobuline α normal α augmenté

SITE DE LA BIOPSIE :

✓ ADP

✓ Gastrique

✓ Colique

✓ Cavum

✓ Amygdale

✓ Rénale

✓ Osseuse

✓ Pleurale

✓ bronchique

✓ BOM

TYPE HISTOLOGIQUE :

✓ LMNH agressifs :

LMNH B à grande cellule

LMNH T anaplasique

Lymphome de Burkitt

Lymphome lymphoblastique

- ✓ LMNH indolents :

Lymphome folliculaire

Lymphome du manteau

Lymphome type MALT

Lymphome à petite cellule

STADE ANN ARBOR :

- ✓ STADE I
- ✓ STADE II
- ✓ STADE III
- ✓ STADE IV
- ✓ A
- ✓ B

FACTEURS MAUVAIS PRONOSTIC :

- ✓ IPI
- ✓ FLIPI
- ✓ MIPI

Protocole thérapeutique 1ere lignée :

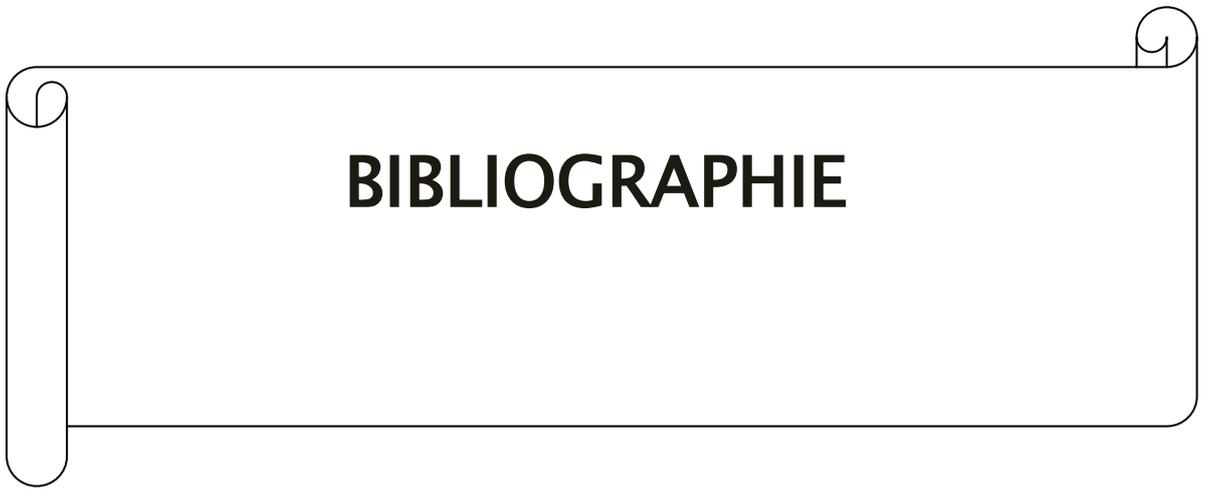
- ✕ CHOP
- ✕ CHOEP
- ✕ RCHOP
- ✕ R
- ✕ COP-COPADEM-CYVE
- ✕ Protocole GRALL

Protocole thérapeutique 2eme et 3eme lignée :

- ✕ ICE
- ✕ ESHAP
- ✕ DHAP

Evolution :

- ✕ RC
- ✕ RP
- ✕ PROGRESSION
- ✕ STATIONNAIRE



BIBLIOGRAPHIE

**1–Epidémiologie des lymphomes malins non hodgkiniens:
données actualisées.**

Chassagne–Clément C., Philip T.

Rev.Med.Int 1998 ; 19 (suppl 1) :9–11

2–Hématologie : Lymphomes malins non hodgkiniens.

Vademecum clinique du diagnostic au traitement, Fattorusso V.,
Ritter O

p.565–568. Masson, 2004.

**3– Epidémiologie actuelle des hémopathies malignes dans
les services d'hématologie oncologie médicale et de médecine
interne de l'hôpital du Point G, Bamako, Mali.** Diallo D. A, Cissoko
L. S., Cissoko Y., Diallo Y., Baby M.,Mouhaha J., Diop C.T.,
Dembélé M., Sidibé A. T.,
NDjinga NDjinga V., SalissouG.M., Dicko M.S., Traoré H. A.
Mali Médical 2005, p. 1–8, Tome XX, N° 4.

4–Epidémiologie des lymphomes.

Solal–Celigny Ph., Brousse N., Fermé Ch., Gisselbrecht Ch,Reyes
F., Coiffier B.

Lymphomes p.22–28, Paris 1997, édition Frison–Roche

5–Lymphomes non hodgkiniens.Hématologie : précis des maladies du sang.

Solal–Celigny J.–Ph., Gérard Ganem

Chap.x, p.106–127,tome II.

6– Exophtalmie et cécité révélant un lymphome malin non hodgkinienethmoido–maxillaire à cellules T.

Derbel M., Ben Zina Z., Sellami D., Ben Ayed H., Haabouni

M.,Daoud J., Frikha M., Abdelmoula M.

J.Fr.Ophtalmol., 1999 ; 22, 5, 566–570 © Masson, Paris.

7–Adénopathies cervicales métastatiques : Les lymphomes nonhodgkiniens. O.R.L

Ba Huy P.

collection universités francophones, 1996,p.61, AUPELF/UREF, Ellipses.

8–.Etude de quelques facteurs pronostics des lymphomes malins nonHodgkiniens non Burkitt en milieu tropical urbain en Côte d'Ivoire ;

Sawadogo D., Koffi K. G., Apie J., Hien F., Sangaré A Médecine d'Afrique Noire 2001 – 48 (7), p. 296–299.

9– Lymphomes malins non hodgkiniens.

Coiffer B.

Manuel pratique d'héματο-cancérologie et de chimiothérapie.

Chap.27, p.535–549. Editions Frisson–Roche, Paris 1996.

10–Lymphomes non hodgkiniens.

Daly Schveitzer N.

Abrégés cancérologie clinique,

chap.28, p427–430. © Masson, Paris, 1998.

11– Les hémopathies malignes du tissu lymphoïde : Lymphomes non hodgkiniens.

Bernard J.,Lévy J.P,Varet B.,Clauvel J–P.,Rain J.D.,Sultan Y.

Abrégé Hématologie, p.288–292, 9ème édition Masson.

12–.Les Lymphomes Malins Non Hodgkiniens dans le service de Médecine interne de l'hôpital national du Point G.

Thèse Chetcha–Chemeni B,

Med. Bamako 1996; 72 : N° 54

13–Revue d'évaluation sur le traitement : Prévention et traitement des principaux effets indésirables lié au cancer et à son traitement.

Kaiser J. M.

Dossier du CNHIM 2001, tome XXII, 1–2, p.45–64.

14–Hodgkin’s lymphoma in adults

William Townsend, David Linch

Lancet 2012; 380: 836–47

Department of Haematology, University College London Medical School, Cancer Institute, London, UK

15–Infectious diseases and risk of leukemia and non–Hodgkin’s lymphoma: A case–control study

Stefano Parodia, Irene Santib, Enza Maranic, Claudia Casellac,

Leukemia Research 36 (2012) 1354– 1358

16– Distribution of Lymphoid Neoplasms in China

Analysis of 4,638 Cases According to the World Health

Organization Classification

Jian Sun, MD, 1 Qunpei Yang, MD, 2* Zhaohui Lu, MD, PhD, 1*

Miaoxia He, MD, 3 Li Gao, MD, 3 Minghua Zhu, MD, PhD...

17– Analysis of 142 Northern Chinese Patients With

Peripheral T/NK–Cell Lymphomas Subtype Distribution,

Clinicopathologic Features, and Prognosis

Ya–Li Ren, MD, Lin Nong, MD, Shuang Zhang, MD, Jing Zhao, PhD,

Xiao–Ming Zhang, MD,

and Ting Li, MD